

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2006

N°105

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Par

Frédérique TOULGOAT

Née le 26 septembre 1976 à Rennes (35)

*Présentée et soutenue publiquement
le 16 mai 2006 à Nantes*

***Apports de la spectroscopie protonique monovoxel
dans l'évaluation des tumeurs gliales cérébrales***

Président : Monsieur le Professeur A. de KERSAINT-GILLY

Directeur : Monsieur le Docteur H.-A. DESAL

SOMMAIRE

1. Introduction	6
2. Rappels en spectroscopie par résonance magnétique	7
2.1. Principes généraux de la spectroscopie par résonance magnétique	7
2.2. Acquisition	9
2.3. Traitement des données brutes	14
2.4. Interprétation	16
3. Généralités sur les tumeurs cérébrales	19
3.1. Classifications anatomopathologiques	19
3.2. Biologie moléculaire des oligodendrogliomes	22
3.3. Caractéristiques cliniques et radiologiques	23
3.4. Caractéristiques radiologiques des oligodendrogliomes	25
3.5. Prise en charge thérapeutique	32
4. Matériels et méthodes	34
4.1. Patients/volontaires	34
4.2. Acquisition des données	37
4.3. Post-traitement	37
4.4. Traitements statistiques des données	40
5. Résultats	41
5.1. Exemples de spectres obtenus	41
5.2. Statistiques par groupes	43
5.3. Analyse en composantes principales (ACP)	52

6. Discussion	59
6.1. Choix de la méthode de localisation	59
6.2. Choix du type de quantification	60
6.3. Utilisation et comparaison des 4 temps d'écho	60
6.4. Choix du temps de répétition	62
6.5. Choix du monovoxel versus multivoxel	62
6.6. Métabolites explorés, rapports déterminants	63
6.7. Hétérogénéité des tumeurs	65
6.8. Sélection des patients	66
6.9. Intérêt de l'analyse en composante principale	66
7. Conclusion et perspectives	68
8. Bibliographie	69
9. Annexe	73

1. INTRODUCTION

Depuis le début des années 80, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a connu de nombreuses innovations en particulier dans le domaine neuroradiologique. Différentes méthodes d'explorations dites fonctionnelles ont vu le jour dont la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), venant en complément des informations anatomiques.

Les lésions habituellement visibles en imagerie morphologique classique sont le plus souvent liées à la présence de plus de molécules d'eau libre dans l'espace extra-cellulaire ou d'une forte proportion de cellules anormales. On peut donc imaginer que certaines perturbations métaboliques pathologiques peuvent ne pas se traduire par une anomalie de signal notamment à un stade précoce.

Parmi les domaines d'investigation neuroradiologique, l'exploration des tumeurs gliales fait partie des potentiels bénéficiaires de cette nouvelle imagerie. La prise en charge et donc la décision thérapeutique sont désormais le fait d'une équipe multidisciplinaire au sein de laquelle le neuroradiologue tient une place importante. La spectroscopie apparaît dans ce cadre comme un élément supplémentaire d'aide à la décision, l'enjeu étant d'évaluer le potentiel d'agressivité de la tumeur afin d'adapter au mieux la thérapeutique.

Les publications à ce sujet se sont multipliées ces dernières années avec parfois des résultats très différents, apparaissant fortement influencés par les opérations de post-traitement.

Cette étude a été effectuée en spectroscopie cérébrale *in vivo* à un seul voxel sur une double population. Il s'agissait d'une part de volontaires sains et d'autre part de patients atteints de tumeurs gliales de différents grades.

Un protocole de post-traitement original a été élaboré. Dans celui-ci, la modélisation a été complexifiée par la prise en compte de l'effet des couplages au second ordre et de la J-modulation.

Plusieurs rapports de métabolites à différents temps d'échos ont été calculés afin d'essayer de déterminer les éléments les plus discriminants du type de lésion gliale.

2. RAPPELS EN SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (SRM)

2.1. Principes généraux de la spectroscopie par résonance magnétique (1, 2)

Tout noyau de spin non nul, ayant un rapport gyromagnétique propre γ , soumis à l'action d'un champ magnétique B_0 , émet un signal de résonance magnétique (RMN) à une fréquence précise ω_0 définie par la relation de Larmor

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

Après une excitation par une impulsion de radiofréquence (RF) de même fréquence, on peut enregistrer un signal RMN dont l'amplitude est proportionnelle au nombre de noyaux présents dans l'échantillon. En mesurant le signal d'un noyau donné point par point dans un plan de coupe, on va donc pouvoir reconstruire une cartographie de la distribution de ce noyau, les intensités étant modulées par les temps de relaxation et les choix des paramètres des séquences. Le noyau d'hydrogène est celui utilisé en IRM morphologique. Il a l'avantage d'être abondant à l'état naturel, d'avoir une bonne sensibilité RMN et d'être présent dans toutes les molécules en particulier l'eau (qui représente 70% du corps humain)

La SRM *in vivo* utilise, entre autres, comme l'IRM morphologique, le noyau de l'atome d'hydrogène. L'environnement électronique de l'hydrogène, dans le cas présent, va modifier le champ magnétique local vu par chaque groupement chimique. La fréquence de résonance des différents groupements chimiques va ainsi être modifiée selon le groupement chimique dans lequel cet hydrogène est engagé. Cette légère variation correspond au phénomène de déplacement chimique. Le champ magnétique local (B_{loc}) correspond donc à B_0 auquel s'ajoute l'influence de l'environnement chimique, soit une fréquence de résonance ν définie par la relation suivante :

$$\nu = \gamma \cdot B_{loc} / 2\pi$$

Ainsi à chacun des groupements chimiques contenant de l'hydrogène correspond un déplacement chimique précis. Chaque molécule résonne donc à une fréquence qui lui est propre et peut donc être identifiée grâce à cela.

Le déplacement chimique va être représenté sur un graphique par un spectre de raies, chaque raie correspondant à un groupement chimique donné. L'axe des x, correspondant au déplacement chimique, est gradué en ppm (partie par millions) par rapport à une référence 0, permettant de s'affranchir de la valeur du champ magnétique. En spectroscopie protonique, la référence choisie est le tétraméthylsilane (TMS). Par convention, la position 0 est placée à droite. (figure 1)

On obtient donc une valeur de déplacement chimique δ définie par la relation suivante

$$\delta = (\nu_x - \nu_{réf}) * 10^6 / \nu_{réf}$$

ν_x : fréquence de résonance du groupement étudié

$\nu_{réf}$: fréquence de résonance de la référence (TMS)

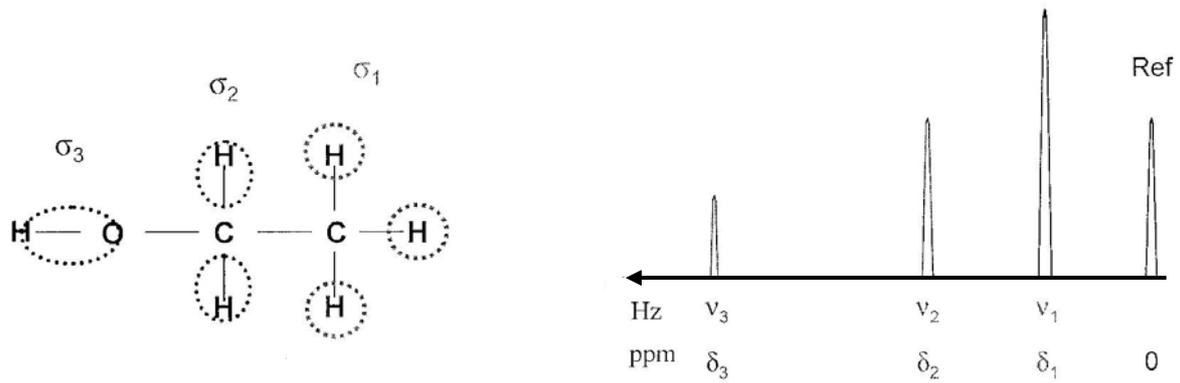


Fig. 1 : exemple d'une molécule ayant 3 groupements chimiques différents (σ_1 , σ_2 , σ_3) contenant des atomes d'hydrogène avec la représentation graphique spectrale de ces derniers selon leur déplacement chimique (δ_1 , δ_2 , δ_3) / leur fréquence de résonance (ν_1 , ν_2 , ν_3)

Par ailleurs, l'interaction entre les noyaux des groupements chimiques voisins peut modifier le champ magnétique local. Cela produit une décomposition de chaque raie en plusieurs raies se répartissant de manière symétrique autour de la fréquence attendue (doublet, triplet...). Ce phénomène, indépendant du champ magnétique externe, est lié à des couplages spin-spin entre les noyaux placés à proximité sur une même molécule. La distance entre les 2 raies est exprimée par la constante de couplage J en Hertz. Lors d'une acquisition RMN, les raies d'un doublet s'inversent lorsque le temps d'écho $TE=1/J$. Cette propriété va permettre de séparer à un temps d'écho précis des pics ayant le même déplacement chimique.

Par exemple, on retrouve à 0.9 ppm le groupement CH_3 des acides aminés et CH_3 des lipides, à 1.3 ppm le groupement CH_3 des lactates et CH_2 des lipides. A $TE = 136\text{ms}$, le pic des lactates et des acides aminés devient négatif, celui des lipides restant positif. (figure 2)

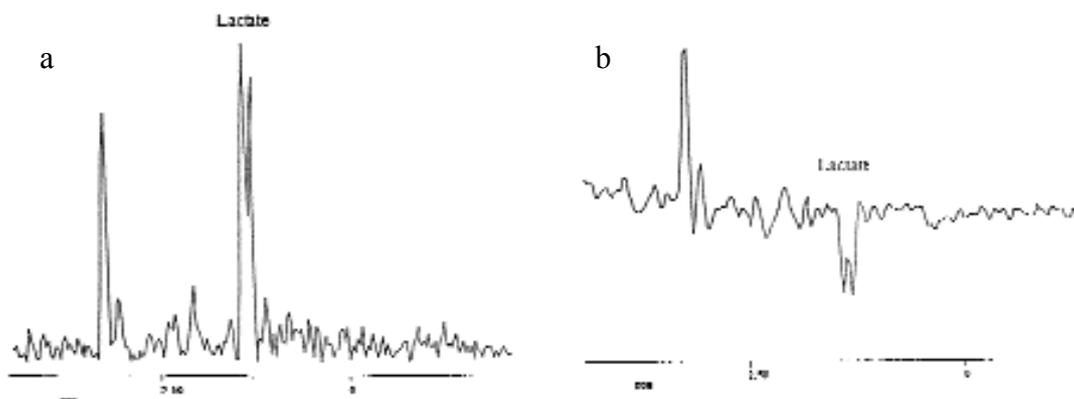


Fig. 2 : glioblastome (a) TE de 272 ms : lactate sous la forme d'un doublet positif. (b) TE de 136 ms : lactate sous la forme d'un doublet inversé (2)

2.2. Acquisition (3)

La SRM *in vivo* utilise la technologie des IRM morphologiques, voire les mêmes machines auxquelles on a simplement ajouté le matériel électronique et les programmes informatiques nécessaires. La seule contrainte est de disposer d'une machine équipée d'un aimant au minimum de 1.5 Tesla.

L'acquisition des séquences de spectroscopie s'effectue d'ailleurs généralement au cours d'un examen d'IRM conventionnel sans contraintes supplémentaires pour le patient en dehors d'un allongement de la durée de l'examen.

Des séquences d'IRM morphologique seront donc réalisées au préalable selon un protocole propre à chaque centre. On réalisera de préférence l'injection de contraste après l'acquisition des spectres, l'injection de Gadolinium pouvant être responsable d'un petit élargissement du signal de la Choline (allongement de son T2) sans changement significatif de l'aire de résonance.

Deux formes de spectroscopie sont actuellement disponibles :

- la spectroscopie monovoxel (SVS) permettant le recueil d'un spectre au sein d'un petit volume d'intérêt.
- l'imagerie spectroscopique permettant de recueillir plusieurs spectres au sein d'une matrice dans un volume déterminé (CSI 2D)

Nous ne nous intéresserons ici qu'à la spectroscopie monovoxel.

2.2.1. Pré-requis à l'utilisation d'un protocole de spectroscopie

Avant de pouvoir effectuer des acquisitions dans des conditions correctes, on devra s'assurer du bon fonctionnement de son imageur. Il faudra donc vérifier, au tout départ et régulièrement ensuite, sur un objet test, la reproductibilité des spectres obtenus ainsi que l'homogénéité du champ magnétique au sein du fantôme.

De plus, l'homogénéité du champ B_0 dans le volume d'intérêt est primordiale pour la qualité du spectre. Elle permet d'améliorer le rapport signal sur bruit, la résolution spectrale et donc la modélisation des courbes. Un réglage préalable du champ magnétique, de manière automatique, sur le volume global de la tête peut être nécessaire.

2.2.2. Position du volume d'intérêt (VOI)

On emploie le terme de voxel pour désigner le volume étudié. En général, la taille du voxel varie de 2 à 8 cm³. Le nombre de moyennes sera adapté au volume choisi afin de conserver un rapport signal sur bruit acceptable.

Cette étape peut s'avérer difficile dans de nombreuses situations.

Premièrement, la présence de fer (et donc de sang) perturbe considérablement l'homogénéité de B_0 rendant les spectres ininterprétables.

De la même manière, les artefacts de susceptibilité magnétique sont responsables d'une diminution du rapport signal sur bruit et d'une mauvaise résolution spectrale. L'analyse de

certaines zones comme les régions temporales antérieures ou même la fosse postérieure pourra être difficile, l'inclinaison du volume pouvant limiter ces artéfacts.

Les lipides (du scalp ou de la moelle osseuse) peuvent venir contaminer le signal. Leur signal sera repérable par leur déphasage ainsi que par un déplacement chimique aberrant. Ils pourront néanmoins être responsables d'une déformation importante de la ligne de base, rendant le spectre ininterprétable. Certains ont donc proposé de rajouter de bandes de saturation autour du volume.

Compte tenu de l'importance du placement du volume, une injection de Gadolinium pourra donc être tolérée si elle permet une optimisation du recueil du signal.

2.2.3. Choix de la séquence (3, 4)

En SVS, le volume d'intérêt peut être sélectionné en 1 acquisition grâce à 3 impulsions, chacune sélective dans un plan de l'espace, par l'intermédiaire d'un gradient associé à une impulsion RF (radiofréquence). On obtient un volume compris entre 1 et 8 cm³. (figure 3)

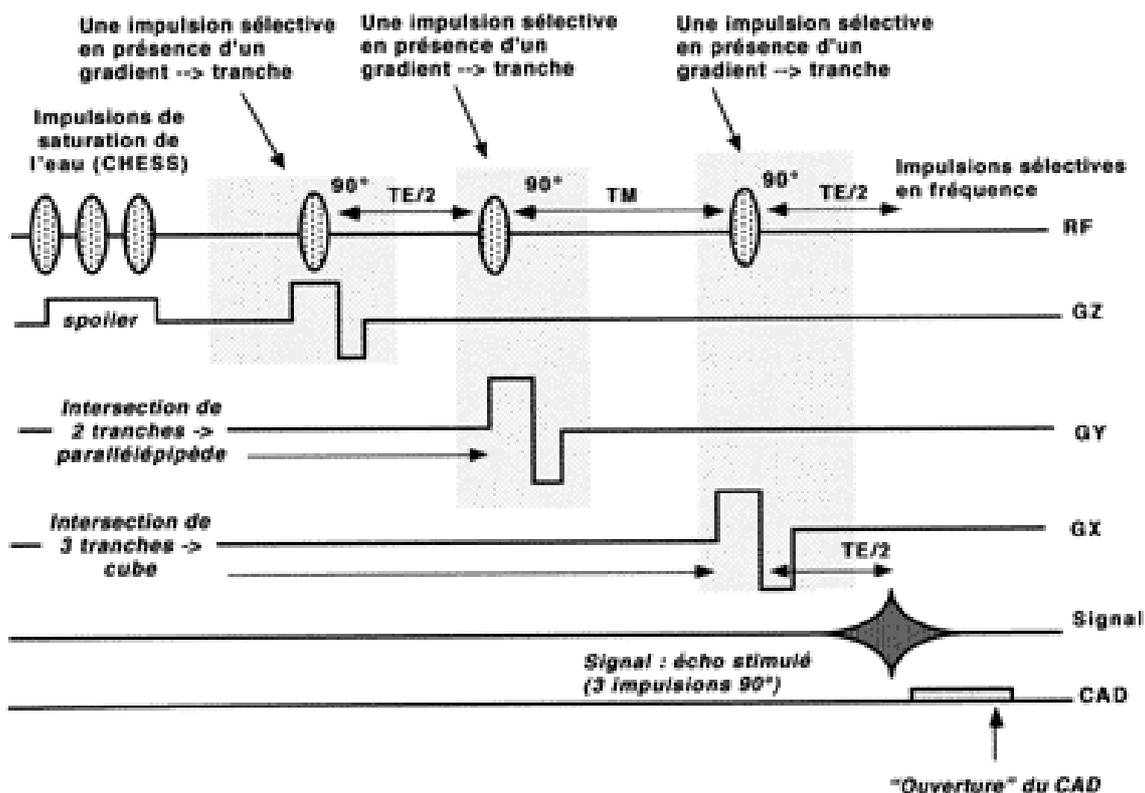


Fig. 3 : sélection du voxel au cours d'une séquence STEAM par l'excitation d'une coupe à l'aide d'un gradient associé à une impulsion RF dans les 3 directions de manière successive (3)

Différentes séquences sont utilisées, faisant appel au principe de localisation d'un volume. Elles sont basées soit sur l'écho de spin soit sur l'écho stimulé.

- Séquence d'écho de spin (PRESS – Point Resolved Spectroscopy)

Elle consiste à appliquer une impulsion sélective de 90° suivie de 2 impulsions sélectives de 180° . Après l'excitation causée par l'impulsion de 90° , l'aimantation persiste dans le plan x-y jusqu'à l'acquisition des données. Chaque impulsion est associée à un gradient dans chaque axe permettant la sélection du volume ciblé (figure 4)

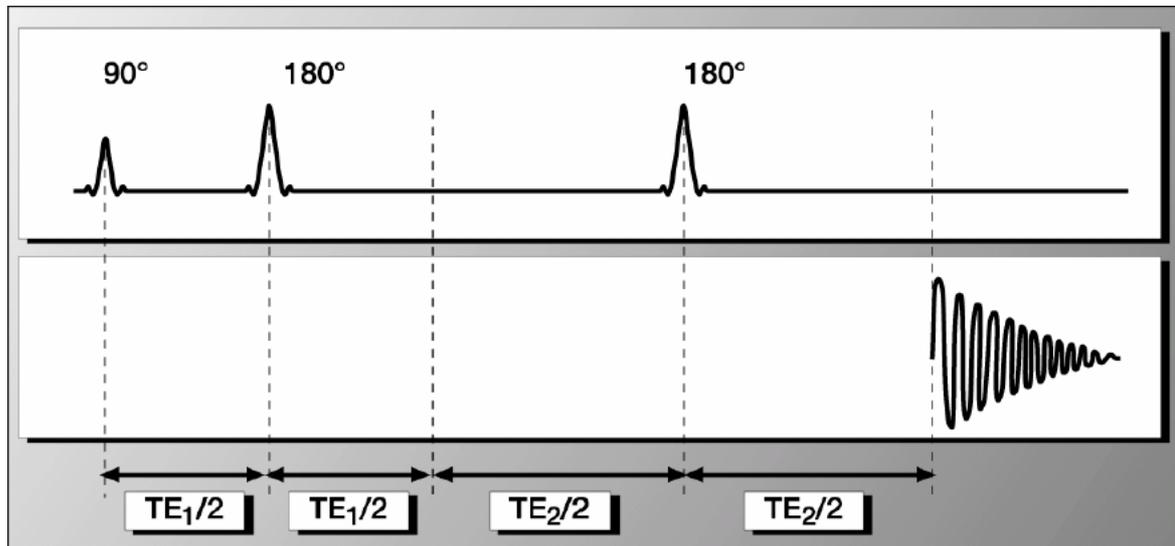


Fig. 4 : chronogramme schématisé d'une séquence PRESS (tiré du manuel utilisateur Syngo Siemens)

- Séquence STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode)

Cette séquence utilise 3 impulsions de 90° , associées à l'application d'un gradient dans chaque axe permettant de sélectionner le volume. La première fait basculer l'aimantation dans le plan xy. La seconde fait rebasculer une partie de l'aimantation en direction de z. L'aimantation transversale restante chute ensuite durant un temps appelé TM (temps de mixage) et ne participe pas au signal, engendrant une perte dans la mesure liée au T1 des métabolites étudiés. La 3^{ème} impulsion fait rebasculer l'aimantation dans le plan xy. (figure 5)

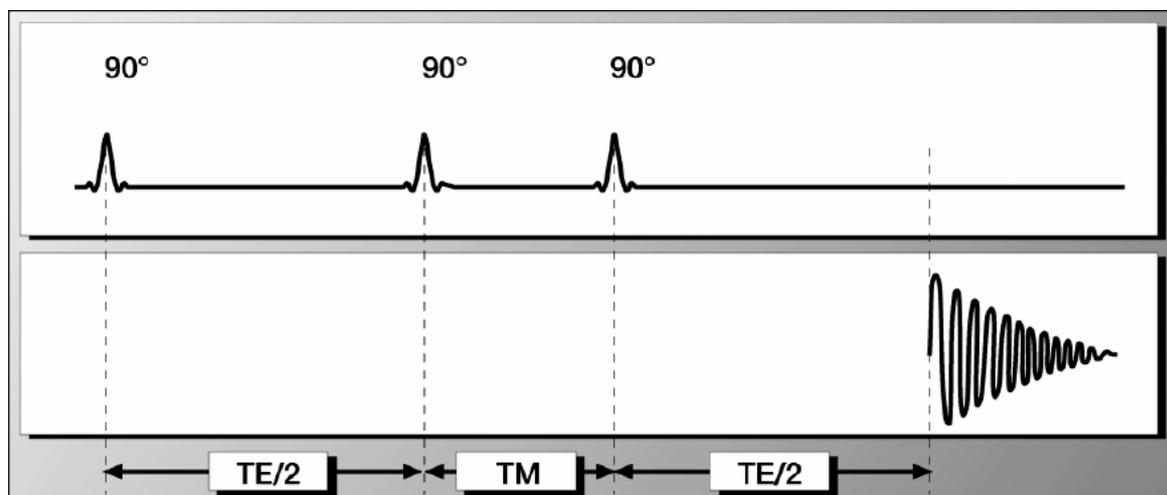


Fig. 5 : chronogramme schématisé d'une séquence STEAM (tiré du manuel utilisateur Syngo Siemens)

- Comparaison des 2 séquences

- En échos stimulés (STEAM), aucune impulsion à 180° n'est utilisée. Un écho simple est généré souffrant donc moins de la pondération T2, le signal est moins contaminé par des zones extérieures au voxel. Elle réalise une meilleure localisation. Par ailleurs des temps d'écho plus courts sont possibles. Le système est moins sollicité lors de la production d'impulsions RF. Les modulations des signaux dues au couplage J sont plus faibles que dans les séquences en spin écho.
- En spin écho (PRESS), le rapport signal sur bruit est doublé. Cette séquence sera donc utilisée préférentiellement pour l'acquisition de spectres à TE long. Par contre, l'utilisation d'un écho de spin est responsable d'une acquisition différée. La pondération T2 va donc s'exprimer dans le signal recueilli. Une impulsion de 180° est utilisée, responsable de la détérioration des profils de coupe.

2.2.4. Choix du temps d'écho (TE) (1)

Il représente un facteur important, déterminant le nombre de métabolites détectés et la qualité de la ligne de base (figure 6).

Plus le TE est court, plus on détecte de métabolites. Néanmoins, plus on détecte de métabolites, plus la séparation des raies peut s'avérer difficile. Ainsi, l'erreur de mesure est évaluée à 10% sur les spectres à TE long et à 15% sur les spectres à TE court.

A un TE long, la plupart des métabolites n'ont plus de signal détectable. Il persiste la choline, la créatine, le NAA et les lactates. Leurs mesures à TE longs permet donc de limiter les erreurs liées à la contamination par les pics adjacents.

Le TE court permettra lui de mesurer les métabolites comme le myo-inositol ou le glutamate par exemple.

Certains temps d'écho comme précédemment expliqué présentent par ailleurs un intérêt particulier (cf. inversion du doublet des lactates à TE 135 ms)

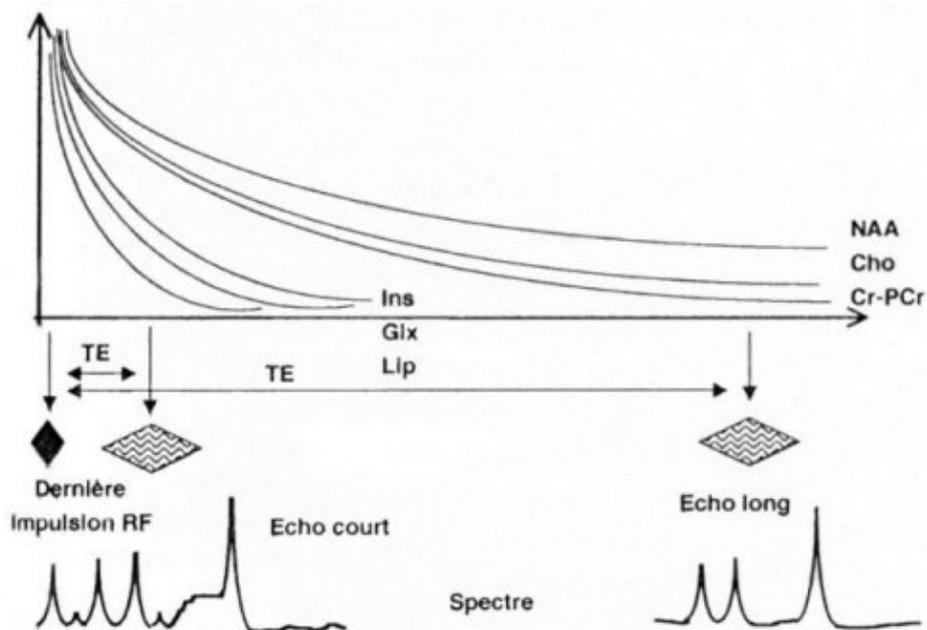


Fig. 6 : (a) composition du spectre en fonction du TE (valeurs arbitraires) (2)

2.2.5. Suppression du signal de l'eau (1)

Le signal de l'eau présente une grande amplitude (10 000 fois la concentration des métabolites recherchés) avec un déplacement chimique (4.7-4.8 ppm) très proche de celui des métabolites que l'on veut détecter (figure 7). Il est donc nécessaire de s'affranchir de son signal pouvant masquer ceux des atomes d'hydrogène des autres molécules.

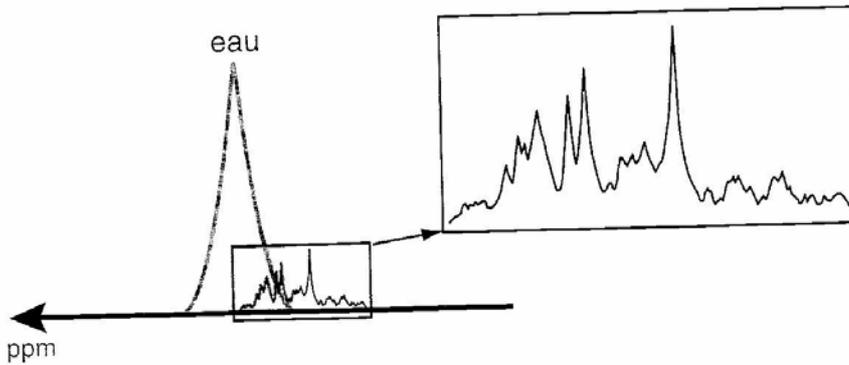


Fig. 7 : Représentation spectrale schématique du pic de l'eau et des différents métabolites, montrant l'importance du pic de l'eau et la proximité de sa fréquence de résonance aux autres métabolites (1)

Différents procédés peuvent être utilisés :

- des impulsions binomiales, comme celles utilisées pour la suppression du signal de la graisse
- la séquence WEFT (Water Eliminated Fourier Transform), correspondant à une séquence inversion récupération avec un temps d'inversion choisi de manière à supprimer le signal de l'eau
- la séquence CHESS (CHEMical Shift Selective) se basant sur l'application de 3 impulsions de 90° de largeur de bande très étroite, centrées sur la fréquence de résonance de l'eau suivies d'un gradient dit « spoiler ». Elle réduit le signal de l'eau d'un facteur 1000 (figure 8)

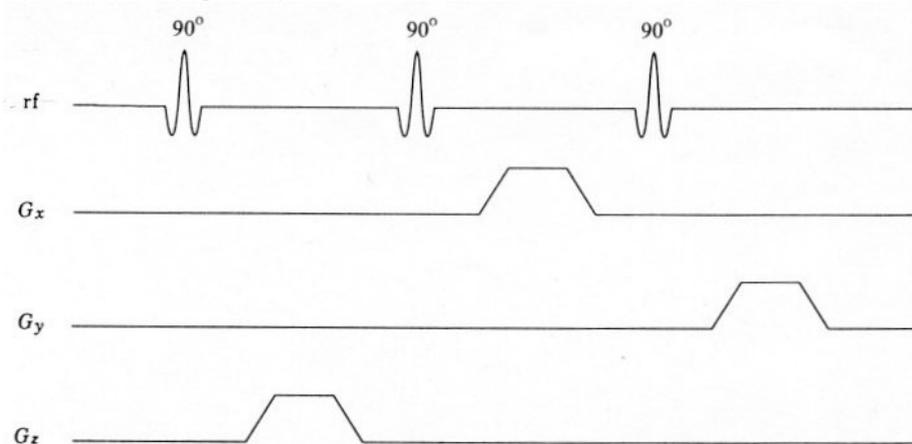


Fig. 8 : Chronogramme de la séquence CHESS

2.3. Traitement des données brutes (5)

Il se fait en général de manière automatique ou semi-automatique. Il comprend différentes opérations

2.3.1. Filtrage

Son but est d'augmenter le rapport signal sur bruit en jouant sur les 2 paramètres. Des fonctions mathématiques de nature et de forme variées sont appliquées sur tout ou sur une partie du signal : gaussienne, exponentielle, lorentzienne, fonction de Hanning ou rectangle.

2.3.2. Zéro filling

Il correspond à une augmentation artificielle du nombre de points de valeur nulle rajoutés à la fin du signal. Généralement, le nombre de points du signal d'origine est doublé. La transformation de Fourier s'appliquera ainsi sur le nombre total de points final. Le nombre de points décrivant le signal sera donc augmenté permettant d'améliorer (artificiellement) la résolution.

2.3.3. Elimination des courants de Foucault

La correction des déphasages entraînés par ces courants générés par les gradients de champ magnétique est faite automatiquement avant tout autre traitement du signal.

2.3.4. Transformation de Fourier

L'accès aux paramètres permettant de la modifier n'est en général pas donné par les constructeurs.

2.3.5. Correction du décalage de fréquence

L'effet des gradients et/ou de la saturation de l'eau peut induire un décalage en fréquence. Certains programmes permettent donc le recalage des spectres à partir d'un spectre de référence de l'eau obtenu sans saturation de cette résonance et sans gradient de codage de phase.

2.3.6. Correction du décalage de phase

On cherche à obtenir un ensemble de raies parfaitement lorentziennes sans composante en dispersion (partie imaginaire), ne représentant donc que la partie réelle du signal. La correction se limite en général aux erreurs de phase d'ordre 0. Une fois la correction effectuée, le spectre obtenu présente des résonances globalement symétriques (2 « pieds » des résonances sur la même ligne horizontale située à mi-bruit), la ligne de base pouvant ainsi être ensuite définie (figure 9).

Elle est plus facile pour les spectres obtenus à TE long, le risque étant de générer des différences de valeur de surface de résonance très importantes. En cas d'impossibilité à corriger la phase sur un écho long, il sera préférable de considérer le spectre comme non contributif.

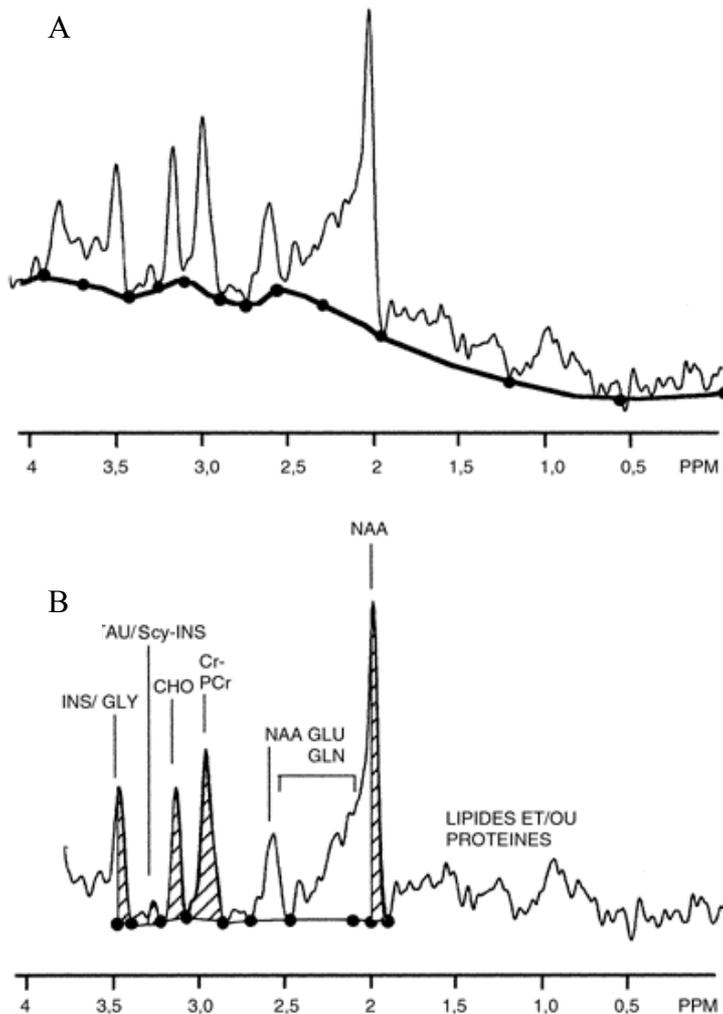


Fig. 9 : Exemple de spectres acquis avec une séquence STEAM pour un TE de 20 ms avant (A) et après (B) correction de la ligne de base. Celle-ci passe par le bruit à mi-intensité. Les « pieds » des résonances des principaux métabolites sont sur la même ligne horizontale témoins d'une bonne phase. (3)

2.3.7. Ligne de base

Sa correction n'est souvent pas nécessaire aux TE longs. Par contre aux TE courts, l'augmentation du nombre de résonance et les effets de couplage rendent sa définition plus complexe. La correction se fait à l'aide de polynôme ou d'autres fonctions type spline par exemple. Elle est effectuée de manière semi-automatique mais un ajustement manuel pourra être nécessaire. Une saturation correcte du signal de l'eau est importante si on veut éviter les ondulations et distorsions de cette ligne.

2.4. Interprétation

2.4.1. Critères de rejet/d'acceptation

Le spectre sera jugé comme peu interprétable si un ou plusieurs des items suivants sont retrouvés (figure 10) (3, 5)

- Rapports signal sur bruit inférieur à 3.
- Présence d'une contamination lipidique exogène déphasée avec/sans déplacement chimique anormal (scalp)
- Largeur à mi-hauteur supérieure à 5 Hz
- Coalescence des aires de la choline et de la créatine
- Impossibilité d'obtenir une phase correcte du spectre
- Impossibilité de corriger une ligne de base déformée

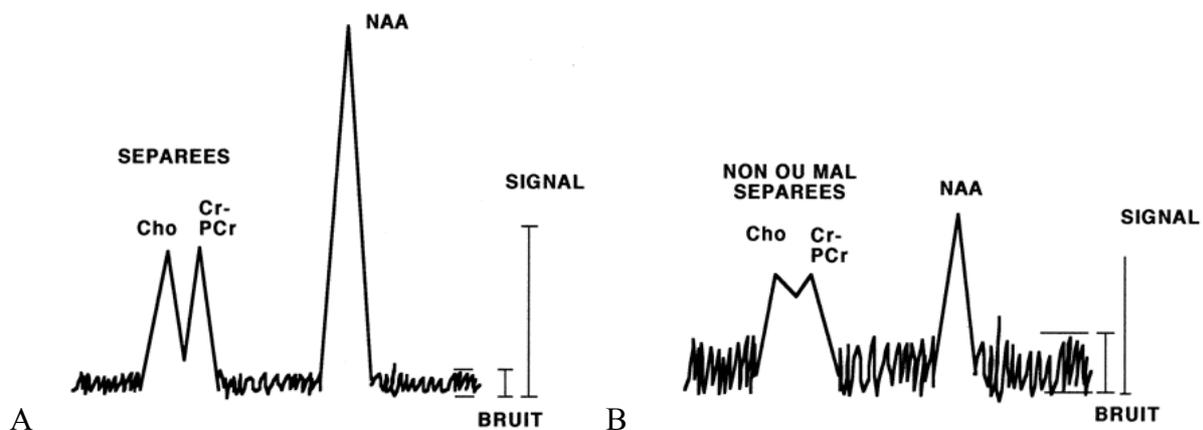


Fig. 10 : exemple d'un spectre utilisable (A) et d'un spectre ne possédant pas les critères d'acceptation (B). (3)

2.4.2. Détection des résonances, métabolites mis en évidence (2)

Le résultat devant être pris en compte est l'aire sous la courbe et non l'intensité du signal. En effet, seule l'aire sous la courbe est proportionnelle à la quantité de signal. De plus, une mauvaise homogénéité du champ magnétique peut conduire à des erreurs importantes sur l'intensité des résonances. Compte tenu de la dégradation du rapport signal/bruit, la même chose existe en cas d'épaulement.

Après suppression du signal de l'eau, seuls les métabolites présents à une concentration supérieure ou égale à 1mmoles/L seront détectables.

A un temps d'écho long, 4 métabolites sont principalement détectés : N-acétyl-aspartate (NAA), choline (Cho), créatine (Cr), lactates (Lac). Les 3 premiers correspondent aux métabolites principaux du tissu sain.

A un temps d'écho court, on peut retrouver des pics issus des lipides mobiles, des lactates, de l'alanine, du NAA, du glutamate, de la glutamine, du GABA, de la créatine, de la choline, de la taurine, du scyllo-inositol, du glucose, du myoInositol, de la carnosine et de l'histidine. (figure 11)

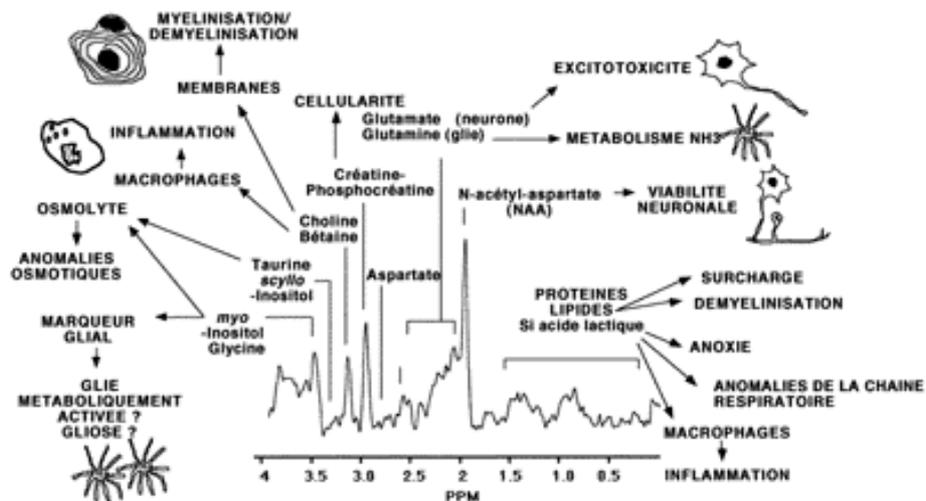


Fig.11 : Représentation sur le spectre des différents métabolites avec leurs principales applications dans le fonctionnement neuronal (3)

Compte-tenu de leur faible concentration en proton, tous les neurotransmetteurs (acétylcholine, norépinéphrine, dopamine, sérotonine) ne sont pour le moment pas détectables. Par ailleurs, la plupart des macromolécules (myéline, protéine, nucléosides, nucléotides, RNA et DNA), du fait de leur faible mobilité, ne sont également pas mesurables.

- Le N-Acétyl-Aspartate (NAA – 2.02 ppm)

Il est retrouvé dans le cerveau mature uniquement dans les neurones et les axones. Il est donc considéré comme le reflet du fonctionnement neuronal même si son rôle exact est inconnu. On constate dans la plupart des pathologies une diminution non spécifique de celui-ci : tumeur cérébrale, accident ischémique, épilepsie, sclérose en plaques, pathologies neuro-dégénératives... On note une augmentation spécifique dans la maladie de Canavan.

- Créatine (Cr - 3.02 ppm)

Ce pic correspond à la somme de la créatine et de la phosphocréatine. Elle est le reflet indirect du métabolisme énergétique. De plus, compte tenu de sa relative stabilité au cours des différents processus pathologiques, il est fréquemment utilisé comme pic de « référence » dans le calcul des rapports.

- Choline (Cho - 3.22 ppm)

Elle correspond à la glycérophosphocholine, à la phosphocholine et à la choline libre. Ces différents composés participent à la synthèse et à la dégradation membranaire. Elle est donc le reflet du métabolisme membranaire. Son signal est accru en cas de gliose astrocytaire, d'inflammation ou lorsqu'il existe une densité membranaire accrue. Elle diminue dans les lésions ischémiques.

- Le Lactate (Lac – doublet à 1.32 ppm)

Dans des conditions normales, son signal est quasi indétectable compte tenu de sa faible concentration. L'augmentation se produit en cas de perturbation du métabolisme énergétique (ischémie, tumeur cérébrale, pathologies mitochondriales...)

- Le myo-Inositol (mI - 3.6 ppm)

Il n'est visible qu'à des TE courts. Son rôle est encore mal connu. Il est considéré comme un marqueur glial et semblerait jouer un rôle dans la régulation osmotique et le volume cellulaire.

- Les lipides (Lip)

Ils se situent à 1.3 ppm pour le groupement CH₂ (superposé avec le lactate) et à 0.9 ppm pour les CH₃ (superposés avec les acides aminés). Ils ne sont retrouvés en quantité significative que dans les tissus pathologiques, notamment en cas de lésions tumorales agressives.

- Le glutamate et la glutamine (entre 2 et 2.5 ppm)

Leur pic est observable uniquement à TE court. Il constitue un massif complexe compte tenu de l'existence de multiplets et est donc d'utilisation difficile. Le glutamate joue un rôle dans le métabolisme mitochondrial, il provient principalement du GABA. La glutamine intervient dans les mécanismes de détoxification et de régulation de l'activité des neurotransmetteurs.

- L'alanine (doublet à 1.48 ppm)

Elle est en concentration trop faible dans le cerveau sain pour être détectable. Sa présence sera donc en faveur de processus pathologiques, notamment en cas de méningiome. Son doublet s'inverse à TE 135ms.

- Les acides aminés (large multiplet à 0.97 ppm, valine, leucine, iso-leucine)

Ils sont quasi caractéristiques des abcès à pyogènes. Leur multiplet s'inverse à TE 136ms, les individualisant du massif des lipides. Ils sont en général associés en cas d'abcès à l'acétate (1.9 ppm) et au succinate (2.4 ppm).

2.4.3. Quantification

La quantification va pouvoir s'effectuer de 2 manières :

- absolue, en utilisant une référence interne constante, en général l'eau, ou une référence externe.
- relative, par le biais des rapports de pics.

On utilise plutôt en routine clinique la méthode relative. Elle présente certes ses limites mais a le mérite d'être plus facilement applicable. On utilise le calcul des rapports des aires sous les raies des principaux métabolites.

Les valeurs calculées doivent ensuite être comparées à des valeurs témoins mesurées dans le même type de localisation anatomique. Compte tenu de la variabilité des mesures liée aux paramètres de la séquence, aux caractéristiques des impulsions de radiofréquence et aux performances des systèmes de gradients, il apparaît préférable de disposer d'un jeu de volontaires sains permettant de déterminer les valeurs non pathologiques de l'imageur utilisé.

2.4.4. Exemples d'applications cliniques de la SRM (2, 6)

Le champ d'application en pathologie cérébrale est large. Certaines indications ont cependant trouvé clairement leur place. Dans les tumeurs cérébrales, la spectroscopie permet une approche de la classification des tumeurs par profil métabolique, particulièrement dans certains cas (méningiome, lymphome...). Elle est également utilisée afin de déterminer des critères d'agressivité, dans le suivi thérapeutique (différentiation radionécrose versus reprise évolutive, critères de réponse au traitement, évaluation des encéphalopathies iatrogènes).

Elle permet de différencier une lésion tumorale d'un abcès, ainsi que d'évaluer la réponse à l'antibiothérapie pour ce dernier. Dans l'encéphalopathie au VIH, les anomalies sont plus précoces que sur l'IRM conventionnelle, permettant là encore le suivi sous antirétroviraux. Des résultats encourageant sont par ailleurs retrouvés dans de multiples pathologies (dégénératives, sclérose en plaques (SEP)...).

3. GENERALITES SUR LES TUMEURS GLIALES CEREBRALES

Elles représentent presque 50% de l'ensemble des tumeurs intra-crâniennes primitives si on inclut les glioblastomes multiformes, les astrocytomes, les épendymomes, les tumeurs des plexus choroïdes et les oligodendrogliomes.

3.1. Classifications anatomopathologiques

Les tumeurs gliales ont fait l'objet de multiples classifications au fil du temps. Actuellement la classification OMS constitue la référence, celle de Ste Anne (Daumas-Duport) étant néanmoins fréquemment utilisée par les neuropathologistes français.

3.1.1. Classification OMS 2000 (7, 8)

Le type cellulaire prédominant (astrocyte ou oligodendrocyte) détermine le type de lésion (astrocytome ou oligodendrogliome). Le grade de malignité est ensuite défini en fonction du degré de différenciation ou d'anaplasie et à l'aide de plusieurs critères histologiques classiques (densité cellulaire, atypies nucléaires, activité mitotique, nécrose, prolifération vasculaire).

Elle sépare d'une part les astrocytomes « diffus »

- astrocytomes diffus, grade II : pas/peu de mitose et/ou d'atypie, pas de prolifération vasculaire.
- astrocytomes anaplasiques, grade III : mitoses et atypies présentes, pas de prolifération cellulaire.
- glioblastomes, grade IV : prolifération vasculaire, nombreuses mitoses, cellules peu différenciées, forte densité.

D'autre part, les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes

- oligodendrogliomes grade II / oligoastrocytomes grade II : peu/pas de mitose et/ou d'atypie nucléaire, cellules bien différenciées.
- oligodendrogliomes anaplasiques grade III / oligoastrocytomes anaplasiques III : prolifération vasculaire, mitoses et atypies nucléaires.
- glioblastomes grade IV : prolifération vasculaire, nombreuses mitoses, cellules peu différenciées, forte densité.

Les glioblastomes comprennent des formes de novo et secondaires, ces derniers résultant de la transformation de grade II ou III.

Cette classification reflète mal le caractère infiltrant de ces tumeurs, ne faisant pas la différence entre ce qui appartient en propre à la tumeur et ce qui correspond à du parenchyme infiltré notamment à de la prolifération astrocytaire réactionnelle.

Elle rend donc une interprétation très dépendante du fragment biopsié, sans tenir compte de l'hétérogénéité de la plupart de ces lésions. De plus, certains critères sont souvent contradictoires et souvent subjectifs (reproductibilité inter et intra-observateur pour une lame entre 20 et 60%) (9, 10).

3.1.2. Classification Ste Anne (7, 11)

Elle se base sur une interprétation « globale », intégrant les données clinico-radiologiques. Sur le plan anatomopathologique, elle se base sur l'analyse de la structure histologique tumorale, en distinguant 2 composantes :

- « le tissu tumoral solide » ne contenant que des cellules tumorales en contact les unes avec les autres, le parenchyme cérébral n'étant présent qu'à l'état résiduel. S'y associent des microvaisseaux néoformés.
- « les cellules tumorales isolées » : au sein de cette composante, le parenchyme est morphologiquement et fonctionnellement intact. Il est le siège d'une gliose réactive ainsi que d'un œdème plus ou moins marqué. A ce niveau, on ne retrouve pas de micro-vaisseaux néoformés.

Cette distinction correspond en imagerie à la prise de contraste au niveau du tissu tumoral solide, alors que les plages de cellules tumorales isolées se traduisent uniquement par de « l'œdème » (hypodensité au scanner, hypersignal T2/ hyposignal T1 en IRM).

L'imagerie peut néanmoins sous-estimer l'étendue des lésions. En effet, une microangiogenèse débutante pourra ne pas se traduire par une prise de contraste. D'autre part, l'infiltration ne sera visible qu'à partir d'un certain degré. Ceci a été confirmé par des études avec réalisation de biopsie à distance de l'anomalie de signal en T2. Celles-ci confirmaient la présence de cellules tumorales isolées à distance de l'anomalie de signal visible. (12)

Deux critères sont ainsi principalement retenus dans le grading de ces lésions : l'hyperplasie des cellules endothéliales (reflet de la microangiogenèse) et la prise de contraste

- Grade A : absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste
- Grade B : présence d'une hyperplasie endothéliale et/ou d'une prise de contraste

Cette méthode permet de pallier le problème de la représentativité des prélèvements. En cas de prise de contraste, la lésion sera classée B de manière systématique. En l'absence de prise de contraste, la tumeur ne peut être classée en grade B que si un seuil minimum d'hyperplasie endothéliale est observé.

Ces données ont des conséquences importantes sur la prise en charge des lésions gliales. L'exérèse chirurgicale complète de la composante infiltrative apparaît d'une part difficile et présentant un risque de déficit neurologique à la différence de la composante tissulaire tumorale solide n'incluant pas de tissu cérébral fonctionnel.

Seuls les astrocytomes pilocytiques ne peuvent être composés que de tissu tumoral (d'où un pronostic radicalement différent en cas d'exérèse chirurgicale possible)

Le caractère angiogénique diffère selon le type cellulaire. En effet, les tumeurs astrocytaires sont hautement angiogéniques, ce qui se traduit par l'existence d'une prise de contraste que la lésion soit bénigne (astrocytome pilocytique) ou maligne (glioblastome). Différemment, les oligodendrogliomes sont faiblement angiogéniques, l'alimentation des cellules tumorales

isolées se faisant par le biais du réseau capillaire du parenchyme infiltré. L'apparition d'une néo-angiogénèse accompagnée de tissu tumoral représente donc une modification importante du statut de ces lésions.

On notera que la classification de Saint-Anne n'individualise pas les astrocytomes diffus ou anaplasiques.

Trois grands groupes histologiques sont ainsi individualisés pour les tumeurs gliales classiques :

- les oligodendrogliomes ou oligo-astrocytomes de grade A correspondant le plus souvent à des oligodendrogliomes purement infiltrants.
- les oligodendrogliomes ou oligo-astrocytomes de grade B, formés pour la plupart de tissu tumoral et de cellules tumorales isolées.
- les glioblastomes, ayant des caractéristiques nucléaires propres, bien différentes.

3.1.3. Immunomarquage dans le diagnostic des oligodendrogliomes (8)

Actuellement, il n'existe pas de marqueur immuno-histochimique spécifique de l'oligodendrocyte.

En effet, la protéine gliofibrillaire acide (GFAP), marqueur le plus utilisé en routine, est présente à la fois dans les astrocytes réactifs et dans les astrocytes tumoraux ainsi que dans certains oligodendrocytes tumoraux.

De plus, les marqueurs de l'oligodendrocyte mature ne sont pas exprimés par les oligodendrocytes tumoraux.

Sont donc actuellement à l'étude les marqueurs de précurseurs des oligodendrocytes, notamment les facteurs de transcription type Olig. Leur intérêt en tant que marqueur diagnostique est cependant très discuté. Ils sont en effet retrouvés dans les astrocytomes pilocytiques, fibrillaires ou les glioblastomes.

3.2. Biologie moléculaire des oligodendrogliomes (13)

Des mutations sont responsables d'une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire. Elles concernent principalement des gènes suppresseurs de tumeurs type p53

Le gène p53 est muté dans plus de 50% des astrocytomes de grade II, rarement dans les glioblastomes de novo et dans les oligodendrogliomes purs. Les mutations du gène p53 semblent donc être un facteur pronostique défavorable

Par contre, dans le cadre des oligodendrogliomes, on retrouve fréquemment des délétions associées du chromosome 1p et 19q, ces anomalies n'étant retrouvées que dans moins de 10% des tumeurs astrocytaires.

Ces différents profils moléculaires ont une incidence pronostique. La délétion 1p isolée notamment semble représenter un facteur prédictif positif de réponse à la chimiothérapie et influence favorablement la survie.

D'autres altérations moléculaires comme les pertes du chromosome 10q, les délétions de P16/CDKN2A sembleraient elles avoir un rôle pronostique défavorable.

Le gène MGMT participe à la réparation de l'ADN en supprimant les groupements alkyls. Il va donc potentiellement induire des résistances aux chimiothérapies alkylantes. Les résultats demeurent cependant limités et parfois contradictoires. (14)

3.3. Caractéristiques cliniques et radiologiques

3.3.1. Oligodendrogliomes (15)

L'âge habituel du diagnostic se situe autour de 40 ans pour les bas grades, autour de 45 ans pour les hauts grades.

La localisation la plus fréquente est frontale (40%) avec une atteinte de la substance blanche s'étendant souvent au cortex.

Ils sont souvent révélés par une crise d'épilepsie (91,5% pour les grades A, 76% pour les grades B sur la série Sainte-Anne/Lyon) principalement partielles, un syndrome d'hypertension intra-crânienne (8% pour les grades A, 15% pour les grades B sur la série Sainte-Anne/Lyon) ou un déficit neurologique focal (5% pour les grades A, 18% pour les grades B sur la série Sainte-Anne/Lyon) étant moins fréquents.

Sur la série regroupant Sainte-Anne et Lyon, la médiane de survie globale était à 11 ans pour les grades A contre 4 ans pour les grades B avec un délai moyen de transformation de A en B de 4 ans.

3.3.2. Astrocytomes (16)

La population touchée a le plus souvent entre 30 et 40 ans pour les formes de bas grade, autour de 40-50 ans pour les formes dites anaplasiques.

La symptomatologie clinique est similaire aux oligodendrogliomes.

La localisation la plus fréquente se situe dans les régions frontale et temporale ainsi qu'au niveau du tronc cérébral (plus rare).

L'évolution des lésions de bas grade est très lente, sur plusieurs années, avec une transformation maligne dans plus de 50% des cas, se traduisant par une aggravation clinique rapide et une prise de contraste sur l'imagerie. Le pronostic pour les formes anaplasiques reste médiocre avec une médiane de survie autour de 2 ans.

L'aspect en imagerie des astrocytome diffus de grade II est relativement variable. L'aspect le plus typique se présente sous la forme d'une lésion infiltrante, globalement homogène, hypodense au scanner, hypoT1 hyperT2 à l'IRM (figure 14), sans effet de masse, des zones kystiques ou calcifiées pouvant être retrouvées.

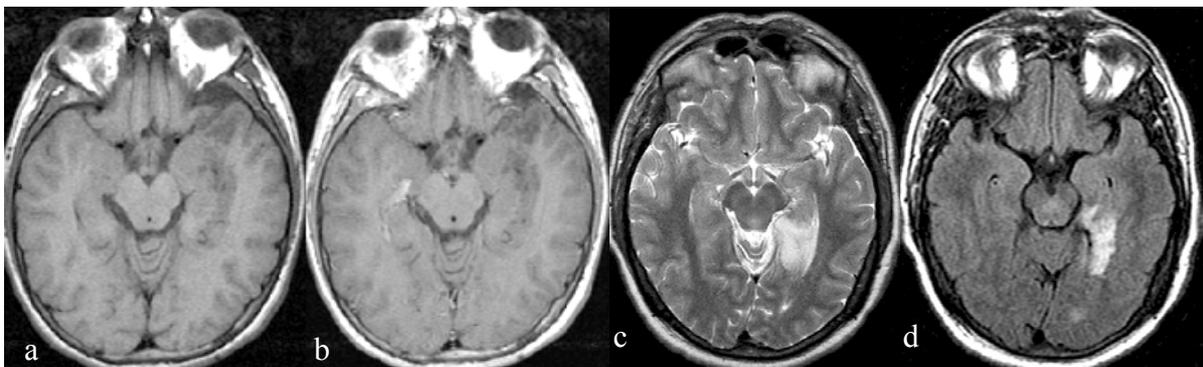


Fig. 14 : astrocytome de type II : (a) T1 axial sans injection, (b) T1 axial avec injection de Gadolinium, (c) T2 axial, (d) Flair axial

L'existence d'une prise de contraste n'est retrouvée que dans les astrocytomes anaplasiques grade III. Ce rehaussement, à la différence notamment des glioblastomes, se fait en plage sans élément véritablement annulaire (figure 15)

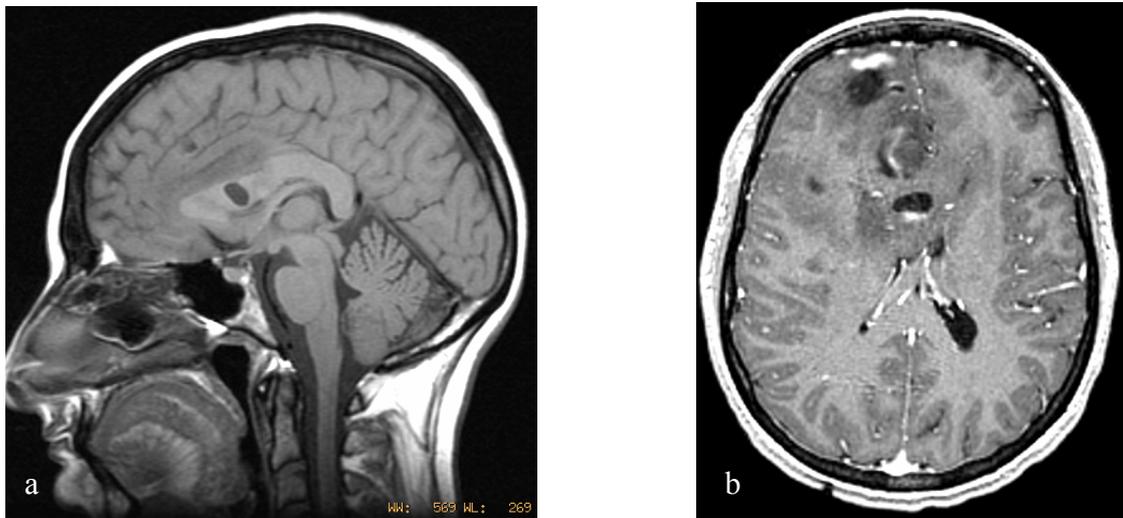


Fig. 15 : Astrocytome anaplasique : (a) T1 sagittal sans injection de Gadolinium, (b) T1 axial après injection de Gadolinium montrant une lésion hétérogène avec prise de contraste focale.

3.3.3. Glioblastomes (16)

Ils touchent des patients plus âgés autour de 60 ans notamment pour les formes de novo.

Ils se localisent essentiellement au niveau de la substance blanche des lobes frontaux et temporaux, l'atteinte des ganglions de la base n'étant pas rare. L'atteinte bi-hémisphérique via le corps calleux représente une forme commune.

Leur mode de révélation est similaire, crise d'épilepsie ou déficit neurologique focal, l'histoire naturelle de ces tumeurs étant beaucoup plus rapide avec une médiane de survie inférieure à 1 an et un taux de survie à 5 ans proche de 0.

En IRM (figure 16), ils apparaissent comme un processus expansif hétérogène en hyposignal T1/hypersignal T2 avec une prise de contraste intense annulaire et un centre nécrotique. L'effet de masse est habituellement important. En diffusion, on note une chute de l'ADC importante.

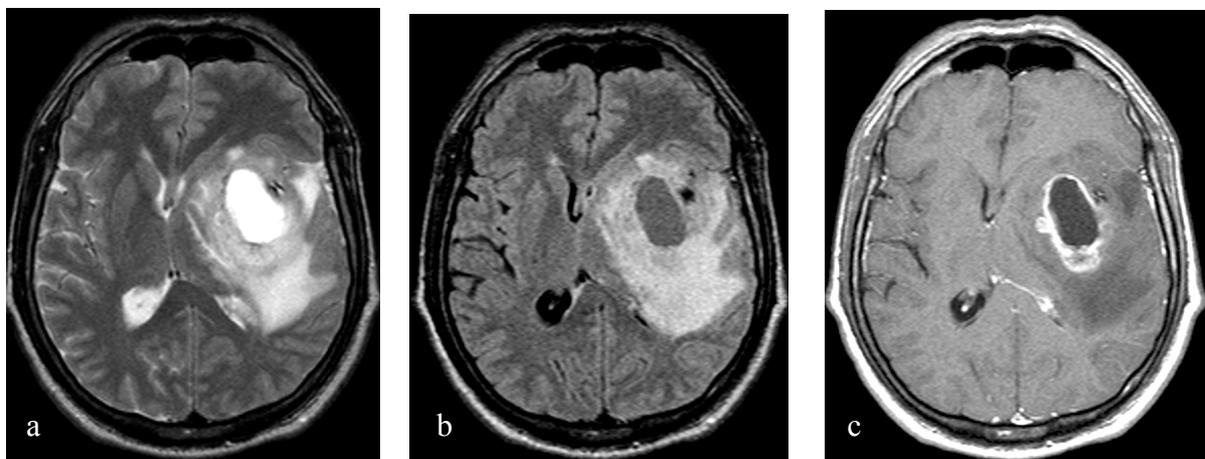


Fig. 16 : glioblastome (grade IV) coupes axiales en (a) T2, (b) flair et (c) T1 après injection de Gadolinium

3.4. Caractéristiques radiologiques des oligodendrogliomes

3.4.1. Scanner (16)

L'aspect de la lésion est hypodense. Une prise de contraste pourra éventuellement être mise en évidence. Néanmoins, face à l'IRM, le scanner ne garde que très peu d'indications : calcifications (figure 17), étude des structures osseuses et contre-indications à la réalisation d'une IRM.

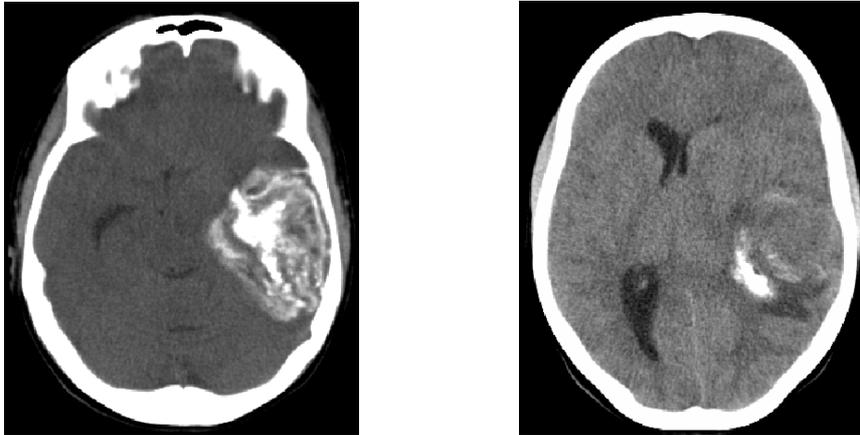


Fig. 17 : oligodendrogliome calcifié, scanner en coupes axiales sans injection

3.4.2. IRM morphologique (17)

- Technique

Elle doit répondre à plusieurs questions : lésion unique ou multiple, constitution macroscopique, topographie, extension et rapports anatomiques, retentissement loco-régional.

Différentes séquences pourront être proposées. Classiquement T1 sans et avec gadolinium, T2 en spin écho et en écho de gradient, flair, acquisition volumique T1.

On pourra ajouter une l'imagerie en diffusion ainsi qu'en tenseur de diffusion.

- Diagnostic positif

La lésion va se traduire par une plage en hyposignal T1, hypersignal T2 et flair. Les contours sont le plus souvent réguliers et nets (figure 18).

L'atteinte cortico-sous corticale est l'aspect caractéristique. La localisation est préférentiellement frontale ou temporale.

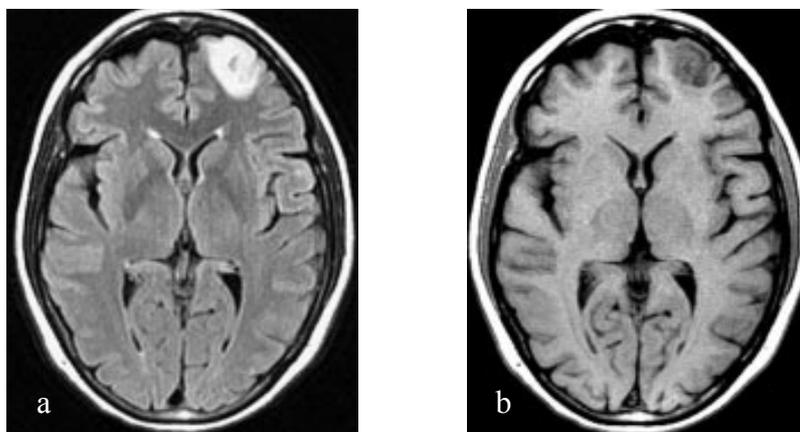


Fig. 18 : Oligodendrogliome frontal gauche en coupes axiales : (a) flair, (b)T1 sans injection (17)

L'aspect en nid d'abeille est très évocateur mais est rarement retrouvé (figure 19).

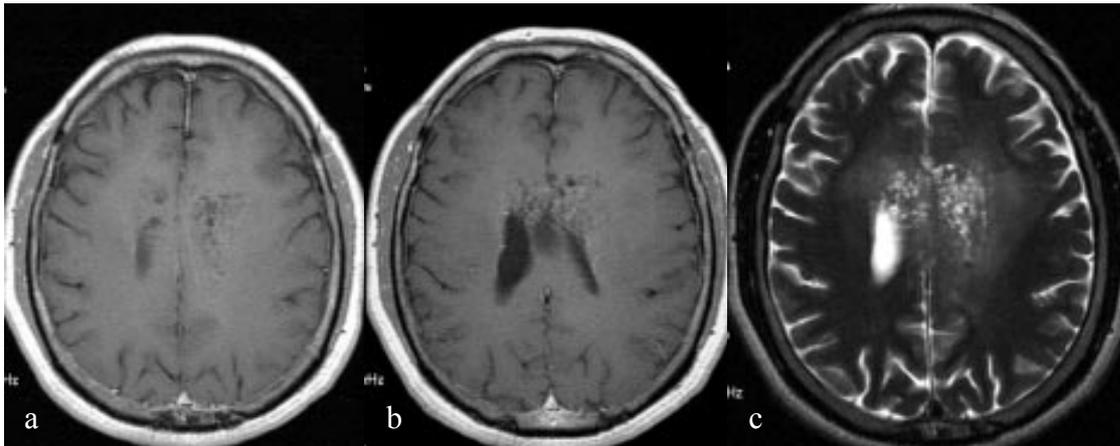


Fig. 19 : Oligodendrogliome fronto-calleux micro-kystique, (a) T1 axial sans injection, (b) T1 avec injection de Gadolinium, (c) T2 axial (17)

Dans un peu moins de la moitié des cas, la lésion est hétérogène, compte tenu de calcifications, de plages hémorragiques, de zones de nécrose, de plages kystiques (figure 20).

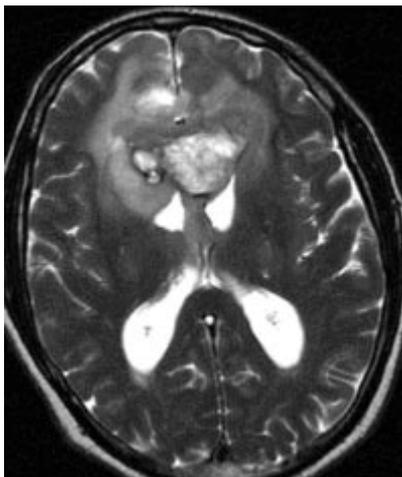


Fig. 20 : Coupe axiale T2. Oligodendrogliome de haut grade avec remaniements hémorragiques apparaissant sous forme d'un liséré d'hemosidérine en hyposignal.(17)

Des calcifications sont retrouvées dans 40 à 60% des cas selon les séries. Elles se traduisent par un hyposignal franc sur le T2 en écho de gradient. Elles peuvent être centrales ou périphériques.

- Prise de contraste

Elle va être un élément déterminant, notamment dans la surveillance des lésions de bas grade. Différentes techniques d'injection peuvent être utilisées avec des résultats variables (figures 21 et 22). Le respect d'un même protocole lors des examens de surveillance sera donc important afin de pouvoir comparer les différents examens.

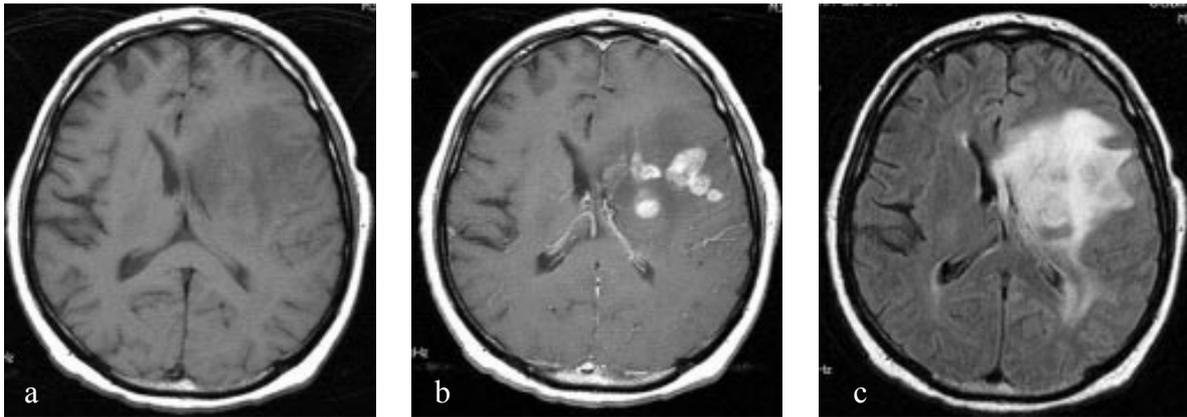


Fig. 21 : Oligodendrogliome B: Coupes axiales en (a) T1 sans injection, (b) T1 après injection de gadolinium, (c) FLAIR. Prises de contraste multinodulaires avec hypersignal périphérique correspondant à de l'oedème et de l'infiltration tumorale. (17)

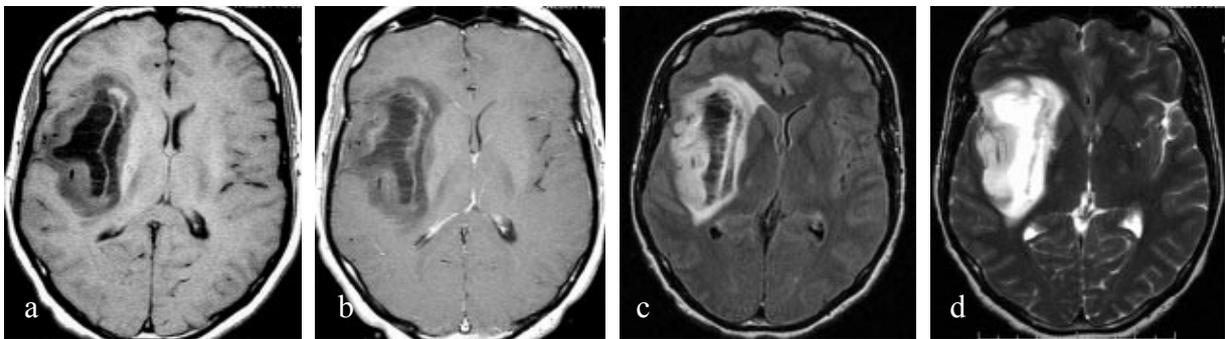


Fig. 22 : Oligodendrogliome fronto-temporal droit avec centre nécrotico-kystique et remaniements hémorragiques à sa partie antérieure. Coupes axiales en (a) T1 sans injection, (b) T1 avec injection, (c) flair et (d) T2 (17)

On soulignera l'intérêt de réaliser des séquences avec transfert de magnétisation (figure 23) et soustraction permettant de sensibiliser la détection de la prise de contraste.

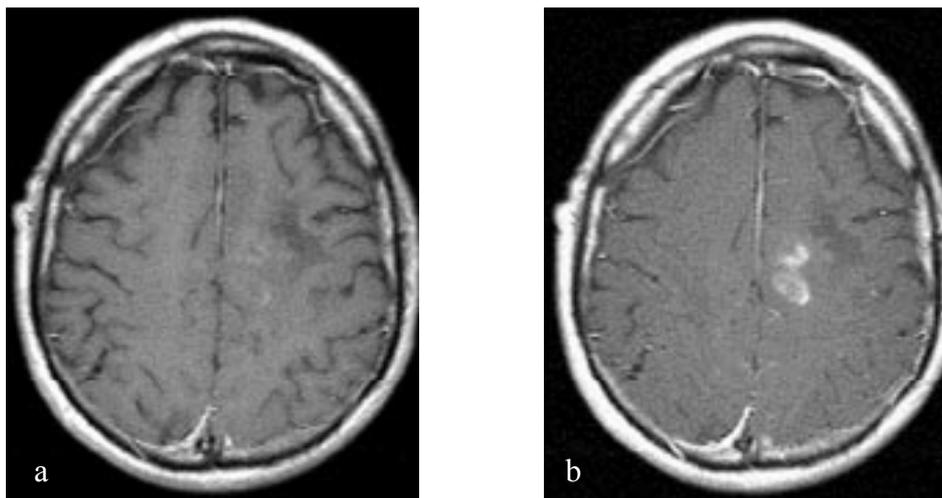


Fig. 23 : Coupes axiales après injection de Gadolinium en (a) T1 spin écho, (b) T1 avec transfert de magnétisation. (17)

- Extension lésionnelle

Elle va constituer un élément déterminant dans le choix thérapeutique. Le flair semble à même de fournir des bords lésionnels plus nets (figure 24). On gardera néanmoins à l'esprit le caractère infiltrant des cellules tumorales isolées, sous évalué par l'imagerie conventionnelle

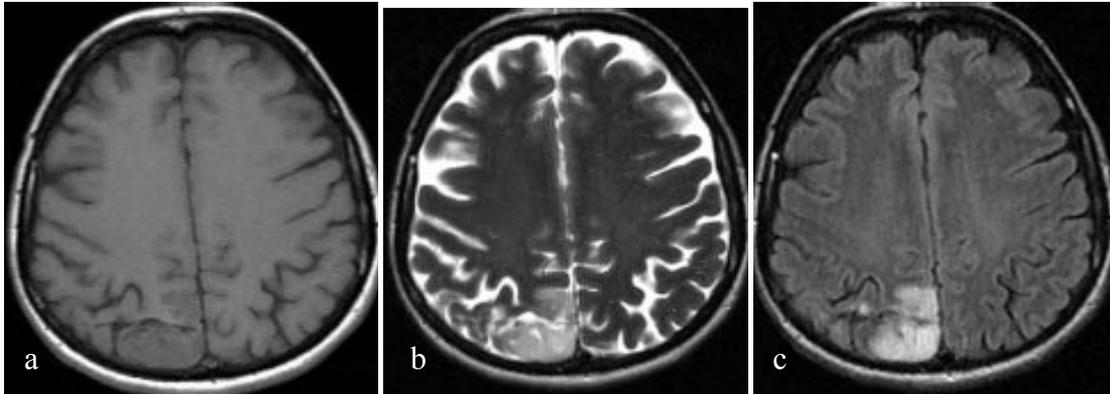


Fig. 24 : Oligodendrogliome de bas grade rolandique droit en coupes axiales (a) T1 sans injection, (b) T2, (c) FLAIR (17)

- Diagnostic différentiel

Le diagnostic est posé dans plus de 90% des cas sur l'association clinique et imagerie. Néanmoins, quelques cas posent problème.

D'autres lésions tumorales peuvent faire discuter le diagnostic, principalement les tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales (DNET – non ou faiblement évolutif), les gangliogliomes (effet de masse faible ou absent).

L'ajout de séquence en diffusion permet normalement d'éliminer un abcès en cas de lésion très nécrotique à fort rehaussement périphérique.

Enfin, certaines pseudotumeurs inflammatoires peuvent mimer une lésion gliale comme dans la sclérose en plaques ou dans la neurosarcoïdose.

3.4.3. Diffusion et tenseur (17)

Les plages en hypersignal T2 sont le siège d'une augmentation de la diffusion. L'analyse se fera sur la cartographie du coefficient apparent de diffusion (ADC), afin d'éliminer l'effet T2.

Elle correspond également à une baisse de l'anisotropie sur la cartographie en tenseur de diffusion, celle-ci pouvant s'étendre au-delà de la zone d'hypersignal T2 (figure 25)

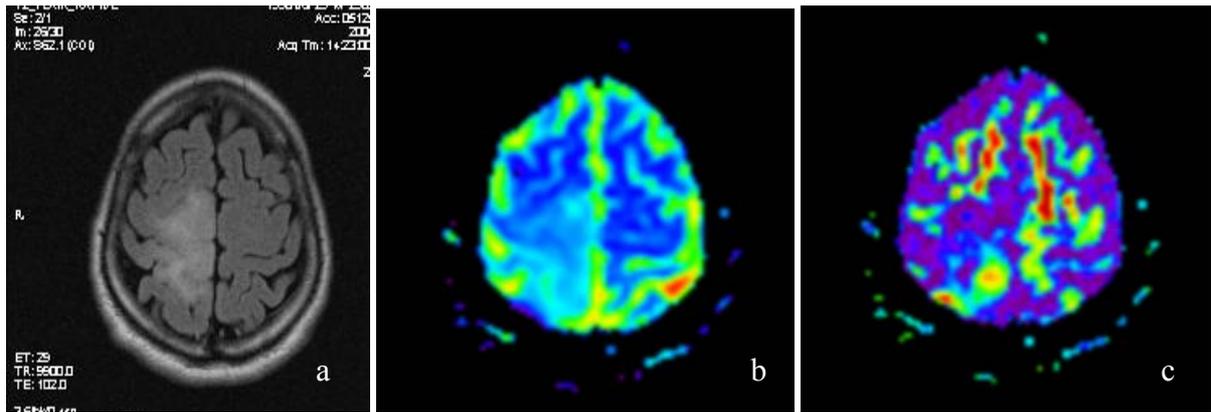


Fig. 25 : Oligodendrogliome de bras grade en voie de transformation. Coupes axiales en (a) Flair : hypersignal, (b) cartographie couleur ADC : augmentation, (c) cartographie tenseur de diffusion : baisse de la fraction d'anisotropie

Le signal en diffusion est néanmoins variable, notamment fonction de la cellularité. Les zones nécrotico-kystiques ont un ADC augmenté, proche du liquide céphalo-rachidien. Par contre, les zones charnues et rehaussées sont le siège d'une restriction de la diffusion. Les plages de restriction de diffusion ont donc plutôt un caractère péjoratif, cependant la distinction entre œdème péri-lésionnel et infiltration n'est pas possible actuellement sur l'ADC seul.

La tractographie (figure 26) pourra également permettre de repérer différents faisceaux comme par exemple le tractus cortico-spinal, et donc les rapports lésionnels avec celui-ci, notamment dans le bilan d'évaluation préchirurgical

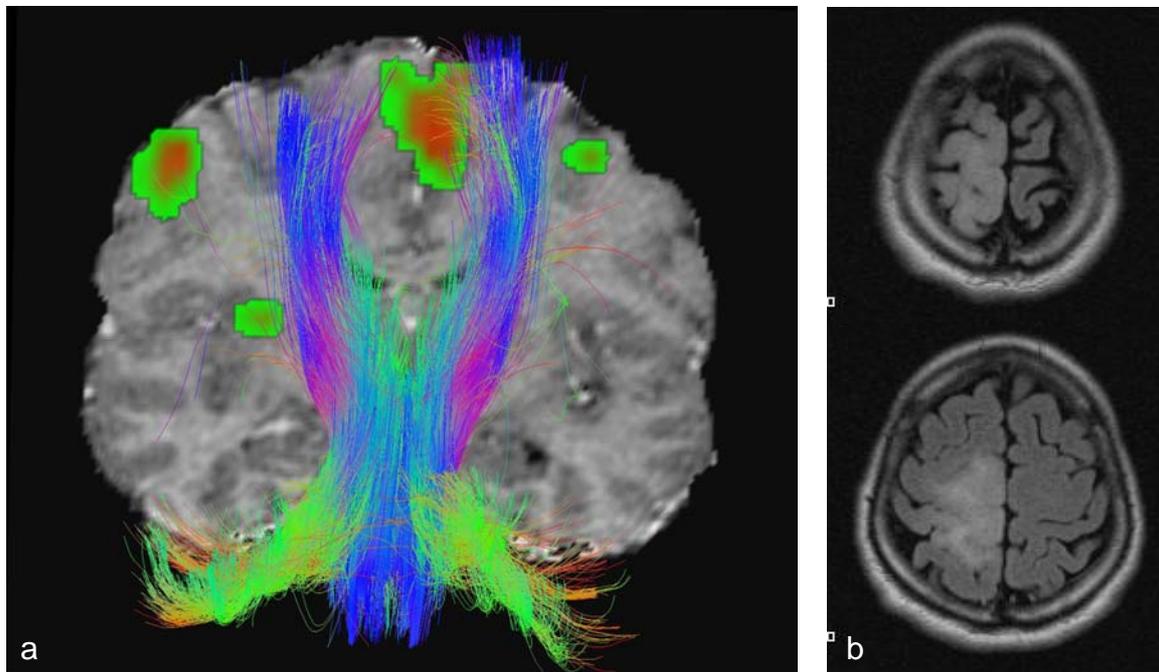


Fig. 26 : Oligodendrogliome de bras grade en voie de transformation. (a) image coronale 3D superposant le T1 volumique, la cartographie d'activation et le tracking de fibres. (b) zone lésionnelle correspondante sur la séquence flair en coupes axiales.

3.4.4. IRM de perfusion (18)

L'IRM de perfusion permet l'évaluation non invasive de la néo-vascularisation associée aux tumeurs cérébrales. En effet, la prise de contraste visualisée sur les séquences T1 après injection de Gadolinium correspond aux plages de rupture de la barrière hémato-encéphalique, n'évaluant pas correctement la néo-vascularisation.

Dans un premier temps, elle peut permettre de différencier les gliomes des autres lésions tumorales (par exemple lymphome).

Dans le cadre des lésions gliales, un grading pourra être réalisé ainsi qu'un élément pronostique en mesurant l'augmentation du volume sanguin cérébral régional correspondant aux zones de néo-vascularisation (figure 27).

Le repérage des zones d'angiogénèse maximale grâce aux cartographies de perfusion pourra guider la biopsie en zone d'agressivité maximale notamment pour les lésions initialement étiquetées de bas grade.

De même, le suivi des valeurs de volume sanguin cérébral régional dans le cadre de la surveillance post-thérapeutique permet de contrôler l'évolution de la micro-angiogénèse et notamment de différencier récurrence et radionécrose.

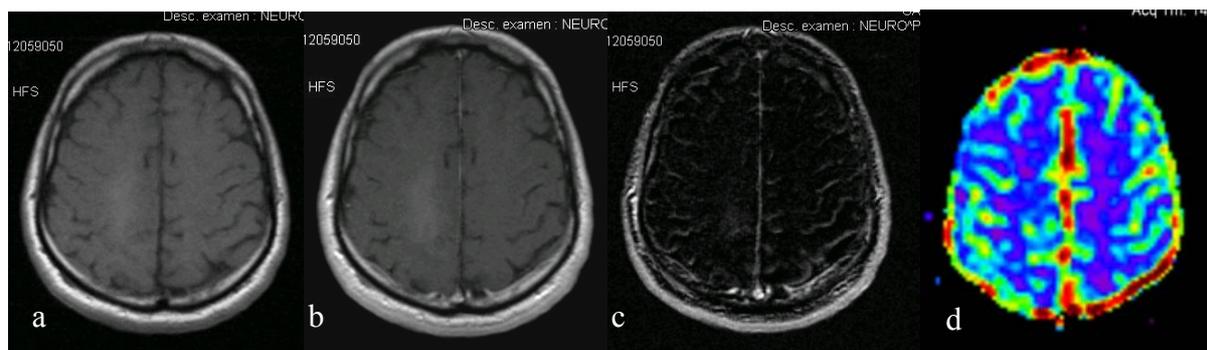


Fig. 27 : Oligodendrogliome initialement de bas grade mais avec des facteurs péjoratifs. IRM de contrôle : (a) T1 axial sans, (b) T1 axial après injection, (c) soustraction entre les séquences avec et sans injection (d) cartographie VSC (volume sanguin cérébral). Augmentation focale du CBV dans la zone suspecte de prise de contraste.

3.4.5. Imagerie métabolique (TEP) (19)

Elle permet de visualiser et de mesurer la concentration d'une molécule radioactive, administrée par voie intra-veineuse, dans le tissu sain et dans le tissu tumoral. La détection est effectuée à l'aide d'une caméra à positons.

Différentes molécules sont utilisées. La ^{11}C -MET (L-méthyl-méthionine) semble avoir une meilleure sensibilité et spécificité que le ^{18}F FDG (fluoro-deoxyglucose avec du fluor18).

La concentration mesurée dans la région pathologique peut être rapportée à la concentration dans une zone présumée normale, permettant une analyse semi-quantitative.

Dans les lésions anaplasiques, la zone où la captation du traceur est la plus importante correspond à la plage la plus agressive.

Les apports de ce type d'imagerie seront donc dans le cadre de la différenciation grade II versus grade III mais aussi afin d'orienter la biopsie stéréotaxique, d'évaluer le résidu tumoral post-chirurgical, de repérer une transformation plus agressive et de différencier récurrence versus radionécrose.

3.4.5. IRM fonctionnelle d'activation (20)

Dans certaines situations, la localisation lésionnelle en zone hautement fonctionnelle peut bénéficier du repérage des zones fonctionnelles grâce à l'IRM d'activation. Cet outil est particulièrement utile pour les oligodendrogliomes de bas grade situés en région rolandique ou afin de latéraliser l'aire du langage.

La méthode la plus utilisée est la méthode BOLD permettant de détecter l'augmentation du débit sanguin cérébral comparativement à l'augmentation locale de la consommation d'oxygène lors d'une tâche d'activation. Différentes tâches sont réalisables, permettant pour les plus courantes l'activation des zones motrices (figures 28 et 29), visuelles, sensitives ou du langage.

Elle pourra par ailleurs être employée en complément des stimulations électriques directes (21) avec possibilités de transfert des données anatomiques et fonctionnelles vers la station de planning du neurochirurgien.

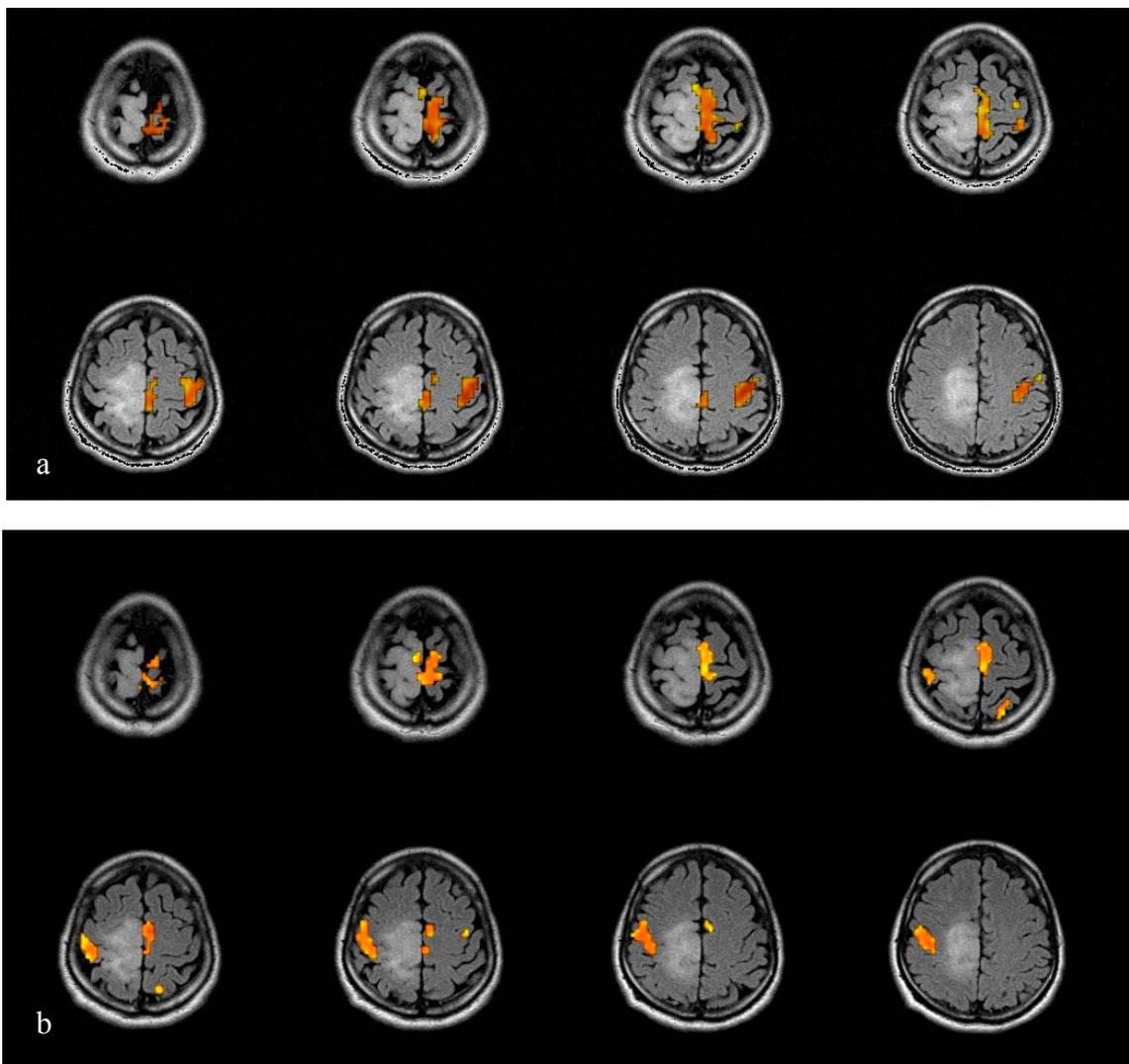


Fig. 28 : Cartographie d'activation main et pied droits recalée sur des coupes en Flair axial dans le cadre d'un bilan pré-chirurgical d'une lésion de bas grade : (a) main et pied droits, (b) main et pied gauches. Recrutement des aires motrices controlatérales, ainsi que de l'aire motrice supplémentaire pour le pied gauche du fait de la topographie lésionnelle.

3.5. Prise en charge thérapeutique

Elle se base actuellement sur le rapport établi en 2002 sur les SOR (Standards, options et recommandations) (22) pour la prise en charge des patients adultes atteints de gliomes intracrâniens. De nombreux protocoles sont néanmoins en cours.

La spectroMR est actuellement proposée en option, de même que la TEP, cette dernière dans le cadre de protocole de recherche clinique.

La confirmation histologique reste à l'heure actuelle fondamentale et indispensable dans la plupart des cas, la biopsie étant effectuée au niveau de la prise de contraste quand elle existe. Une étude histologique standard est effectuée avec éventuellement en complément une étude cytogénétique et/ou de biologie moléculaire. Les SOR recommande l'utilisation de la classification OMS 2000 avec en complément pour le grading des oligodendrogliomes d'autres classifications dont celle de Ste ANNE

La stratégie thérapeutique est complexe, nécessitant une discussion multi-disciplinaire de neuro-oncologie.

Elle sépare 2 grands groupes pour la prise en charge :

- **Gliomes de grade II**

Ce sont des tumeurs d'évolution lente pouvant rester asymptomatiques pendant plusieurs années. Le bénéfice d'un traitement précoce est donc parfois discuté.

Une surveillance clinico-radiologique est souvent proposée en l'absence de facteur de mauvais pronostic. En l'absence de signe clinique dans le cadre d'une lésion se révélant par exemple au cours d'une seule crise comitiale, l'exérèse chirurgicale ne sera éventuellement proposée que si elle semble possible sans risquer de compromettre les zones fonctionnelles.

L'existence de facteurs péjoratifs (hypertension intra-crânienne, épilepsie pharmaco-résistante, signes neurologiques focaux) conduira à proposer un traitement. Une chirurgie première sera réalisée si elle est possible dans des conditions optimales. Dans le cas contraire, on proposera une chirurgie partielle plus ou moins associée à de la radiothérapie, voire une radiothérapie exclusive ou de la chimiothérapie.

- **Gliomes de grade III et IV**

En première intention est proposée une chirurgie d'exérèse optimale dans la mesure du possible. Si elle apparaît comme non réalisable compte tenu d'une localisation dans une zone éloquente, une radiothérapie et/ou une chimiothérapie peut être proposée.

Un traitement complémentaire post-opératoire sera souvent adjoint : radiothérapie en 1^{ère} intention, l'association avec une chimiothérapie étant possible. Dans certains cas, une chimiothérapie seule sera proposée.

En cas de rechute, le patient rentrera le plus souvent dans le cadre d'essais cliniques. Il sera proposé soit une reprise chirurgicale, soit une chimiothérapie systémique ou locale voire une ré-irradiation.

On réalise bien à la lecture de ces recommandations, l'absence d'attitude uniciste dans la plupart des cas. Si l'on ajoute à cela les nombreuses incertitudes quand à la détermination du type histopathologique, on comprend bien toute la difficulté de la prise en charge de ces patients. L'ajout d'éléments supplémentaires à la décision apparaît donc cruciale, la spectroMR ayant encore une place à définir au sein de toutes ces nouvelles techniques de caractérisation complémentaires.

4. MATERIELS ET METHODES

4.1 Patients/volontaires

Le recueil des mesures a été effectué de mai 2003 à mai 2004 sur une IRM 1.5 Tesla (Sonata Siemens, Allemagne).

4.1.1. Sujets sains

17 femmes et 13 hommes ne présentant aucune pathologie du système nerveux central
Les volontaires étaient âgés de 19 à 52 ans avec un âge moyen de 29.5 ans.

Pour chacun d'entre eux, un voxel de 20x20x20 mm était placé dans la substance blanche en région frontale

4.1.2. Patients

Une cohorte de 31 jeux de spectres pathologiques a été recueilli, comprenant 16 hommes et 8 femmes âgés de 27 à 70 ans (âge moyen 45.4 ans). Pour certains une spectroscopie a donc été réalisée plusieurs fois au cours du suivi (2 fois pour 7 patients).

Tous les patients ont subi à un moment donné de l'évolution de leur pathologie une biopsie cérébrale sauf un (P16). Les lames ont été intégralement relues avec stadification OMS et Daumas-Duport

Le voxel a été positionné au sein de l'anomalie de signal, si possible sur la portion charnue ou sur une éventuelle zone de prise de contraste connue. Un voxel de 15x15x15 a été utilisé dans certains cas notamment lorsque la zone d'intérêt se trouvait à proximité du vertex ou de zones à forte concentration en eau. Pour les patients ayant eu 2 examens, le voxel a été positionné à la même place.

Une IRM morphologique standard ainsi qu'une TEP au FDG étaient réalisées conjointement à la spectroscopie chez 26 patients.

Pour tous les patients, un recul minimum à 1 an de la spectroscopie était disponible

Les patients ont été séparés en 3 groupes :

- « verts » : 7 oligodendrogliomes de grade II (2 femmes, 5 hommes) âgés de 36 à 48 ans (âge moyen de 42 ans)
Chez 3 patients la spectroscopie était réalisée avant tout traitement, chez 2 patients après chirurgie et chimiothérapie, chez 1 après chirurgie, chez 1 après radiothérapie
Tous étaient stables à 1 an de la spectroscopie sauf le patient 11 (progression de l'anomalie de signal, décision de mise en route d'une chimiothérapie).
On notera que le délai de réalisation de la spectroscopie était variable par rapport à la date du diagnostic initial.

- « noirs » : « grades III » soit 19 oligodendrogliomes/oligoastrocytomes de grade III ou de grade II avec prise de contraste sur l'IRM (7 femmes, 12 hommes) âgés de 27 à 61 ans (âge moyen de 39 ans)
Tous étaient en cours de traitement : 1 sous radiothérapie seule, 1 après chirurgie seule, 2 sous chimiothérapie seule, 2 sous radiothérapie après chirurgie, 9 sous radiochimiothérapie, 4 sous radiochimiothérapie associée à de la chirurgie
A un an de la spectroscopie, 13 étaient considérés comme stables, 2 en cours d'aggravation et 4 étaient décédés
- « rouges » : « grades IV » soit 5 glioblastomes (2 femmes, 3 hommes) âgés de 43 à 70 ans (âge moyen de 59 ans)
Toutes les spectroscopies étaient réalisées avant traitement sauf pour un après chirurgie-radio-chimiothérapie (glioblastome avec une composante glioneuronale)
A un an tous les patients étaient décédés sauf un (en cours d'aggravation)

Ce code de couleur est utilisé dans le tableau I où sont listées les caractéristiques de tous les patients.

Les lésions de grade II pour lesquelles était retrouvée une prise de contraste ont donc été assimilées au groupe des lésions de grade III

TABLEAU I

Patient	A/S	OMS	DAUMAS	Spectro	Traitement	IRM/PDC	Evolution
P01	50 H	Oligo II	B (PDC)	36 mois	RT faite - CT en cours	Evolution T2/+	Stable à 1 an
P02				48 mois			
P03	50 H	Oligo III	Tumeur glioneuronale maligne	12 mois	RT - CT	?/+	Décès à 13 mois
P04	53 H	IV		initiale	CT RT – CHIR ensuite	+	Aggrav. à 16 mois
P05	40 H	Oligo II	B (PDC)	12 mois	CHIR RT CT	Progression/+	Stable à 1 an
P06				20 mois		Stabilité/+	Reprise à 6 mois
P07	43 H	IV		4 mois	CHIR CT	Evolution T2/+	Décès à 1 an
P08	55 F	Astro III	B	5 mois	CT RT	Diminution T2/+	Reprise à 19 mois
P09	31 H	Oligo II	B (PDC)	24 mois	CHIR RT	Evolution T2/+	Reprise à 2 mois, stable à 15 mois
P10	27 H	Oligo II	B (PDC)	24 mois	RT faite – CT ensuite	Evolution T2/+	Décès à 8 mois
P11	48 H	Oligo II	A	82 mois	CHIR	Evolution T2/-	Stable à 12 mois, reprise à 18 mois
P12				85 mois	CHIR CT	Stable T2/-	Stable à 12 mois, reprise à 18 mois
P13	46 H	Oligo III	B	45 mois	RT CT	Evolution T2 /+	Stable à 1 an
P14	42 H	Astro II	B (PDC)	76 mois	CHIR - RT	Evolution T2/+	Décès à 16 mois
P15	41 H	Astro II	A	12 mois	RT	Stabilité/-	Stable à 1 an
P16	40 F	Oligo II	A	initiale	SURV	-	Stable à 1 an
P17	39 F	Oligo II	A	5 mois	CHIR - CT	Début dim/+ mini	Stable à 18 mois
P18	34 F	Oligo II	B	61 mois	CT	Petite évol/+	Stable à 1 an
P19				67 mois		Petite évol/+mini	Stable à 6 mois
P20	30 H	Oligo III	B	24 mois	CHIR CT RT	Evolution T2/+	Décès à 11 mois
P21	70 F	IV		initiale	CT	+	Décès à 2 mois
P22	66 H	IV	composante glioneuronale	11 mois	CHIR RT CT	+	Décès à 11 mois
P23	45 H	Oligo II	A	initiale	RT	-	Stable à 1 an
P24	61 F	Oligo III	B	33 mois	CHIR	Evolution T2/+	Stable à 1 an
P25				36 mois	CHIR CT faites – RT ensuite	Stable T2/+	Stable à 1 an
P26	65 F	IV		initiale	CT RT ensuite	+	Décès à 10 mois
P27	36 H	Oligo II	A	initiale	RT mini ensuite	-	Stable à 2 ans
P28	44 H	Oligo II	B	initiale	Tamox. Corticott RT	Evolution T2/+	Stable à 1 an
P29				5 mois	Tamox. Corticott RT CT	Stable T2/+	Stable à 1 an
P30	41 F	Oligo II	B	64 mois	CT RT	Stable T2/+	Stable à 1 an
P31				67 mois		Stable T2 /+mini	Stable à 1 an

A/S : âge / sexe

OMS : classification de la lésion selon l'OMS datant de 2000

Daumas : classification de la lésion selon Daumas-Duport

Spectro : délai de réalisation de la spectroscopie par rapport au diagnostic histologique

IRM : existence d'un hypersignal T2, évolutivité de celui-ci par rapport au dernier contrôle, PDC : prise de contraste (positive +/- négative -), mini : minimale

Tamox. : Tamoxifène

Corticott : corticothérapie orale

Evolution : délai par rapport à la spectroscopie, aggrav. : aggravation

4.2. Acquisition des données spectroscopiques

Le même protocole a été appliqué à l'ensemble des sujets de l'étude :

- IRM 1.5 Tesla. Antenne tête
- Examen débuté par des séquences de repérage en turboT2
- Mesures spectroscopiques mono-voxel avec un volume de 20x20x20 mm
- Séquence de type PRESS, suppression de l'eau CHESS
- TE 30, 60, 135 et 270 ms, TR à 2000 ms
- Plage de 0 à 4 ppm
- Nombre de moyenne 96
- Temps d'acquisition 3 min 12 par séquence
- Mesure de l'eau effectuée avant chaque TE, la largeur à mi-hauteur devant être inférieure à 7, si possible à 6

Quand une IRM morphologique était nécessaire, elle était effectuée durant la même séance. Le recueil des données spectroscopiques n'a jamais été effectué après injection de gadolinium

4.3. Post-traitement

Un protocole spécifique de post-traitement conçu sur place a été utilisé.

Les principales modifications portaient sur le filtre, la correction de la ligne de base calculée avec un polynôme d'ordre plus faible et des plages de calcul/d'exclusion différentes.

La correction du décalage en fréquence était manuelle, en se basant sur l'erreur d'adaptation la plus faible.

Un temps d'écho supplémentaire a pu être ajouté (TE 60 ms)

L'intégralité du post-traitement des spectres a été réalisée avec le logiciel implanté sur l'imageur (Syngo – Siemens).

- Traitement de référence de l'eau : 20 moyennes, soustraction du signal, correction du décalage en fréquence.
- Filtre exponentiel, largeur 200ms, centre 0
- Correction de la ligne de base :
 - Polynôme d'ordre 1
 - Plage de calcul de – 2.00 à 8.00 ppm
 - Plages exclues – 1.00 à 7.00 ppm
- Correction du décalage en fréquence
 - Manuelle, basée sur l'erreur d'adaptation la plus faible (écart calculé entre le spectre théorique et le spectre mesuré, selon la méthode des moindres carrés)
 - Position du pic de choline à 3.21 ppm
 - Plage de recherche 3.10 à 3.40 ppm, seuil 90%
- Correction de phase
 - Automatique et à l'ordre 0.
 - Ajustement sur le pic de créatine et de la choline, plus NAA pour les TE 135 et 270 ms.

- Adaptation des courbes

Automatique, 64 itérations, plage de calcul 0.00 ppm à 4.08 ppm

- 4 temps d'échos : TE 30, 60, 135 et 270ms

- Déclaration des pics

Plusieurs fantômes contenant les différents métabolites ont été réalisés. Ils ont permis de modéliser les massifs des différents métabolites. A partir de cette modélisation, la déclaration des pics a été modifiée en tenant compte l'effet de second ordre (couplages forts) et de modulation des phases à l'intérieur d'un massif en fonction du temps d'écho. Pour les pics déjà déclarés, les contraintes ont été majorées : position plus restreinte, diminution de l'amplitude et de la largeur.

Le modèle d'ajustement du spectre est alors composé de massifs plus complexes que dans le protocole constructeur. Ceux-ci sont listés dans le tableau donné en annexe.

La modélisation a été effectuée à l'aide d'un logiciel spécifique sur le NAA, la choline, la créatine, le glutamate, l'acétate, l'alanine, l'aspartate, l'éthanolamine, le GABA, la glutamine, les lactates, le myo-inositol et la taurine. L'exemple illustré en figure 29 montre la bonne concordance entre le spectre simulé (fig.29 d) et le spectre expérimental réalisé sur l'imageur (fig. 29 e)

Fig. 29 : exemple de la modélisation du MyoInositol

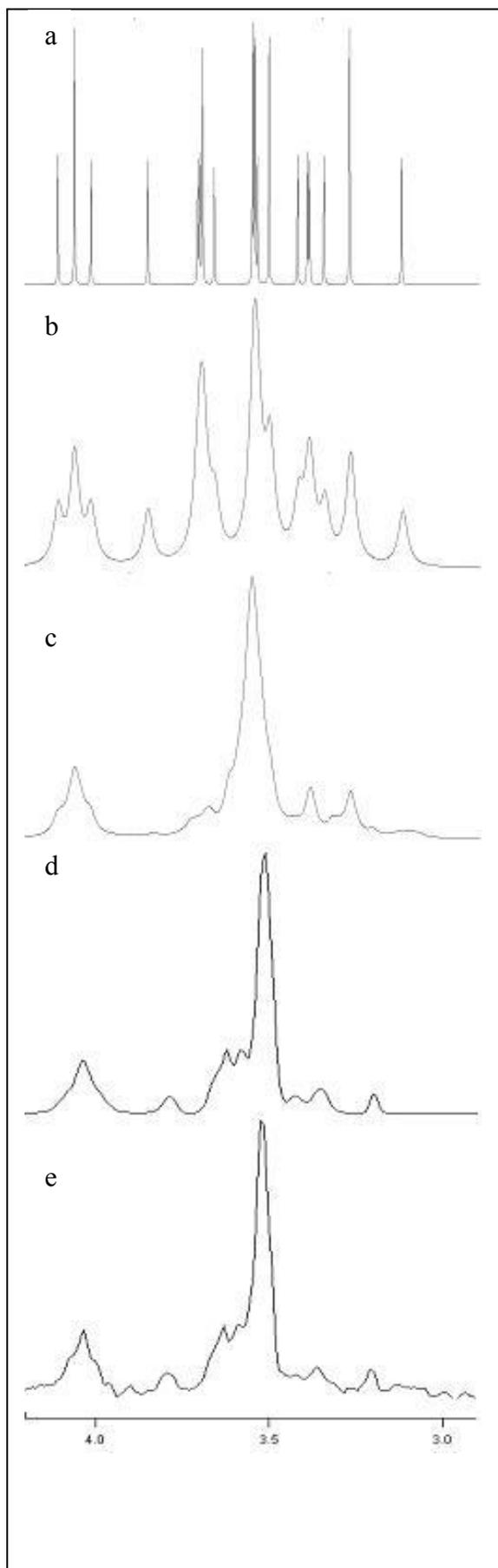
a) Simulation d'un spectre au 1^{er} ordre avec $\nu_0 = 63.6$ MHz

b) Spectre a) avec un «line broadening» de 2Hz (largeur observée sur les mesures effectuées à l'aide de fantômes dans l'IRM)

c) Modification du spectre b) en tenant compte des effets de second ordre

d) Modification du spectre c) en tenant compte des déphasages dus à la J-modulation. Simulation du spectre à cette étape en utilisant le logiciel de l'IRM

e) Réalisation d'un spectre expérimental à l'aide d'un fantôme contenant 30 mM de solution, avec l'IRM utilisée pour l'ensemble de l'étude (Sonata Siemens 1.5 T)



4.4. Traitements statistiques des données

Les données brutes ont été calculées sur la base du recueil des intégrales des métabolites suivants : N-Acétyl-Aspartate (NAA), choline (Cho), créatine (Cr), lipides (LIP) et lactates (LAC) aux différents temps d'écho ainsi que la mesure de l'eau (H2O) également aux différents temps d'écho.

On sait que le signal d'un métabolite varie d'un spectre à un autre nécessitant soit l'utilisation d'une quantification absolue (calcul des T2 et des concentrations) soit d'une quantification relative utilisant une normalisation. Le signal des métabolites a donc été normalisé à la créatine dans un premier temps et ensuite à l'eau. Cette dernière avait des fluctuations inférieures à celle de la créatine et permettait d'obtenir 4 rapports indépendants. Les T2 et les concentrations des différents métabolites ont également été calculés.

La moyenne ainsi que la déviation standard ont été calculées au sein de chacun des 4 groupes précédemment explicités pour chacune de ces valeurs.

Les données ainsi obtenues ont été traitées à l'aide d'un logiciel statistique (GraphPadInstat) par groupes à l'aide d'un test non paramétrique d'analyse de la variance (Kruskal-Wallis) accompagné d'un post-test de Dunn's. En effet, la différence au sein des variances étaient statistiquement significative avec des groupes ne suivant pas une distribution normale. Une différence était considérée comme statistiquement significative si $p < 0.05$

Une analyse multivariée en composantes principales a ensuite été effectuée en effectuant la diagonalisation sur la matrice des corrélations (macro Excel)

Seuls les résultats les plus pertinents, à savoir les rapports normalisés à l'eau (NAA/H2O, Cho/H2O, Cr/H2O, Lip+Lac/H2O) sont présentés ici à la fois en analyse univariée et multivariée.

5. RESULTATS

5.1. Exemples de spectres

5.1.1. Volontaire sain

On retrouve les 3 métabolites principaux. Le pic du NAA est deux fois supérieur aux autres pics. Il n'existe ni lipides, ni lactates en quantité significative. (figure 30)

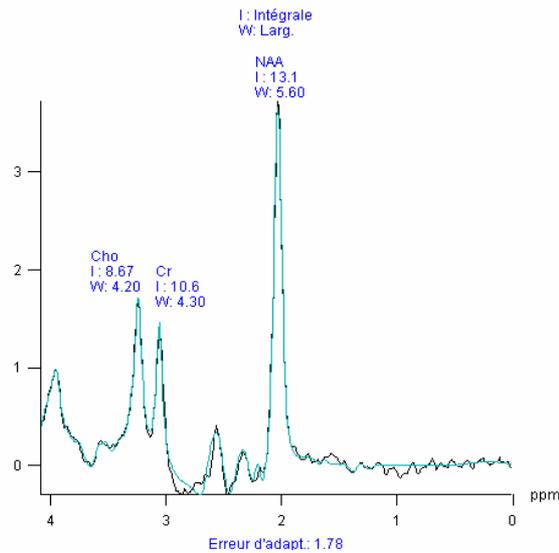


Fig. 30 : spectre chez un volontaire sain à TE 135 ms. Ligne noire : spectre mesuré, ligne bleue : théorique. Erreur d'adaptation calculée par la méthode des moindres carrés.

5.1.2. Oligodendrogliome de grade II

Il existe toujours 3 métabolites mais on observe une diminution relative franche du NAA ainsi qu'une petite augmentation de la choline. (figure 31)

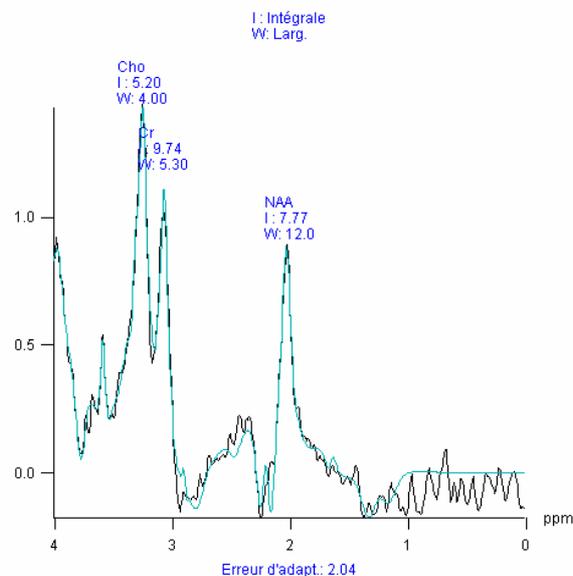


Fig. 31 : spectre chez un patient ayant un oligodendrogliome de grade II à TE 135 ms. Ligne noire : spectre mesuré, ligne bleue : théorique. Erreur d'adaptation calculée par la méthode des moindres carrés.

5.1.3. Oligodendrogliome de grade III

On note l'existence d'un pic de choline, ainsi que l'apparition de lipides (figure 32)

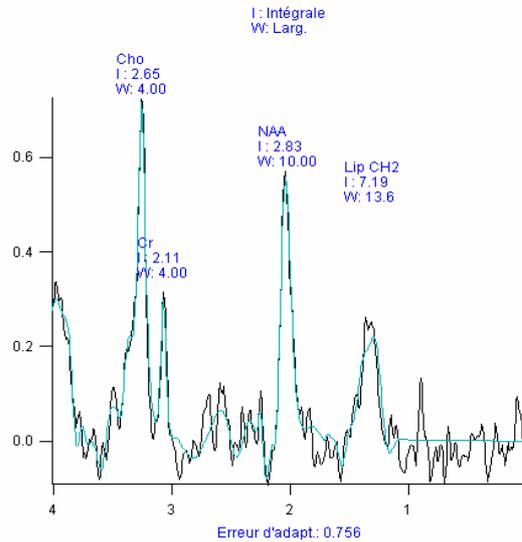


Fig. 32 : spectre chez un patient ayant un oligodendrogliome de grade III à TE 135 ms. Ligne noire : spectre mesuré, ligne bleue : théorique. Erreur d'adaptation calculée par la méthode des moindres carrés.

5.1.4. Glioblastome

Le pic de choline est encore plus marqué, ainsi que la chute du NAA. A noter la présence de lactates (figure 33)

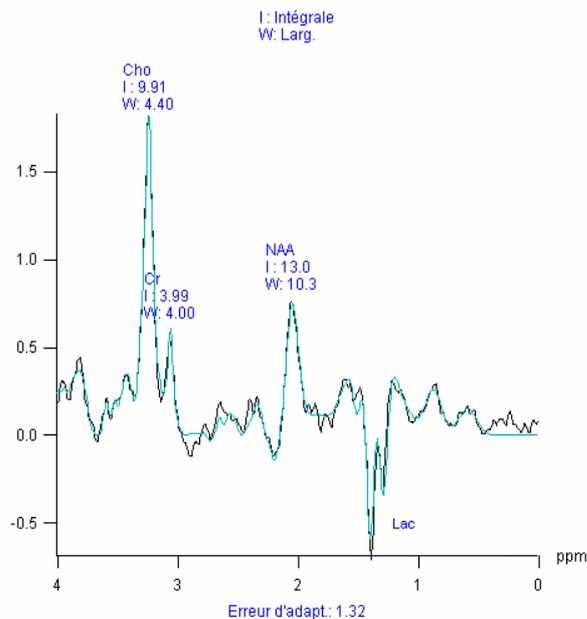


Fig. 33 : spectre chez un patient ayant un oligodendrogliome de grade III à TE 135 ms. Ligne noire : spectre mesuré, ligne bleue : théorique. Erreur d'adaptation calculée par la méthode des moindres carrés.

5.2. Statistiques par groupes (moyennes +/- déviation standard)

5.2.1. A TE 30 ms

Le rapport NAA/H₂O (tableau II, fig. 34 a) apparaît quasiment diminué de moitié en cas de lésion tumorale, la différence entre les volontaires et les différents groupes pathologiques étant statistiquement significative dans tous les cas. Il n'apparaît pas comme discriminant entre les différents grades lésionnels.

Le rapport CR/H₂O (fig. 34 b) apparaît diminué significativement dans le groupe des glioblastomes comparativement aux grades II et III (tableau III)

On note une augmentation modérée, similaire du rapport CHO/H₂O pour les grades II et III (seule la différence entre les grades III et les volontaires apparaît comme statistiquement significative) tandis que les valeurs retrouvées pour les grades IV se rapprochent de celles notées pour les volontaires. La déviation standard pour les grades III apparaît néanmoins plus importante (fig. 34 c)

Le rapport lipides+lactates (fig. 34 d) augmente progressivement selon le grade, avec des valeurs très supérieures dans les grades IV (déviations standard importante).

TE 30	VOLONTAIRES		GRADES II		GRADES III		GRADES IV	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
NAA/H₂O	0.636	0.051	0.336	0.100	0.343	0.094	0.268	0.063
CR/H₂O	0.281	0.027	0.294	0.058	0.301	0.123	0.109	0.051
CHO/H₂O	0.217	0.050	0.280	0.064	0.304	0.157	0.232	0.065
Lip+Lac/H₂O	0.599	0.218	0.740	0.190	1.144	0.492	3.007	1.839

Tableau II : valeurs des moyennes (mean) et des déviations standards (SD) des différents rapports à TE 30 ms

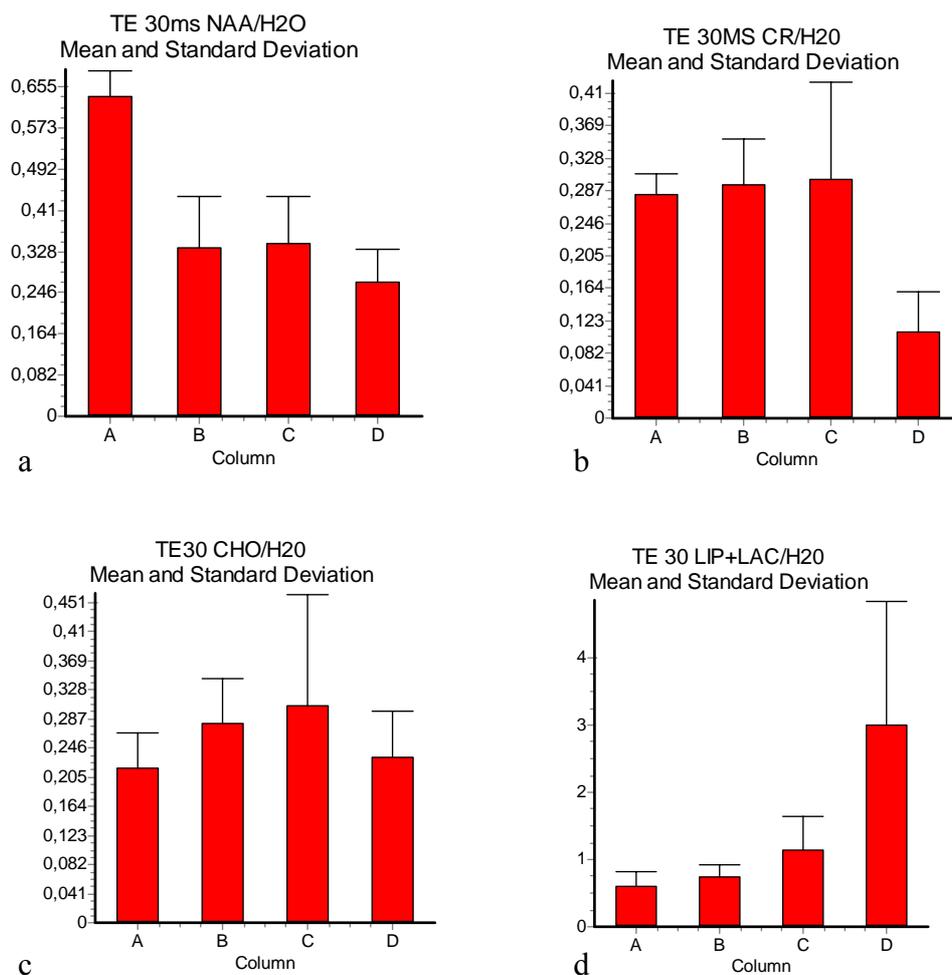


Figure 34 : représentations graphiques des valeurs mentionnées dans le tableau II. Les lettres notées en abscisse représentent les différents groupes : volontaires (A), grades II (B), grades III (C), grades IV (D)

	p<0.001	p<0.01	p<0.05
Sujets sains v grades II	NAA/H2O	-	-
Sujets sains v grades III	NAA/H2O LIP+LAC/H2O	-	CHO/H2O
Sujets sains v grades IV	NAA/H2O LIP+LAC/H2O	-	-
Grades II v grades III	-	-	-
Grades II v grades IV	-	-	CR/H2O LIP+LAC/H2O
Grades III v grades IV	-	CR/H2O	-

Tableau III : résultats statistiquement significatifs (Kruskall-Walis) à TE 30 ms selon la valeur de p, v : versus

5.2.2. A TE 60 ms

Les rapport évoluent globalement de manière similaire à celle notée à TE 30 ms (tableaux IV et V), les différences étant accentuées pour le rapport NAA/H2O (fig. 35 a) ainsi que pour le rapport Lip+Lac/H2O (fig. 35 d)

TE 60	VOLONTAIRES		GRADES II		GRADES III		GRADES IV	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
NAA/H2O	0.628	0.041	0.199	0.125	0.170	0.080	0.155	0.036
CR/H2O	0.320	0.027	0.277	0.035	0.244	0.080	0.103	0.031
CHO/H2O	0.254	0.052	0.274	0.052	0.350	0.157	0.259	0.055
Lip+Lac/H2O	0.332	0.107	0.285	0.054	0.510	0.262	1.607	1.057

Tableau IV : valeurs des moyennes (mean) et des déviations standards (SD) des différents rapports à TE 60 ms

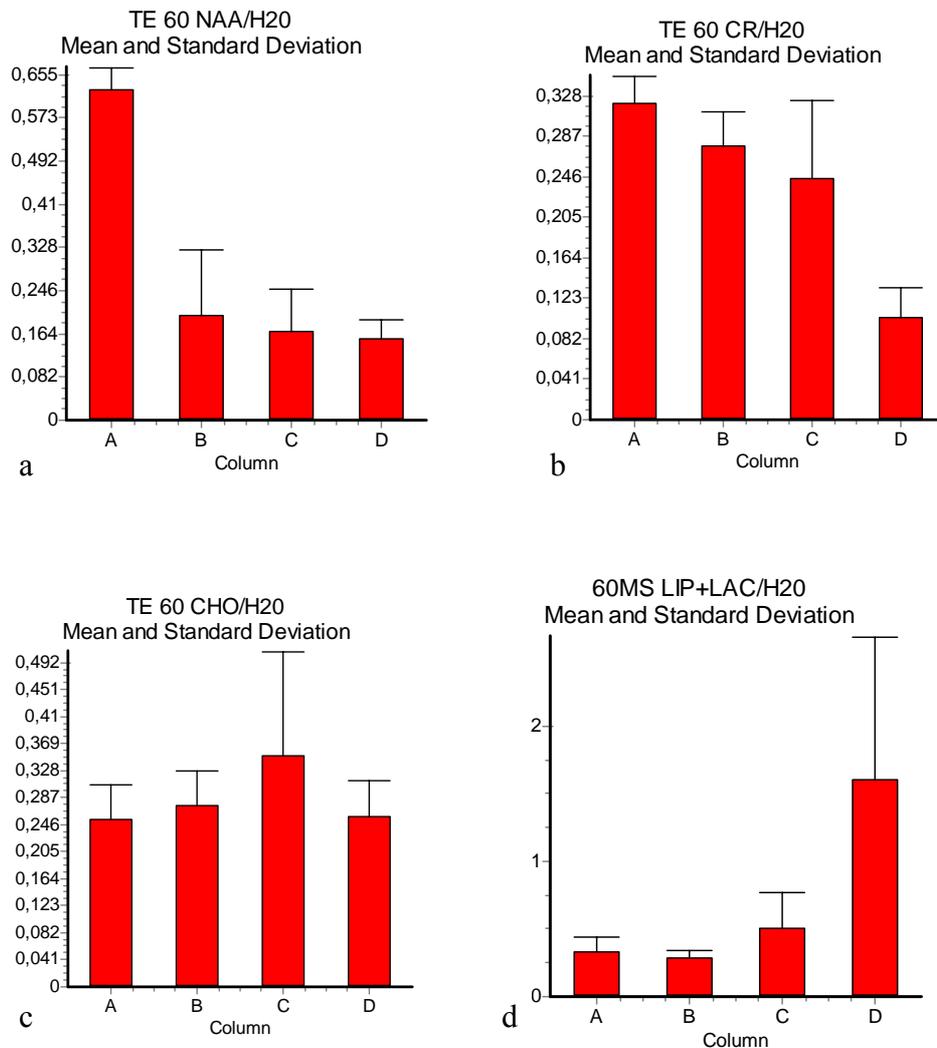


Figure 35 : représentations graphiques des valeurs mentionnées dans le tableau IV. Les lettres notées en abscisse représentent les différents groupes : volontaires (A), grades II (B), grades III (C), grades IV (D)

	p<0.001	p<0.01	p<0.05
Sujets sains v grades II	NAA/H20	-	-
Sujets sains v grades III	NAA/H20	CR/H20	CHO/H20
Sujets sains v grades IV	CR/H20 LIP+LAC/H20	NAA/H20	-
Grades II v grades III	-	-	-
Grades II v grades IV	LIP+LAC/H20	-	-
Grades III v grades IV	-	-	-

Tableau V : résultats statistiquement significatifs (Kruskall-Walis) à TE 60 ms selon la valeur de p, v : versus

5.2.3. A TE 135 ms

Là encore, on retrouve une différence significative des valeurs du rapport NAA/H2O (fig. 36 a, tableau VII) entre les sujets sains et les sujets pathologiques

L'évolution du rapport CHO/H2O (tableau VI, fig. 36 b) apparaît différente de celle notée aux TE courts, avec des valeurs plus faibles pour les grades II versus les sujets sains.

La même constatation est faite pour le rapport Lip+Lac/H2O (tableau VI, fig. 36 d) avec en plus pour ce rapport un écart moins démarqué entre les glioblastomes et les autres groupes.

TE 135	VOLONTAIRES		GRADES II		GRADES III		GRADES IV	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
NAA/H2O	1.322	0.117	0.303	0.155	0.337	0.189	0.157	0.060
CR/H2O	0.503	0.073	0.274	0.063	0.268	0.132	0.083	0.041
CHO/H2O	0.428	0.081	0.297	0.092	0.478	0.244	0.247	0.166
Lip+Lac/H2O	0.264	0.112	0.172	0.062	0.462	0.205	0.705	0.518

Tableau VI : valeurs des moyennes (mean) et des déviations standards (SD) des différents rapports à TE 135 ms

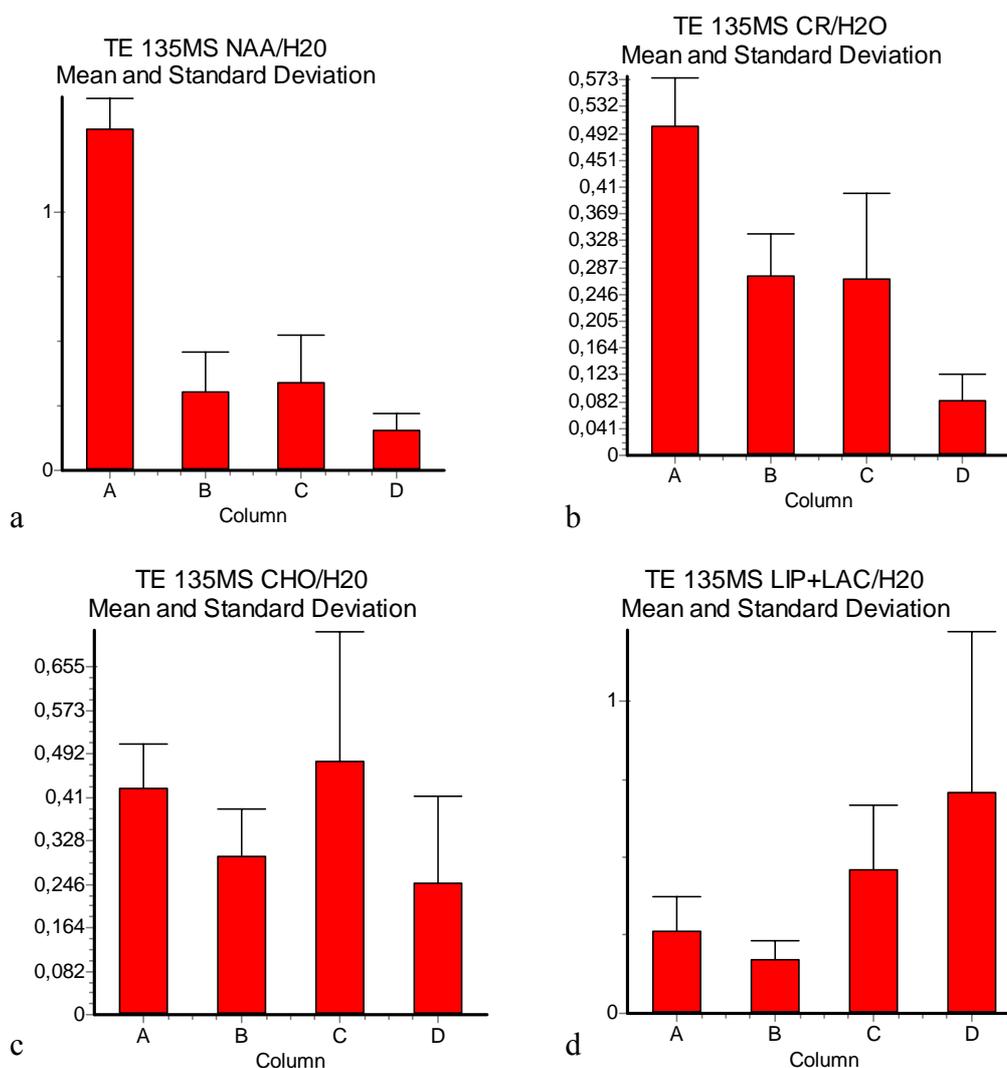


Figure 36 : représentations graphiques des valeurs mentionnées dans le tableau VI. Les lettres notées en abscisse représentent les différents groupes : volontaires (A), grades II (B), grades III (C), grades IV (D)

	p<0.001	p<0.01	p<0.05
Sujets sains v grades II	NAA/H20	CR/H20	-
Sujets sains v grades III	NAA/H20 CR/H20	LIP+LAC/H20	CHO/H20
Sujets sains v grades IV	NAA/H20 CR/H20	-	-
Grades II v grades III	-	LIP+LAC/H20	-
Grades II v grades IV	-	-	LIP+LAC/H20
Grades III v grades IV	-	-	-

Tableau VII : résultats statistiquement significatifs (Kruskall-Walis) à TE 135 ms selon la valeur de p, v : versus

5.2.4. A TE 270 ms

On retrouve le même type de distribution notamment pour le rapport NAA/H2O (fig. 37 a, tableau VIII). Aucune différence n'apparaît comme statistiquement significative entre les différents groupes tumoraux (tableau IX)

TE 270	VOLONTAIRES		GRADES II		GRADES III		GRADES IV	
	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD	MEAN	SD
NAA/H2O	3.176	0.392	0.445	0.482	0.382	0.329	0.126	0.094
CR/H2O	0.937	0.167	0.301	0.115	0.293	0.163	0.091	0.054
CHO/H2O	1.193	0.228	0.467	0.151	0.798	0.394	0.366	0.199
Lip+Lac/H2O	0.337	0.194	0.252	0.103	0.500	0.263	1.022	0.759

Tableau VIII: valeurs des moyennes (mean) et des déviations standards (SD) des différents rapports à TE 270 ms

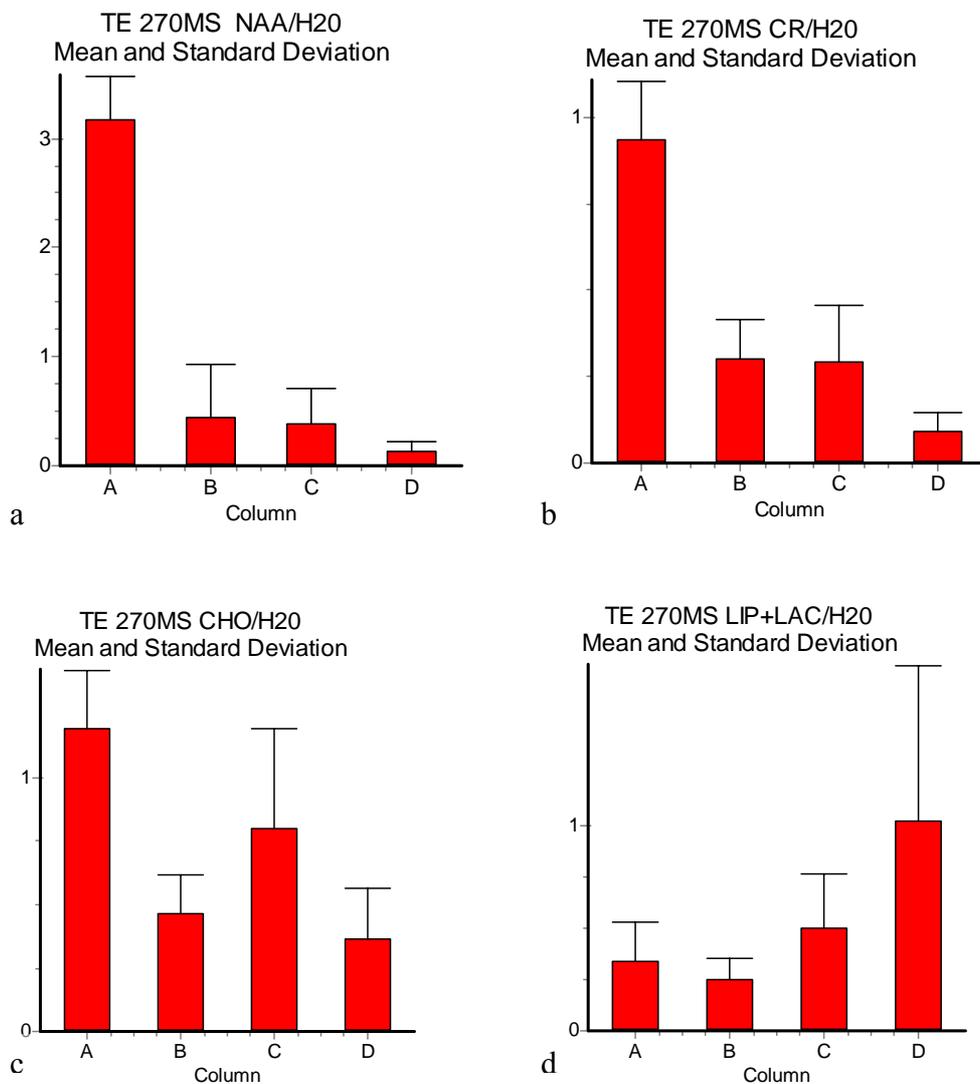


Figure 37 : représentations graphiques des valeurs mentionnées dans le tableau VIII. Les lettres notées en abscisse représentent les différents groupes : volontaires (A), grades II (B), grades III (C), grades IV (D)

	p<0.001	p<0.01	p<0.05
Sujets sains v grades II	NAA/H20 CHO/H20	CR/H20	-
Sujets sains v grades III	NAA/H20 CR/H20	CHO/H20	CHO/H20
Sujets sains v grades IV	NAA/H20 CR/H20 CHO/H20	-	-
Grades II v grades III	-	-	-
Grades II v grades IV	-	-	-
Grades III v grades IV	-	-	-

Tableau IX : résultats statistiquement significatifs (Kruskall-Walis) à TE 270 ms selon la valeur de p, v : versus

5.2.5. Synthèse des analyses univariées

Les différents ratios entre volontaires et groupes pathologiques sont bien séparés quel que soit le temps d'écho.

A TE 270 ms, aucun ratio ne différencie les différents groupes tumoraux.

Pour différencier les grades II et III ou prenant le contraste, seul le rapport lip+lac/H20 à TE 135 ms ressort comme significativement différent.

Entre les grades II et les glioblastomes, ressortent comme significatifs le rapport lip+lac/H20 aux trois temps d'écho restant et le rapport CR/H20 à TE 30 ms.

Entre les grades III et les glioblastomes, seul le rapport CR/H20 est discriminant à TE 30 ms.

On ne retrouve donc pas de temps d'écho ni de rapport de métabolite particulier, pour lequel tous les groupes peuvent être individualisés les uns des autres.

On notera l'existence de tendances sans différence statistiquement significative.

5.3. Analyse multivariée en composante principale (ACP)

Une couleur propre a été attribuée aux sujets de l'étude en fonction de leur groupe d'appartenance.

- volontaires : points jaunes
- oligodendrogliomes de stade II : points verts
- oligodendrogliomes de grade II avec prise de contraste, ou de grade III : points noirs
- glioblastomes : points rouges

5.3.1. TE 30 ms

L'inertie est contenue principalement dans les deux premiers axes (composante principale 1 (CP1) : 42.3%, composante principale 2 (CP2) : 30.9%). La CP1 est principalement représentée par les rapports NAA/H2O et Lip+Lac/H2O tandis que la CP2 par le rapport CHO/H2O (tableaux X et XI)

Variables	CP1	CP2
NAA/H2O	+0,757	-0,334
CR/H2O	+0,584	+0,646
CHO/H2O	-0,311	+0,828
LIP+LAC/H2O	-0,828	-0,160

Tableau X : Corrélations entre les variables et les facteurs principaux

Variables	NAA/H2O	CR/H2O	CHO/H2O
NAA/H2O	-	-	-
CR/H2O	-0,166	-	-
CHO/H2O	0,305	-0,176	-
LIP+LAC/H2O	0,404	0,405	-0,107

Tableau XI : Matrice de corrélation entre les variables principales

A TE 30 ms, on note un recouvrement entre les différents groupes avec les grades II inclus de manière groupée au sein du groupe grade III-grade II avec prise de contraste (figure 38)

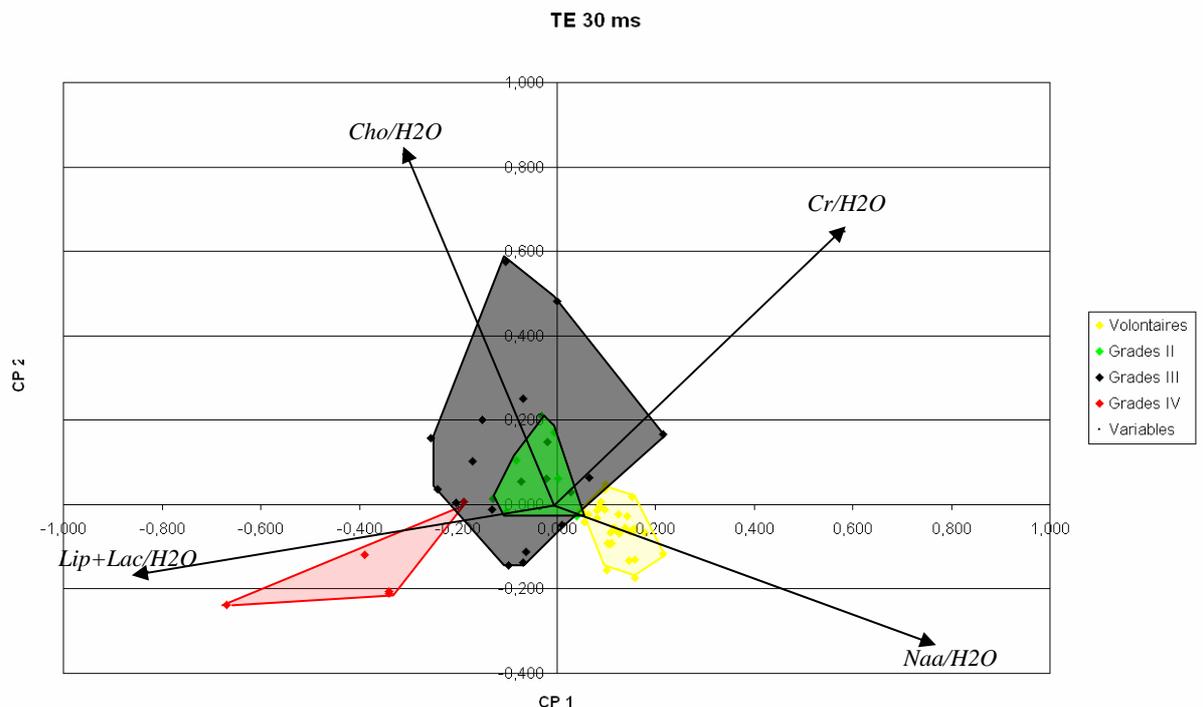


Fig. 38 : représentation graphique de l'ACP à TE 30 ms

5.3.2. TE 60 ms

L'inertie est contenue principalement dans les deux premiers axes (CP1 : 50.2%, CP2 : 28.1%). La CP1 est principalement représentée par les rapports NAA/H2O, CR/H2O et Lip+Lac/H2O tandis que la CP2 par le rapport CHO/H2O (tableaux XII et XIII)

Variables	CP1	CP2
NAA/H2O	+0,804	-0,307
CR/H2O	+0,882	+0,315
CHO/H2O	-0,185	+0,946
LIP+LAC/H2O	-0,744	-0,193

Tableau XII : Corrélations entre les variables et les facteurs principaux

Variables	NAA/H2O	CR/H2O	CHO/H2O
NAA/H2O	-	-	-
CR/H2O	-0,610	-	-
CHO/H2O	0,304	-0,123	-
LIP+LAC/H2O	0,293	0,571	-0,070

Tableau XIII : Matrice de corrélation entre les variables principales

A TE 60 ms, il n'existe pas de recouvrement entre les volontaires et les grades II. Le recouvrement entre les grades III et les grades IV est lié à un glioblastome particulier ayant une composante glioneuronale. (figure 39)

Les grades II apparaissent relativement homogènes, en bordure du groupe des volontaires, 1 seul se situe à l'écart vers les lésions plus agressives (patient 11 qui apparaissait comme évolutif sur l'IRM morphologique, l'ensemble ayant conduit à la mise en route d'une chimiothérapie permettant une stabilisation clinique et radiologique avec une amélioration du profil spectroscopique (patient 12)).

Les grades III apparaissent modérément dispersés selon l'axe des lipides-lactates et de la choline. La répartition entre les différents groupes apparaît comme la plus cohérente à ce temps d'écho

Au sein de ce groupe, il existe une zone proche du groupe IV correspondant majoritairement à des patients ayant un pronostic péjoratif : patients 8 (possible radionécrose), 9 (reprise évolutive), 13 (reprise évolutive), 20 (décès à 1 an), 14 (décès à 1 an).

Cependant deux autres patients ayant une évolution défavorable (décédés à 1 an) se situent plutôt dans le secteur des lésions moins agressives: patient 3 pour lequel tout le bilan était négatif y compris la scintigraphie au MIBI, le décès pouvant être relié à une leucoencéphalopathie, patient 10 pour lequel aucun élément particulier n'était retrouvé.

Deux patients (5 et 6) se situent à distance sur l'axe du rapport CHO/H2O par rapport au reste du groupe. Ils correspondent au même patient dont l'évolution a été défavorable avec progression morphologique pour le patient 5 et aggravation clinico-radiologique à quelques mois pour le patient 6.

Pour les grades IV : l'axe prédominant sur CP1 correspond en majorité au rapport lip+lac/H2O. Au sein des glioblastomes, le patient 21 le plus éloigné correspond à celui ayant le délai de survie le plus court à partir de la spectroscopie (décès 1 mois plus tard)
 Le patient 22 a une survie supérieure aux autres glioblastomes (2 ans). On notera qu'il est le seul de ce groupe avec une composante glioneuronale.
 Les patients 4, 7, 21 sont trois glioblastomes avec survie proche d'environ 1 an (spectroscopie réalisée au moment du diagnostic)

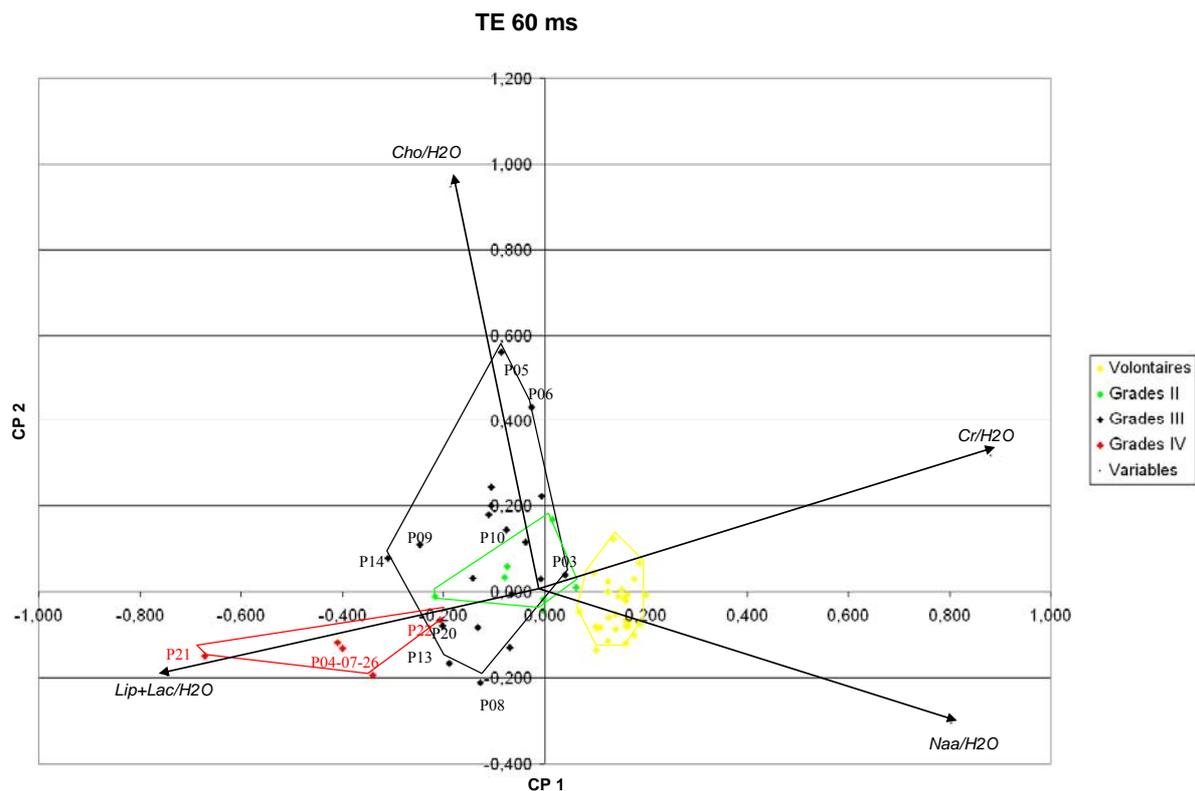


Fig. 39 : représentation graphique de l'ACP à TE 60 ms

5.3.3. TE 135 ms

L'inertie est contenue principalement dans les deux premiers axes (CP1 : 51.6%, CP2 : 33%). La CP1 est principalement représentée par les rapports NAA/H2O, CR/H2O et Lip+Lac/H2O tandis que la CP2 par le rapport CHO/H2O (tableaux XIV et XV)

Variables	CP1	CP2
NAA/H2O	+0,911	+0,033
CR/H2O	+0,943	+0,171
CHO/H2O	+0,212	+0,898
LIP+LAC/H2O	-0,548	+0,696

Tableau XIV : Corrélations entre les variables et les facteurs principaux

Variables	NAA/H2O	CR/H2O	CHO/H2O
NAA/H2O	-	-	-
CR/H2O	-0,807	-	-
CHO/H2O	-0,120	-0,317	-
LIP+LAC/H2O	0,337	0,368	-0,332

Tableau XV : Matrice de corrélation entre les variables principales

A TE 135 ms, on retrouve une bonne séparation entre les volontaires et les grades II, les grades IV apparaissent moins bien distribués, alors que la distribution grades II versus grades III reste proche de celle observée à TE 60. (figure 40)

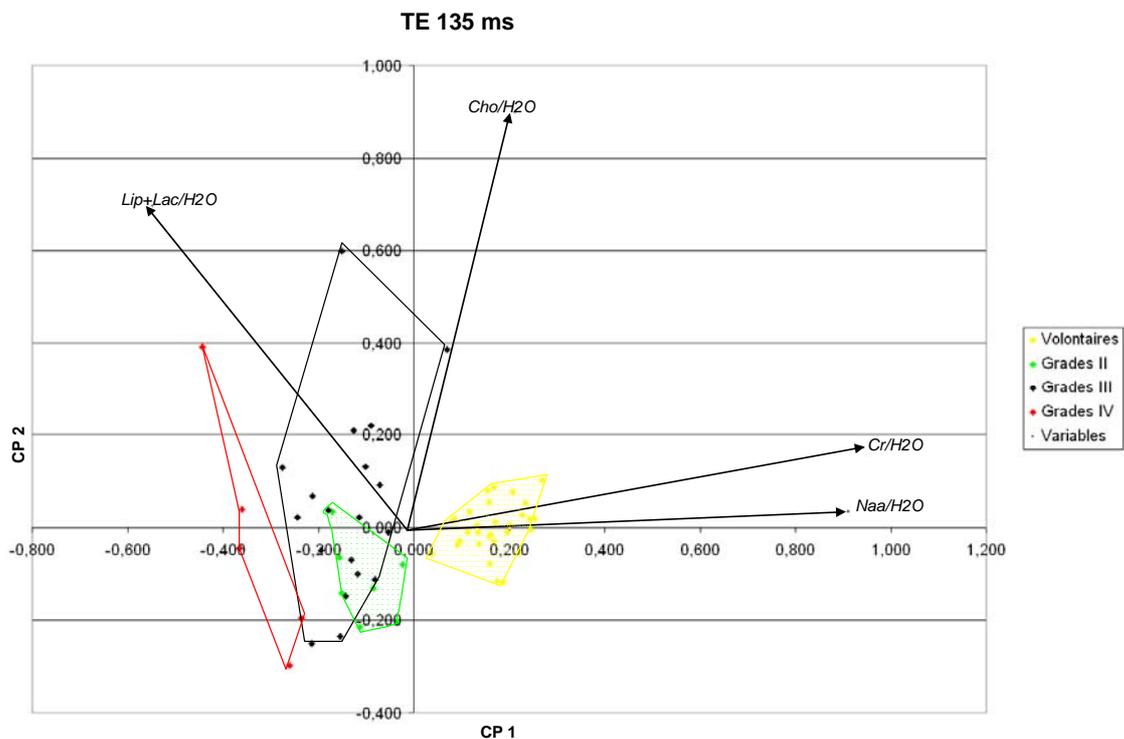


Fig. 40 : représentation graphique de l'ACP à TE 135 ms

5.3.4. TE 270 ms

L'inertie est contenue principalement dans les deux premiers axes (CP1 : 68.3%, CP2 : 23.7%). La CP1 est principalement représentée par les rapports NAA/H2O et CR/H2O tandis que la CP2 par le rapport CHO/H2O. Le rapport LIP+LAC/H2O se situe lui en position intermédiaire entre les 2 axes (tableaux XVI et XVII).

Variables	CP1	CP2
NAA/H2O	+0,953	+0,022
CR/H2O	+0,979	+0,044
CHO/H2O	+0,847	+0,342
LIP+LAC/H2O	-0,388	+0,911

Tableau XVI : Corrélations entre les variables et les facteurs principaux

Variables	NAA/H2O	CR/H2O	CHO/H2O
NAA/H2O	-	-	-
CR/H2O	0,954	-	-
CHO/H2O	0,706	0,785	-
LIP+LAC/H2O	-0,312	-0,319	-0,074

Tableau XVII : Matrice de corrélation entre les variables principales

Le TE 270 ms est celui où les volontaires apparaissent le moins bien groupés. De la même façon, les grades II se situent au centre des grades III. Les grades IV ont une distribution moins cohérente également, notamment le long des axes. Ces données confirment celles des analyses univariées (figure 41).

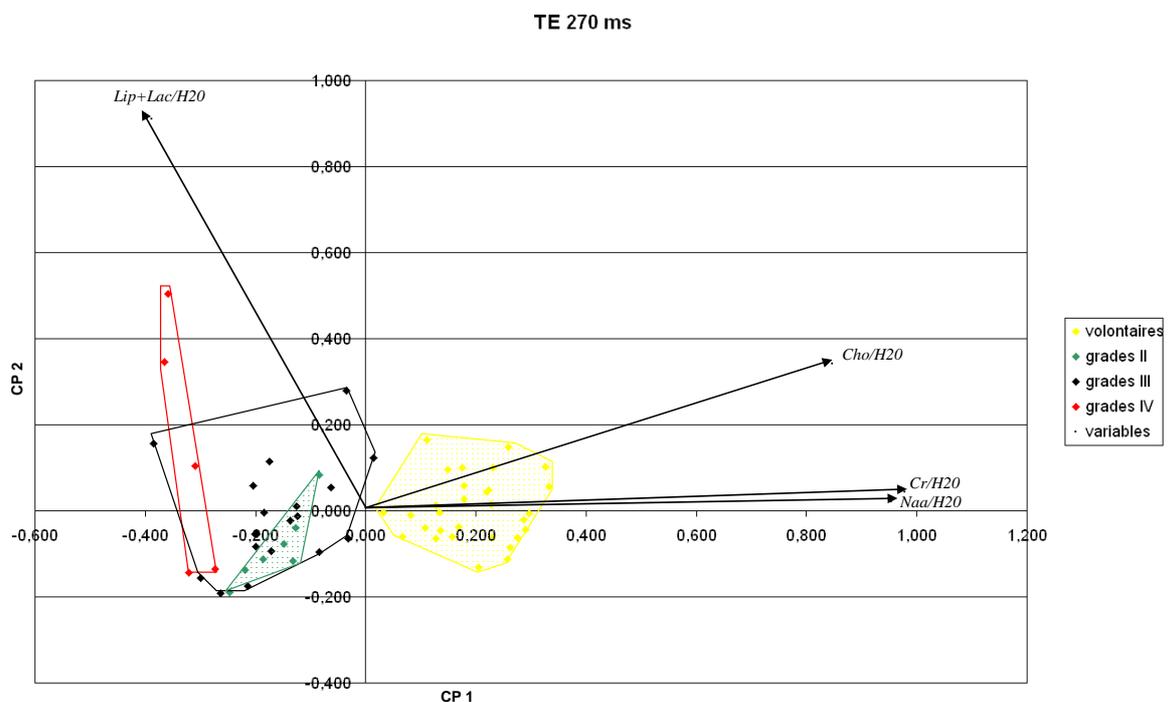


Fig. 41 : représentation graphique de l'ACP à TE 270 ms

5.3.4. Synthèse de l'analyse en composante principale

Dans tous les cas, la majorité de l'information est contenue dans les 2 premiers axes.

Globalement sur l'axe de la CP1, les variables les plus déterminantes sont le NAA/H2O ainsi que Lip+Lac/H2O aux 2 premiers TE

Sur l'axe CP2, le rapport CHO/H2O est prédominant excepté à TE 270 ms.

La comparaison des différents temps d'écho entre eux montre une distribution avec le maximum de cohérence au sein des TE 60 et 135 ms, ceux-ci ayant une informativité légèrement différente sans supériorité de l'un sur l'autre.

6. DISCUSSION

La prise en charge des tumeurs gliales connaît actuellement de profondes modifications. Désormais, la décision ne se base plus seulement sur les résultats de la biopsie et de l'imagerie morphologique. Plusieurs outils sont à la disposition du neuro-oncologue : biologie moléculaire, cytogénétique, TEP, spectroMR... La décision ne se conçoit d'ailleurs plus en dehors d'un staff multidisciplinaire. Néanmoins, toutes ces nouvelles méthodes ne sont pas encore validées et demeurent pour la plupart soumises à des pratiques individuelles très variables. La spectroMR en est un parfait exemple, les multiples publications illustrant bien l'absence de pratiques et surtout de protocoles consensuels.

La prise en charge des oligodendrogliomes constitue un réel défi puisque la thérapeutique s'échelonne de la simple surveillance à l'association chirurgie-radiothérapie-chimiothérapie en fonction de l'agressivité de la lésion. Ces lésions ont un potentiel de transformation au fil des années, le passage de bas à haut grade étant un tournant dans leur évolution et donc dans l'indication de mise en route d'une thérapeutique plus agressive. Cette transformation est classiquement basée sur l'apparition d'une prise de contraste sur l'IRM (23). Néanmoins, cette transformation étant progressive, la prise de contraste peut être visualisée tardivement. De plus, l'apparition d'une prise de contraste au cours du suivi d'un patient ayant été radiothérapé n'est pas spécifique, pouvant faire discuter une réévolution ou une radionécrose. On conçoit donc bien l'importance de détecter toute modification à un stade précoce et de disposer de marqueurs d'agressivité.

Des études réalisées *in vitro* dans les tumeurs gliales ont montré des profils spectraux discriminants encourageant les développements en spectroscopie *in vivo* (24).

Dans le cadre de l'évaluation d'un nouveau protocole de post-traitement, cette étude a pour but de déterminer les facteurs discriminants pour la prise en charge de ce type de patient à l'aide une méthode d'analyse reproductible de manière simple. Seront donc discutés les choix méthodologiques ayant guidés cette étude, puis les résultats obtenus.

6.1. Choix de la méthode de localisation

La variété des séquences utilisées au sein des publications témoigne de l'absence de consensus (25-41), aucune étude à notre connaissance n'ayant véritablement évalué une séquence comparativement à une autre.

Compte tenu de la nécessité d'utiliser des temps d'écho à la fois courts et longs et de l'intérêt porté à la quantification dans le cadre de ce protocole, nous avons choisi une séquence de type PRESS afin de privilégier le meilleur rapport signal/bruit notamment pour les TE les plus longs.

6.2. Choix du type de quantification

Il existe d'importantes variabilités liées aux conditions de mesure ne permettant actuellement pas d'interpréter une valeur brute d'un métabolite et rendant donc obligatoire l'utilisation d'une quantification relative ou absolue. Divers dénominateurs ont été proposés dans le cadre de la quantification relative (28, 29, 42).

La quantification comparativement à un voxel controlatéral n'a pas été retenue en raison de possibles altérations parenchymateuses diffuses, compte tenu d'une part du caractère infiltrant de ces lésions rendant leur délimitation difficile (43) et d'autre part de possibles altérations liées aux traitements passés ou en cours (44).

La créatine est fréquemment utilisée comme dénominateur compte tenu de sa stabilité supposée. Cependant, des études portant sur la quantification absolue (26, 31) ont mis en évidence le caractère discriminant de la concentration en créatine pour différencier les gliomes des sujets sains et les gliomes de bas grade des hauts grades (diminution fonction du degré d'agressivité).

Par ailleurs, certaines publications ont montré des variations du contenu en eau dans des conditions physiologiques et pathologiques inférieures à 15% (26, 45), permettant donc son utilisation. L'introduction de l'eau permet également l'utilisation de 4 facteurs indépendants, élément important dans le cadre d'une analyse en composantes principales.

6.3. Utilisation et comparaison des 4 temps d'échos

L'analyse des différentes publications concernant la spectroscopie protonique monovoxel dans l'étude in vivo des tumeurs cérébrales ne met pas en évidence de temps d'écho consensuel (25-41).

L'étude réalisée par Majos (29) comparait un TE 30 à un TE 135, retrouvant une informativité légèrement supérieure du TE court.

Ici, l'utilisation de 4 temps d'écho (30, 60, 135, 270) avait pour but d'une part d'approcher une méthode de quantification et d'autre part de déterminer le temps d'écho le plus discriminant. En effet, l'utilisation de plusieurs temps d'écho en pratique clinique apparaît comme trop lourde, notamment en cas d'évaluation multimodale, responsable d'un temps machine allongé, d'un inconfort pour le patient et d'une augmentation potentielle des artéfacts de mouvement.

L'utilisation de TE longs permet une réduction du nombre de métabolites et une diminution des phénomènes de distorsion de la ligne de base rendant l'interprétation plus facile. Ici, le protocole de post-traitement utilisé a été optimisé pour améliorer au maximum les distorsions de la ligne de base. On notera comme contrainte le souci de ne pas ajouter trop d'opérations opérateur dépendant dans un objectif de reproductibilité et d'utilisation en pratique clinique courante. La correction du décalage en fréquence était la seule opération manuelle, la détermination de la meilleure valeur se faisant de manière objective à partir de l'erreur d'adaptation (choix du décalage en fréquence donnant l'erreur d'adaptation la plus faible, opération pouvant donc à terme être automatisée). L'affichage du pic de l'eau a également été ajouté, rendu d'une part nécessaire pour les calculs des rapports et permettant d'autre part de fixer un critère de rejet du spectre.

Sur cette étude, l'utilisation d'un TE à 270 ms n'a pas montré de supériorité, aucune différence statistiquement significative entre les groupes pathologiques n'ayant été mis en évidence sur l'analyse univariée.

Le TE 135 ms permet la meilleure séparation entre le groupe sain et pathologique, néanmoins, la séparation entre les différents groupes pathologiques apparaît moins tranchée notamment le long des axes directeurs.

Ce temps d'écho garde néanmoins un intérêt certain dans la détection des doublets d'alanine (relativement spécifique du méningiome, versus une métastase méningée) et de lactates inversés à cause du couplage j, permettant de les individualiser des lipides et des macromolécules.

L'utilisation de TE plus courts montre surtout sa supériorité si on s'intéresse à la détection de davantage de métabolites Certains d'entre eux ont une intensité de signal fortement diminuée à TE long compte tenu de la J-modulation et de l'effet T2. C'est le cas des lipides, des macromolécules, du myoinositol et du massif glutamine-glutamate. L'apport de ces composés n'a pas été évalué dans cette étude, la mesure n'étant pas réalisable aux TE longs.

Concernant les métabolites étudiés, les volontaires apparaissent mieux individualisés à TE 60 qu'à TE 30. Au sein du nuage des grades II, on retrouve le même nombre de grades III/II avec prise de contraste quelque soit le TE. Par contre, le reste des grades III/II avec prise de contraste ne « s'intercale » pas entre les grades II et les volontaires à TE 60 contrairement au TE 30.

Les TE 60 et 135 ms semblent donc supérieurs aux autres temps d'écho, chacun fournissant cependant des informations différentes.

On pourrait donc à la lumière des résultats obtenus envisager d'une part une évaluation à TE 60 incluant d'autres métabolites non évalués précédemment cités. En effet, ce temps d'écho n'apparaît pas inférieur au TE long dans

l'évaluation des principaux métabolites et il reste suffisamment court afin de recueillir un signal utilisable pour les métabolites à T2 court.

Une deuxième acquisition à TE 135ms pourrait être réalisée en complément dans certains cas particuliers (notamment patient se situant dans la zone des grades II-III). La séparation grades II-III semble en effet supérieure à TE 135 versus 60, alors que les glioblastomes sont mieux isolés à TE 60.

6.4. Choix du temps de répétition (TR)

Nous avons utilisé un TR de 2000 ms. Les différentes équipes réalisant de la spectroscopie utilisent un TR compris entre 1500 et 2000 ms (25-41). Il est évident, compte tenu des T1 des différents métabolites, que ce TR induit une saturation partielle, en particulier chez les patients. Lorsque les T1 évoluent comme les T2 (cas général) les influences de ces deux paramètres sur les rapports sont antagonistes, pouvant améliorer le caractère discriminant des rapports. Néanmoins différentes études à TR variable montre des différence de ratios comprise entre 1 à 3% suivant l'utilisation d'un TR à 1500 ou 3000. Par contre, l'utilisation d'un TR long a pour conséquence une durée d'examen beaucoup plus longue responsable d'une tolérance réduite de l'examen, d'un risque de mouvement. Elle imposerait donc de diminuer le nombre d'accumulations, la perte de signal étant vraisemblable.

6.5. Choix de l'acquisition monovoxel versus multivoxel

Même si le caractère hétérogène des lésions étudiées tend à faire privilégier l'acquisition type imagerie métabolique, l'étude monovoxel présent ici plusieurs avantages significatifs. Elle permet d'obtenir une meilleure homogénéité du champ magnétique au sein du voxel, autorisant donc des mesures plus fiables, élément fondamental dans le cadre de la quantification. D'autre part, la durée d'un examen équivalent en CSI n'apparaît pas comme réaliste. De même, un des objectifs étant un post-traitement accessible et rapide, l'acquisition monovoxel trouvant ici plus facilement sa place.

Il existe cependant quelques limitations concernant le voxel. Sur l'imageur utilisé, la taille de celui-ci pouvait difficilement être réduite, néanmoins l'utilisation d'un voxel plus petit permettrait d'inclure une zone plus homogène, en diminuant les artéfacts de déplacement chimique notamment dans les zones proches de l'os. Le corollaire est de parfaitement placer la boîte. Ceci s'illustre parfaitement pour le patient 3 dont le voxel a été placé en substance blanche péri-tumorale, le plaçant au sein des lésions peu agressives alors qu'il est décédé un an plus tard. Certaines solutions pourraient être apportées par l'IRM 3T (41),

des évaluations étant encore nécessaires. De même, l'acquisition avait initialement été protocolée avant prise de contraste afin de limiter la variabilité des facteurs extérieurs pour la quantification. Cependant, compte tenu de différents éléments de la littérature (41), il semble préférable de placer le voxel après injection, la dégradation du signal induite par le gadolinium étant largement compensée par le gain lié à la qualité du placement.

6.6. Métabolites explorés, rapports déterminants

Les données histologiques ont démontré le caractère infiltrant des tumeurs gliales, envahissant donc progressivement le tissu neuronal sain (23).

La chute du NAA franche au sein des voxels lésionnels comme notée dans notre étude apparaît donc comme cohérente. Elle peut être le reflet soit de la diminution du nombre de neurones soit d'une altération de la fonction mitochondriale neuronale (41, 46). Ces données intuitives ont d'ailleurs été confirmées sur des études post-mortem montrant une corrélation entre la réduction neuronale et la diminution du NAA (47).

Quand on reprend les critères histologiques OMS, on retrouve à côté du degré de différenciation, la densité cellulaire, l'activité mitotique, la (micro)nécrose ainsi que la prolifération microvasculaire (8). Ces différents éléments sont retrouvés dans le cadre de l'évaluation spectroscopique via différents marqueurs.

La choline apparaît comme marqueur membranaire, témoin indirect de l'augmentation du turn-over cellulaire et de la prolifération cellulaire, en tant que précurseur de la phosphatidylcholine (constituant majeur de la membrane cellulaire) et de l'acétylcholine. Ces données ont été étayées dans le cadre d'études portant sur la maturation cérébrale chez les prématurés ou les nouveaux-nés, retrouvant dans les premiers mois des taux de choline élevés se normalisant ensuite (49), ainsi que dans la SEP (50). Par ailleurs, plusieurs études effectuées dans les tumeurs gliales ont retrouvé une corrélation entre le taux de choline et la densité cellulaire ou le Ki67 (27, 51). Cet élément correspond à l'augmentation progressive du rapport Cho/H₂O entre les volontaires, les grades II et III retrouvés ici ainsi que dans diverses études (38, 42).

On ne retrouve pas la poursuite de cette tendance au sein des grades IV, comme cela est également noté dans plusieurs publications (25). En effet, le facteur nécrotique, important dans les grades IV, va être responsable d'une dilution des taux de choline au sein du voxel. On notera d'ailleurs des taux de choline extrêmement élevés dans les glioblastomes atypiques non nécrotiques, argumentant en ce sens.

On comprend donc bien la difficulté d'interpréter, surtout isolément, le rapport choline/H₂O, celui-ci augmentant avec le grade tumoral mais étant inversement corrélé à la nécrose (25)

Tous les glioblastomes étudiés ici présentaient tous une composante nécrotique importante. Malgré un voxel placé en zone charnue, leur forte concentration en lipides et en lactates suggère l'existence d'une nécrose importante, corrélée à un taux de choline inférieur aux autres grades.

Concernant l'intérêt des lipides et des lactates dans la discrimination, plusieurs points méritent d'être discutés.

Les lipides et les lactates sont présents de manière significative en cas de lésions gliales de haut grade (25, 33, 38, 52, 53). Néanmoins, dans certaines études (54), cet élément n'apparaît pas spécifique et sans différence statistiquement significative.

Nous avons délibérément choisi d'étudier la somme de ces deux métabolites principalement pour deux raisons.

Tout d'abord, il existe d'importantes zones de recouvrement entre eux (groupement CH₂ des lipides et CH₃ des lactates à 1.3 ppm tout les deux), ne rendant leur différenciation fiable qu'à TE 135 ms compte tenu de l'inversion du doublet de lactates et surtout de la forte atténuation du signal des lipides.

D'autre part, en cas de lésion de haut grade, des phénomènes hypoxiques sont constatés, principalement quand les cellules se divisent rapidement avec un apport sanguin insuffisant. Ils sont responsables de la mise en jeu de la glycolyse anaérobie, dépassant la capacité locale du tissu à cataboliser ou exporter les lactates dans le flux sanguin et prédominant sur la phosphorylation oxydative du fait d'altérations de la fonction mitochondriale. Les lactates représentent le produit ultime de dégradation de cette glycolyse anaérobie. S'associe à ces phénomènes, une nécrose tissulaire, responsable d'une augmentation des lipides libres contenus dans les membranes. On notera que ceux-ci ne sont mesurables que lors de la dégradation de ces membranes (lipides non libres en cas de membrane intacte, et donc non mesurables). Plusieurs études notamment *in vitro* ont d'ailleurs démontré une corrélation entre le taux de lactates, de lipides et la fraction nécrotique (55, 56). Le facteur nécrose, caractéristique histologique des tumeurs de haut grade, apparaît corrélé au taux de survie (23). L'origine commune des lipides et des lactates et l'existence d'une corrélation entre eux autorise donc leur étude globale comme dans certaines études (30, 42).

Il existe néanmoins certaines limitations sur le taux de lactates, similaires à celles retrouvées dans le PET au FDG (57). En effet, leur mesure n'est pas le simple reflet de leur production mais est modulée par leur clearance. Cet élément représente d'ailleurs un argument en faveur de l'étude cumulée des lipides et des lactates afin de potentialiser leur pouvoir discriminant.

L'alanine n'a pas été utilisée, sa spécificité s'intégrant principalement dans le cadre du diagnostic de méningiome (32, 40).

L'étude n'a pas porté sur le massif glutamine-glutamate compte tenu de sa complexité (modélisation difficile), d'autant qu'il n'apparaît mesurable qu'à TE court. Il semble néanmoins présenter un intérêt diagnostique certain pour les oligodendrogliomes (30, 36), pouvant suggérer son intégration à TE court

Le myo-inositol n'a pas fait partie des métabolites intégrés malgré sa fonction supposée de marqueur glial (58). Il est retrouvé uniquement à des temps d'écho courts, l'objectif portant sur la comparaison des différents temps d'écho ainsi que sur les calculs de T2 et de concentrations. De plus, certaines études ne retrouvent pas le myo-inositol comme facteur discriminant entre les lésions gliales de bas et haut grade.

6.7. Hétérogénéité des tumeurs

L'analyse histologique a montré depuis longtemps l'hétérogénéité de ces lésions, avec existence non seulement de zones de nécrose étendues facilement identifiables en imagerie comme dans les glioblastomes mais également de zones de micronécrose (23).

On comprend donc bien la difficulté d'une analyse monovoxel forcément parcellaire pouvant contenir plus ou moins de plages de nécrose, surtout dans les lésions de haut grade. Ceci est donc cohérent avec les données retrouvées dans cette étude. Les volontaires et les lésions de bas grade sont groupés, ces dernières étant des lésions beaucoup plus homogènes que l'on se place sous l'angle de la composante infiltrative ou sous l'angle des foyers potentiels de micronécrose.

A l'opposé, le groupe des lésions de grade III apparaît beaucoup plus étalé, selon deux axes : choline (composante tissulaire préférentielle), lipides+lactates (composante nécrotique préférentielle).

De la même façon, les glioblastomes ont potentiellement plus de zones de nécrose, comme en témoigne leur position sur l'axe des lipides+lactates. Il existe en leur sein, une déviation standard élevée comme d'ailleurs notée sur d'autres études (37). Cela correspond à une importante hétérogénéité liée aux zones de micronécrose et au placement du voxel plus ou moins en bordure de la zone nécrotique principale. La nécrose apparaît prépondérante sur la densité cellulaire, les glioblastomes ayant un rapport Choline/H₂O inférieur notamment au groupe III, en conformité avec certaines données de la littérature (25).

6.8. Sélection des patients

Les volontaires apparaissent bien isolés des patients. Par contre, comparativement aux données de la littérature, la discrimination entre les différents groupes de tumeur apparaît moins performante. En reprenant les types de tumeurs étudiées dans les diverses publications, on note le plus souvent des effectifs beaucoup plus faibles avec des groupes composés de tumeurs ayant des histologies plus nettement différenciées (32, 34, 37, 40).

De plus, ici, la plupart des patients étaient soit en cours de traitement soit après traitement. On sait que la chimiothérapie et la radiothérapie sont responsables d'altération du spectre γ compris en controlatéral ce qui complique l'analyse (44). Certaines des tumeurs considérées en rémission ont été placées dans le même groupe que des lésions en récurrence puisque le critère de séparation était l'anatomopathologie. Cependant, les jeux de données évalués correspondent à la pratique clinique. Actuellement, la biopsie reste toujours indiquée compte tenu des conséquences thérapeutiques majeures, l'imageur étant plutôt sollicité au cours du suivi d'une lésion pour laquelle les acteurs thérapeutiques disposent généralement d'une histologie initiale (39). Les données de cette étude se voulaient donc au plus proche des nécessités de la pratique quotidienne.

Pour le patient 8, se pose le problème d'une éventuelle radionécrose, semblant se confirmer sur l'évolution à moyen terme. On notera dans ce cas, une diminution de tous les métabolites γ compris la choline. La suspicion pourrait être confirmée par la réalisation couplée d'imagerie métabolique. On aurait également pu proposer une acquisition de type CSI afin de recalibrer le champ d'irradiation à la cartographie des métabolites. Par ailleurs, la radionécrose est le plus souvent un faux problème, étant fréquemment associée à une récurrence (jusqu'à 89% des cas dans certaines publications (59)).

6.9. Intérêt de l'analyse en composante principale

La revue des métabolites retenus pour l'étude nous a fait entrevoir la complexité des modifications métaboliques rendant difficile la détermination d'un seul rapport discriminant notamment compte tenu du caractère antagoniste de la choline et de la somme lipides-lactates dans les hauts grades. D'autre part l'analyse des résultats montre des tendances cohérentes avec la physiopathologie mais peine à mettre en évidence des différences statistiquement significatives. L'utilisation de la valeur de l'eau comme dénominateur permet d'utiliser 4 rapports indépendants et donc de potentialiser l'analyse multivariée.

De plus, l'analyse univariée repose sur la variance, permettant de mettre en évidence des différences statistiquement significatives malgré des zones de recouvrement importantes, facteur limitant dans la problématique ici étudiée.

L'analyse en composante principale (ACP) permet l'étude point par point, la répartition se faisant sur l'ensemble de l'échantillon et non pas entre différents groupes. D'autres analyses statistiques de type multivariée sont proposées dans la littérature (60, 61). L'analyse linéaire discriminante (62) a certes l'avantage de fournir des données chiffrées de classement au sein des groupes. Néanmoins, elle suppose des conditions de stringence statistiques non réunies dans cette étude. De plus, compte tenu du continuum entre les grades II et III, l'ACP présente l'avantage déterminant de ne pas requérir de groupes prédéterminés, mettant en évidence cette continuité. De la même façon, elle est moins sensible aux outliers. Plusieurs publications ont mis en évidence cette difficulté, Majos retrouvant un recouvrement entre les grades II et III du principalement à des grades III mal classés. Cette donnée semble se retrouver dans notre étude puisque les grades II apparaissent relativement groupés, en dehors d'un patient (le seul évolutif au sein de ce groupe) ainsi que les glioblastomes et les volontaires. Ces difficultés sont probablement à rapporter à l'hétérogénéité des tumeurs, cette caractéristique concernant plutôt les grades III.

Une limite de ce type d'analyse est liée à l'importance du rapport lipides+lactates dans la séparation des glioblastomes. En effet, celui-ci diminue la puissance des autres paramètres notamment sur l'axe 1, en particulier la choline, plus particulièrement à TE 135, retrouvé dans plusieurs études comme le meilleur facteur discriminant entre grades II et III, alors que les lipides ou les lactates apparaissent plutôt comme discriminants pour les glioblastomes (28).

L'ajout de patients supplémentaires afin d'étoffer les différents groupes permettrait donc de rééquilibrer l'importance des variables entre elles. De plus, nous avons ici choisi pour les représentations graphiques de l'ACP de circonscrire les groupes par leurs valeurs extrêmes. Cette représentation risque lors de l'injection de points supplémentaires, de les placer en dehors des groupes et crée une séparation artificielle entre les différents grades. Néanmoins, la taille des échantillons ne nous autorisait pas à une représentation par cercles de confiance. L'inclusion de nouveaux patients permettrait donc d'utiliser cette dernière.

L'ensemble du procédé correspond à un programme simple pouvant être intégré au logiciel constructeur de post-traitement. Cela permettrait le calcul de la position d'un nouveau patient de manière facile et rapide, fournissant une information exploitable en routine.

7. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les données obtenues au cours de cette étude ont donc permis de montrer une certaine robustesse du procédé de traitement des données, ainsi qu'une cohérence des résultats. Les facteurs dégagés portent principalement sur la choline et les lipides-lactates, en conformité avec le métabolisme lésionnel et les données de la littérature (25-41).

L'interprétation reste néanmoins délicate, avec certains résultats difficiles à interpréter notamment compte tenu d'influences multiples. De la même façon, on n'individualise pas de manière franche un temps d'écho idéal mais plutôt des valeurs se situant entre 60 et 135 ms en fonction du problème posé.

La spectroscopie doit donc être utilisée comme un outil non indépendant, fournissant des éléments supplémentaires dans certains cas mais ne doit surtout pas être interprétée isolément (le spectre d'une tumeur de haut grade peut être par exemple similaire à celui d'un accident vasculaire cérébral) et doit être adaptée à la situation étudiée.

L'intérêt de cette méthode se dégage particulièrement dans le cadre du suivi, l'apparition de modifications significatives pouvant faire compléter les examens ou suggérer une surveillance plus rapprochée.

Concernant cette étude, il apparaît comme intéressant de compléter le jeu de données pour utilisation en routine, une nouvelle valeur pouvant facilement être injectée dans l'analyse en composante principale, et ceci en routine. Des développements sont également en cours avec l'utilisation d'une séquence STEAM.

Quelques interrogations subsistent quand aux biais liés à l'utilisation de l'eau comme dénominateur. ERETIC, utilisant un signal électronique comme référence permettrait de supprimer ce biais, voire d'utiliser les valeurs de l'eau comme cinquième numérateur pour l'ACP.

Par ailleurs, certains auteurs mettent l'accent sur la néo-angiogénèse comme tournant dans la pathologie. Celle-ci est probablement mal évaluée par la spectroscopie. Une évaluation multimodale avec la perfusion (63), la TEP à la Méthionine plutôt qu'au FDG (64), le tenseur de diffusion ainsi que la recherche de la mutation 1p19q pourrait donc permettre une approche plus complète et contributive de la complexité des modifications lésionnelles d'autant qu'une corrélation entre ces différentes méthodes n'est pas toujours retrouvée (42, 65).

8. BIBLIOGRAPHIE

1. B Kastler, D Vetter, Z Patay, P Germain. Comprendre l'IRM, 5ème édition. 2003, Masson Paris
2. JF Le Bas, F Estève, S Grand, C Rubin, C Rémy, AL Benabid, M Décorps. Spectroscopie RMN et pathologie cérébrale – Applications cliniques. *J Neuroradiol* 1998 ; 25, 55-69
3. J Vion-Dury. La spectroscopie cérébrale du proton – Technique et mise en œuvre sur un site clinique. *Feuillets de Radiologie* 2000; 40, 296-306
4. M Castillo, L Kwock, SK Mukherji. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1996; 17, 1-15
5. MP Milon, P Michotey, J Vion-Dury. Aspects pratiques de la spectroscopie monovoxel et de l'imagerie spectroscopique cérébrale en activité clinique. *Feuillets de Radiologie* 2005; 45, 251-262
6. J. Vion-Dury, A-M Salvan, PJ Cozzone. La spectroscopie de résonance magnétique du proton dans l'exploration non invasive du métabolisme cérébral humain : applications cliniques actuelles et futures. *Rev Neurol* 1999 ; 155 : 11, 903-926
7. C. Daumas-Duport , F. Beuvon, P. Varlet, C. Fallet-Bianco. Gliomes : classifications de l'OMS et de l'Hôpital Sainte-Anne. *Annales de pathologie* 2000; 20: 413-428
8. P Varlet, A Juvet, C Miquel, G Saint-Pierre, F Beuvon, C Daumas-Duport. Oligodendrogliomes et oligoastrocytomes, critères diagnostiques et grading de malignité selon l'OMS et l'hôpital Sainte-Anne. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 239-246
9. M Mittler, BC Walters, EG Stopa. Observer reliability in histological grading of astrocytome stereotactic biopsies. *J Neurosurg* 1996; 85:1091-1094
10. JM Bruner, L Inouye, GN Fuller, LA Langford. Diagnostic discrepancies and their clinical impact in a neuropathological referral practice. *Cancer* 1997; 79:796-803
11. C Daumas-Duport, Koziak, C Miquel, F Nataf, A Juvet, P Varlet. Classification des oligodendrogliomes de l'hôpital Sainte-Anne. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 247-253
12. PJ Kelly, C Daumas-Duport, BW Scheithauer, BA Kall, DB Kispert. Stereotactic histologic correlation of computed tomography and magnetic resonance imaging defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:450-459
13. F Laigle-Donadey, A Benouaich-Amiel, K Hoang-Xuan, M Sanson. Biologie moléculaire des tumeurs oligodendrogliales. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 260-268
14. JL Blanc, M Wager, L Karrayan-Tapon, CJ Larsen, B Bataille, F Lapierre. Gène MGMT et oligodendrogliomes. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 269-272
15. F Nataf, M Koziak, FX Roux et al. Résultats de la série Sainte-Anne-Lyon de 318 oligodendrogliomes intracrâniens de l'adulte. *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 329-351
16. AG Osborn. Astrocytomas and other glial neoplasms. In : *Diagnosis neuroradiology*. St. Louis : Mosby, 1994 : 369-382
17. F Brami-Zylberberg, S Grand, JF Le Bas, JF Meder. IRM des oligodendrogliomes. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 273-285
18. JF Le Bas, S Grand, S Kremer, I Tropres, Z Jiang, A Krainik, C Rémy, F Berger, AL Benabid. Place de l'imagerie de perfusion par IRM dans la prise en charge des tumeurs cérébrales, gliales en particulier. *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 287-298
19. JM Derlon, P Cabal, X Blaizot, A Borha, F Chapon. Les oligodendrogliomes supratentoriels : imagerie métabolique. *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 309-322
20. G Dutertre, C Leveque, JM Delmas, YS Cordoliani, C Nioche. IRM fonctionnelle et oligodendrogliomes. *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 323-328

21. J Guyotat, F Signorelli, P Bret. Intérêt de la stimulation électrique direct dans la chirurgie des gliomes en zones fonctionnelles. *Neurochirurgie* 2005 ; 51 : 368-378
22. D. Frappaz et le groupe de travail SOR. Standards, options et recommandations 2002 pour la prise en charge des patients atteints de gliomes intracrâniens de l'adulte. *Bull Cancer* 2003 ; 90 (10) : 873-86
23. C Daumas-Duport, P Varlet, ML Tucker, F Beuvon, P Cervera, JP Chodkiewicz. Oligodendrogliomas. Part I : patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations : a study of 153 cases. *Journal of Neuro-oncology* 1997;34 : 37-59
24. Y Kinoshita, H Kajiwara, A Yokota, K Yosuke. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumors : an in vitro study. *Neurosurgery* 1994; 35:606-614
25. F. A. Howe et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003 ; 49 : 223-232
26. Z. Tong, T. Yamaki, K. Harada, K. Houkin. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magnetic Resonance Imaging* 2004 ; 22 : 735-742
27. R. Nafe et al. Preoperative proton-MR spectroscopy of gliomas – correlation with quantitative nuclear morphology in surgical specimen. *Journal of Neuro-Oncology* 2003 ; 63 : 233-245
28. C Majos, J Alonso, C Aguilera, M Serrallonga, J Perez-Martin, J Acebes, C Arus, J Gili. Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain tumours : assessment of differences between tumours types and its applicability in brain tumour categorization. *Eur Radiol* 2003; 13 : 582-591
29. C Majos, M Julia-Sapé, J Alonso, M Serrallonga, C Aguilera, J Acebes, C Arus, J Gili. Brain tumor classification y proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *Am J Neuroradiol* 2004; 25 : 1696-1704
30. M Rijpkema, J Schuurin, Y van der Meulen, M van der Graaf, H Bernsen, R Boerman, A van der Kogel, A Heerschap. Characterization of oligodendrogliomas using short echo time ¹H MR spectroscopic imaging. *NMR Biomed* 2003; 16 : 12-18
31. T. Isobe et al. Quantification of cerebral metabolites in gliome patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction. *Magnetic Resonance Imaging* 2002 ; 20 : 343-349
32. H Poptani, R Gupta, R Roy, R Pandey, V Jain, D Chhabra. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1995; 16 : 1593-1603
33. R. Tien, P. Lai, J. Smith, F. Lazeyras. Single-voxel proton brain spectroscopy exam in patients with primary brain tumors. *AJR* 1996 ; 167 : 201-209
34. A Devos, L Lukas, J Suykens, L Vanhame, A Tate, F Howe, C Majos, A Moreno-Torres, M van der Graaf, C Arus, S Van Huffel. Classification of brain tumours using short echo time ¹H MR spectra. *Journal of magnetic resonance* 2004; 170 : 164-175
35. A Magalhaes, W Godfrey, Y Shen, J Hu, W Smith. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology. *Academic Radiology* 2005; 12 : 51-57
36. JA Calvar, FJ Meli, C Romero, ML Calcagno, P Yanez, AR Martinez, H Lambre, AL Taratuto, G Sevlever. Characterization of brain tumors by MRS, DWI and Ki-67 labeling index. *Journal of Neuro-Oncology* 2005; 72:273-280
37. L. Lukas et al. Brain tumor classification based on long echo proton MRS signals. *Artificial Intelligence in Medicine* 2004

38. D. McBride et al. Analysis of brain tumors using ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Surg Neurol* 1995 ; 44 : 137-144
39. A. Lin, S. Bluml, A. Mamelak. Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in clinical decision making for patients with suspected malignant brain tumors. *Journal of Neuro-oncology* 1999 ; 45 : 69-81
40. N Bulakbasi, M Kocaoglu, F Ors, C Tayfun, T Uçoz. Combinaison of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *Am J Neuroradiol* 2003; 23 : 225-233
41. SS Jeun, MC Kim, BS Kim, JM Lee, ST Chung, CH Oh, SY Lee, BY Choe. Assessment of malignancy in gliomas by 3T ¹H MR spectroscopy. *Journal of clinical imaging* 200; 29 : 10-15
42. MD Jenkinson, TS Smith, K Joyce, D Fildes, DG du Plessis, PC Warnke, C Walker. MRS of oligodendroglial tumors : correlation with histopathology and genetic subtypes. *Neurology* 2005; 64 : 2085-2089
43. J Pallud, B Devaux, F Nataf, FX Roux, C Daumas-Duport. Délimitation spatiale des oligodendrogliomes de bas grade. *Neurochirurgie* 2005 ; 51, 254-259
44. T. Rutkowski et al. ¹H-MR spectroscopy of normal brain tissue before and after postoperative radiotherapy because of primary brain tumors. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003 ; Vol 56, 5 : 1381-1389
45. P Christiansen, O Henriksen, M Stubgaard, et al. In vivo quantification of brain metabolites by ¹H MRS using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging* 1993;11:107-18
46. H. Kugel, W. Heindel, R. Ernestus, J. Bunke. R. du Mesnil, G. Friedmann. Human brain tumors : spectral patterns detected with localized ¹H MR spectroscopy. *Radiology* 1992 ; 183 : 701-709A. R. Tate et al. Towards a method for automated classification of ¹H MRS spectra from brain tumors. *NMR Biomed* 1998 ; 11 : 177-191
47. DJ Meyerhoff, S MacKay, N Poole, WP Dillon, MW Weiner, G Fein. N-acetylaspartate reduction measured by ¹H MRSI in cognitively impaired HIV-seropositive individuals. *Magn Reson Imaging* 1994; 12 : 653-9
48. NR Aiken, RJ Gillies. Phosphomonoester metabolism as a function of cell proliferative status and exogenous precursors. *Anticanc Res* 1996;16:1393-1397
49. PS Huppi, S Posse, F Lazeyras, R Burri, E Bossi, N Herchkowitz. Magnetic resonance in preterm and term newborns ¹H spectroscopy in developing human brain. *Pediatr Res* 1991;30:574-578
50. DL Arnold, PM Matthews, G Francis, J Antel. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in vivo in the evaluation of multiple sclerosis : assessment of the load of the disease. *Mag Reson Med* 1990; 14:154-9
51. R. K. Gupta et al. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *Journal of Neuro-oncology* 2000 ; 50 : 215-226
52. R. Tarnawski et al. ¹H-MRS in vivo predicts the early treatment outcome of postoperative radiotherapy for malignant gliomas. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002 ; 52, 5 : 1271-1276
53. Meyerand, JM Pipas, A Mamourian, T Tosteson, J Dunn. Classification of biopsy confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol* 1999 ; 20: 117-123
54. D. Ott, J. Hennig, T. Ernst. Human brain tumours: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1999 ; 20 : 117-23

55. LL Cheng, DC Anthony, AR Comite, PM Black, AA Tzika, RG Gonzalez. Quantification of microheterogeneity in glioblastome multiforme with ex vivo high resolution magic-angle spinning (HRMAS) proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuro-Oncol* 2000;2:87-95
56. AC Kuesel, GR Sutherland, W Halliday, ICP Smith. ¹H MRS of high grade astrocytomas : mobil lipid accumulation in necrotic tissues. *NMR Biomed* 1994; 7:149-155
57. J. Alger et al. Metabolism of human gliomas : assessment with ¹H spectroscopy and F-18 FDG PET. *Radiology* 1990 ; 177 : 633-641
58. M. Castillo, J. Keith Smith, L. Kwock. Correlation of Myo-Inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *Am J Neuroradiol* 2000; 21 : 1645-1649
59. P Van Tassel, JM Bruner, MH Maor et al. MR of toxic effects of accelerated fractionation radiation therapy and carboplatin chemotherapy for malignant gliomas. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 715-726
60. G Hagberg. From magnetic resonance spectroscopy to classification of tumors. A review of pattern recognition methods. *NMR Biomed* 1998; 11 : 148-156
61. A. R. Tate et al. Towards a method for automated classification of ¹H MRS spectra from brain tumors. *NMR Biomed* 1988 ; 11 : 177-191
62. G. Hagberg et al. In vivo proton MR spectroscopy of human gliomas : definition of metabolic coordinates for multi-dimensional classification. *MRM* 1995 ; 34 : 242-252
63. M Law, S Yang, H Wang, J Babb, G Johnson, S Cha, E Knopp, D Zagzag. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-1998
64. JM Derlon, F Chapon, MH Noel, S Khouri, K Benali, MC Petit-Taboué, JP Houtteville, MH Chajari, G Bouvard. Non-invasive grading of oligodendrogliomas : correlations between in vivo metabolic pattern and histopathology. *Eur J Nucl Med* 2000; 27 : 778-787
65. M Xu, S See, W Ng, E Arul, M Back, T Yeo, C Lim. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery* 2005; 56 : 919-926

ANNEXE : Déclaration des pics

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
1		Lip CH3b	0- 0.7	0-100	10-35	Gauss	
2		Lip CH3	0.7-1.07	0-100	10-35	Gauss	
3		Lip CH2	1.19-1.6	0-100	10-35	Gauss	
4		Lactate I	1.25-1.35	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	Lac 1	-2.9	1.2	0.6	Gauss	-60
		Lac 2	3.1	1.1	0.7	Gauss	65
	60ms	Lac 1	-2.9	2.5	0.45	Gauss	-85
		Lac 2	3.1	1.9	0.4	Gauss	80
	135ms	Lac 1	-2.9	1.3	0.9	Gauss	170
Lac 2		3.1	1.4	0.8	Gauss	210	
270ms	Lac 1	-2.9	1.4	0.7	Gauss	15	
	Lac 2	3.1	1.6	0.7	Gauss	15	
5		Alanine I	1.41-1.51	0-100	2-8	Couplage J	
	30ms	Ala 1	-3.1	0.65	0.7	Gauss	-55
		Ala 2	3.5	0.55	0.8	Gauss	50
	60ms	Ala 1	-3.1	0.65	0.7	Gauss	-80
		Ala 2	3.5	0.55	0.7	Gauss	90
	135ms	Ala 1	-3.1	0.8	0.9	Gauss	135
Ala 2		3.5	0.8	0.7	Gauss	150	
270ms	Ala 1	-3.1	0.95	0.7	Gauss	-30	
	Ala 2	3.5	1.1	0.7	Gauss	-30	
6		Acetate	1.85-1.95	0-100	1-12	Gauss	Seulement pour 30ms
7		GABA I	1.98-2.08	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	Gaba 1	-21	0.5	0.6	Gauss	0
		Gaba 2	-13	1	0.7	Gauss	0
		Gaba 3	-3	0.8	0.7	Gauss	0
		Gaba 4	-3.7	0.6	0.5	Gauss	0
		Gaba 5	7.5	1.8	0.5	Gauss	0
		Gaba 6	15	2.85	0.5	Gauss	-30
		Gaba 7	23	0.9	0.8	Gauss	-25
	60ms	Gaba 1	-21	0.1	0.5	Gauss	-125
		Gaba 2	-13	0.1	0.5	Gauss	-40
		Gaba 3	-3	0.4	0.65	Gauss	90
		Gaba 4	-3.7	0.1	1	Gauss	90
		Gaba 5	7.5	0.6	0.5	Gauss	-110
		Gaba 6	15	0.6	0.4	Gauss	-60
		Gaba 7	23	0.3	0.6	Gauss	110
	135ms	Gaba 1	-21	1	0.3	Gauss	-80
		Gaba 2	-13	0.9	0.8	Gauss	-30
		Gaba 3	-3	1	0.5	Gauss	-35
		Gaba 4	-3.7	0.3	0.3	Gauss	180
		Gaba 5	7.5	5	0.4	Gauss	60
		Gaba 6	15	6	0.35	Gauss	-35
		Gaba 7	23	1.9	1	Gauss	60
	270ms	Gaba 1	-21	0.05	0.5	Gauss	0
		Gaba 2	-13	0.25	0.8	Gauss	40
Gaba 3		-3	0.25	1	Gauss	-80	
Gaba 4		-3.7	0.04	0.5	Gauss	80	
Gaba 5		7.5	2.8	0.8	Gauss	60	
Gaba 6		15	2	0.8	Gauss	-10	
Gaba 7		23	0.3	1	Gauss	-90	
8		NAA	1.98-2.05	0-100	4-12	Lorentz	
9		NAAG	2.00-2.1	0-100	4-20	Gauss	

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
10		Glux I	2.05-2.15	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	Glux 1	-21.6	0.03	1	Gauss	-70
		Glux 2	-17.2	0.05	1	Gauss	0
		Glux 3	-12.7	0.1	1	Gauss	20
		Glux 4	-9.5	0.11	1	Gauss	0
		Glux 5	-5.7	0.4	0.8	Gauss	-25
		Glux 6	-1.9	0.54	0.8	Gauss	45
		Glux 7	-0.6	0.25	0.9	Gauss	40
		Glux 8	3.2	0.43	0.8	Gauss	0
		Glux 9	5.1	0.65	0.75	Gauss	53
		Glux 10	6.4	0.14	1	Gauss	20
		Glux 11	8.9	0.98	0.9	Gauss	20
		Glux 12	12.1	0.57	0.7	Gauss	40
		Glux 13	15.3	0.35	0.8	Gauss	-20
		Glux 14	17.8	0.21	1	Gauss	0
		Glux 15	21.6	0.28	0.9	Gauss	-20
		Glux 16	25.4	0.18	1	Gauss	0
	60ms	Glux 1	-21.6	0.58	0.8	Gauss	-30
		Glux 2	-17.2	0.2	0.4	Gauss	-180
		Glux 3	-12.7	1.25	0.43	Gauss	-70
		Glux 4	-9.5	1.5	0.39	Gauss	-75
		Glux 5	-5.7	2.2	0.42	Gauss	-95
		Glux 6	-1.9	0.6	0.47	Gauss	18
		Glux 7	-0.6	1.22	0.5	Gauss	88
		Glux 8	3.2	0.34	0.5	Gauss	130
		Glux 9	5.1	0.55	0.5	Gauss	247
		Glux 10	6.4	1.01	0.6	Gauss	-75
		Glux 11	8.9	3.87	0.5	Gauss	70
		Glux 12	12.1	2.7	0.47	Gauss	100
		Glux 13	15.3	2.7	0.6	Gauss	230
		Glux 14	17.8	3	0.55	Gauss	290
		Glux 15	21.6	1.8	0.27	Gauss	340
		Glux 16	25.4	0.85	1	Gauss	62
	135ms	Glux 1	-21.6	0.8	1	Gauss	90
		Glux 2	-17.2	0.5	1	Gauss	-150
		Glux 3	-12.7	1.8	0.8	Gauss	-180
		Glux 4	-9.5	0.5	1	Gauss	60
		Glux 5	-5.7	0.1	0.9	Gauss	-200
		Glux 6	-1.9	6	0.9	Gauss	190
		Glux 7	-0.6	6	0.9	Gauss	-100
		Glux 8	3.2	2	0.9	Gauss	-180
		Glux 9	5.1	8	0.9	Gauss	245
		Glux 10	6.4	0.7	1	Gauss	-40
		Glux 11	8.9	3	0.9	Gauss	0
		Glux 12	12.1	3	0.8	Gauss	-50
		Glux 13	15.3	0.3	0.6	Gauss	0
		Glux 14	17.8	1.1	0.5	Gauss	-38
		Glux 15	21.6	1	0.1	Gauss	80
Glux 16		25.4	0.5	1	Gauss	-45	

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
	270ms	Glux 1	-21.6	0.6	1	Gauss	-180
		Glux 2	-17.2	0.5	0.8	Gauss	50
		Glux 3	-12.7	0.5	1	Gauss	-50
		Glux 4	-9.5	1.6	0.8	Gauss	80
		Glux 5	-5.7	2	0.7	Gauss	-20
		Glux 6	-1.9	1.6	1	Gauss	20
		Glux 7	-0.6	1	0.8	Gauss	-170
		Glux 8	3.2	1.2	0.7	Gauss	-180
		Glux 9	5.1	0.4	0.7	Gauss	150
		Glux 10	6.4	0.9	0.5	Gauss	110
		Glux 11	8.9	0.95	0.7	Gauss	70
		Glux 12	12.1	1.15	0.9	Gauss	-130
		Glux 13	15.3	1	1	Gauss	-20
		Glux 14	17.8	1.2	0.5	Gauss	30
		Glux 15	21.6	1	0.6	Gauss	260
		Glux 16	25.4	2.6	1	Gauss	-60
11		NAA dd	2.53-2.63	0-100	4-12	Couplage J	
	30ms	N1	-25.5	1.2	0.6	Gauss	0
		N2	-21	0.1	0.4	Gauss	-150
		N3	-16	1.2	0.7	Gauss	50
		N4	-10	2.8	0.45	Gauss	40
		N5	-6.3	0.3	0.5	Gauss	80
		N6	-2.5	1.9	0.3	Gauss	-10
		N7	0	1	0.2	Gauss	0
		N8	1.9	3.7	0.5	Gauss	30
		N9	8	1.2	0.5	Gauss	-20
		N10	13	1	0.45	Gauss	-10
		N11	20	0.8	0.4	Gauss	-15
		N12	27	0.4	1	Gauss	0
	60ms	N1	-25.5	0.15	0.4	Gauss	220
		N2	-21	0.25	0.8	Gauss	15
		N3	-16	0.25	0.8	Gauss	0
		N4	-10	0.32	0.7	Gauss	0
		N5	-6.3	0.43	0.7	Gauss	118
		N6	-2.5	0.2	0.4	Gauss	-30
		N7	0	0.2	0.3	Gauss	0
		N8	1.9	0.22	0.7	Gauss	-160
		N9	8	0.1	1	Gauss	-230
		N10	13	0.4	1	Gauss	120
		N11	20.08	0.5	0.9	Gauss	120
		N12	27.04	0.1	0.8	Gauss	90
	135ms	N1	-25.5	0.1	1	Gauss	-30
		N2	-21	0.2	0.8	Gauss	70
		N3	-16	0.2	0.6	Gauss	-70
		N4	-10	2	1	Gauss	160
		N5	-6.3	0.9	0.6	Gauss	0
		N6	-2.5	1.2	0.7	Gauss	-50
		N7	0	0.7	0.5	Gauss	-40
		N8	1.9	0.5	0.5	Gauss	-20
		N9	8	0.1	0.5	Gauss	-50
		N10	13	0.45	1	Gauss	-130
		N11	20.08	0.2	1	Gauss	-300
		N12	27.04	0.2	0.5	Gauss	-100

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
	270ms	N1	-25.5	0.2	1	Gauss	0
		N2	-21	0.1	1	Gauss	-180
		N3	-16	0.2	1	Gauss	180
		N4	-10	0.2	0.7	Gauss	80
		N5	-6.3	0.2	0.5	Gauss	-180
		N6	-2.5	0.5	1	Gauss	-140
		N7	0	1.2	0.8	Gauss	-200
		N8	1.9	2.5	0.8	Gauss	-90
		N9	8	0.5	1	Gauss	90
		N10	13	0.5	1	Gauss	100
		N11	20.08	0.15	0.8	Gauss	60
		N12	27.04	0.1	0.5	Gauss	50
12		Asp I	2.67-2.77	0-100	4-12	Couplage J	
	30ms	A1	-33.5	0.3	0.7	Gauss	0
		A2	-25	0.05	0.7	Gauss	0
		A3	-15	0.1	1	Gauss	0
		A4	-6.3	1.4	0.9	Gauss	0
		A5	-2.5	1	0.5	Gauss	0
		A6	1.9	3.2	1	Gauss	55
		A7	8	0.65	1	Gauss	0
		A8	15	0.4	1	Gauss	0
		A9	21	0.35	1	Gauss	0
		A10	27	0.2	1	Gauss	0
	60ms	A1	-33.5	0.7	0.9	Gauss	0
		A2	-25	0.6	1	Gauss	-145
		A3	-15	1	1	Gauss	-80
		A4	-6.3	1.4	0.9	Gauss	-60
		A5	-2.5	0.5	0.5	Gauss	-105
		A6	1.9	5	1	Gauss	90
		A7	8	1	1	Gauss	340
		A8	15	1	1	Gauss	70
		A9	21	1	1	Gauss	-70
A10		27	0.2	1	Gauss	0	
135ms	A1	-33.5	0.5	0.7	Gauss	10	
	A2	-25	0.5	1	Gauss	-30	
	A3	-15	1	1	Gauss	-90	
	A4	-6.3	4	0.8	Gauss	-120	
	A5	-2.5	5	0.7	Gauss	-50	
	A6	1.9	5	1	Gauss	180	
	A7	8	1	1	Gauss	180	
	A8	15	1	1	Gauss	180	
	A9	21	1	1	Gauss	180	
	A10	27	0.3	1	Gauss	180	
270ms	A1	-33.5	2.3	0.5	Gauss	0	
	A2	-25	1.5	0.7	Gauss	-40	
	A3	-15	1	1	Gauss	200	
	A4	-6.3	3	0.8	Gauss	0	
	A5	-2.5	0.5	0.7	Gauss	180	
	A6	1.9	6	0.7	Gauss	120	
	A7	8	1	1	Gauss	-60	
	A8	15	2	0.8	Gauss	240	
	A9	21	1	0.5	Gauss	-30	
	A10	27	0.3	0.5	Gauss	0	
13		GABA II	2.93-3.03	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	Gaba 1	-7.5	2	0.9	Gauss	-80
		Gaba 2	-0.3	1.3	0.7	Gauss	0
		Gaba 3	7.02	1.4	0.9	Gauss	85

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
	60ms	Gaba 1	-7.5	0.22	0.8	Gauss	-120
		Gaba 2	-0.3	0.12	0.8	Gauss	0
		Gaba 3	7.02	0.1	0.7	Gauss	150
	135ms	Gaba 1	-7.5	3	0.4	Gauss	70
		Gaba 2	-0.3	2	0.4	Gauss	30
		Gaba 3	7.02	2.2	0.3	Gauss	0
	270ms	Gaba 1	-7.5	1.8	0.5	Gauss	45
		Gaba 2	-0.3	1.2	0.5	Gauss	20
		Gaba 3	7.02	1.1	0.5	Gauss	-30
14		Cr	3.00-3.1	0-100	4-12	Lorentz	
15		Cho	3.18-3.28	0-100	4-12	Lorentz	
16		Tau I	3.17-3.27	0-100 (0-0.1 pour 135ms et 270ms)	1-12	Couplage J	
	30ms	T1	-12	0.05	1	Gauss	-10
		T2	-5.92	0.08	1	Gauss	-32
		T3	0	0.6	1	Gauss	0
		T4	3	1	1	Gauss	22
	60ms	T1	-12	0.005	1	Gauss	0
		T2	-5.92	0.04	1	Gauss	-90
		T3	0	0.055	1	Gauss	10
		T4	3	0.07	1	Gauss	20
	135ms	T1	-12	0.6	1	Gauss	150
		T2	-5.92	0.8	1	Gauss	140
		T3	0	1.5	1	Gauss	40
		T4	3	1.5	0.8	Gauss	0
	270ms	T1	-12	0.15	0.6	Gauss	160
		T2	-5.92	0.7	1	Gauss	240
		T3	0	2.3	1	Gauss	30
		T4	3	2.3	0.8	Gauss	190
	17		Scyllo-Inositol	3.32-3.39	0.01-10	4-12	Lorentz
18		Tau II	3.33-3.43	0-5	1-12	Couplage J	
	30ms	T1	-3.5	0.73	0.6	Gauss	-22
		T2	0	0.58	0.8	Gauss	20
		T3	5.92	0.24	0.7	Gauss	20
		T4	9.67	0.18	0.8	Gauss	40
	60ms	T1	-3.5	0.68	0.65	Gauss	-50
		T2	0	0.73	1	Gauss	0
		T3	5.92	0.52	0.8	Gauss	55
		T4	9.67	0.42	1	Gauss	90
	135ms	T1	-3.5	0.7	0.5	Gauss	100
		T2	0	1	1	Gauss	35
		T3	5.92	0.4	0.7	Gauss	-40
		T4	9.67	0.15	0.8	Gauss	10
	270ms	T1	-3.5	1.9	1	Gauss	130
		T2	0	1.3	1	Gauss	30
		T3	5.92	0.2	0.7	Gauss	-150
T4		9.67	0.3	0.8	Gauss	90	
19		Cho I	3.42-3.52	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	C 1	-4.5	1.2	0.2	Gauss	0
		C 2	0.5	2.2	0.5	Gauss	0
		C 3	5	1.3	0.3	Gauss	0
	60ms	C 1	-4.5	3	0.3	Gauss	-75
		C 2	0.5	1	0.5	Gauss	0
		C 3	5	5	0.3	Gauss	70
	135ms	C 1	-4.5	0.8	0.5	Gauss	-180
		C 2	0.5	0.7	1	Gauss	0
		C 3	5	1	1	Gauss	230
	270ms	C 1	-4.5	8	1	Gauss	-100
		C 2	0.5	1.5	0.5	Gauss	-90
C 3		5	2	1	Gauss	120	

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
20		Glycine	3.53-3.62	0-100	4-12	Lorentz	
21		Myo-Ins I	3.61-3.71	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	M1	-29.2	0.08	0.5	Gauss	
		M2	-19.5	0.1	1	Gauss	
		M3	-15	0.07	1	Gauss	0
		M4	-8.9	1.15	1	Gauss	0
		M5	-5.2	0.26	1	Gauss	0
		M6	-2.4	0.5	0.5	Gauss	-30
		M7	-0.9	0.16	1	Gauss	0
		M8	7	0.08	1	Gauss	-18
	60ms	M1	-29.2	0.2	0.5	Gauss	
		M2	-19.5	0.2	1	Gauss	
		M3	-15	0.1	1	Gauss	-70
M4		-8.9	1.6	1	Gauss	-170	
M5		-5.2	0.3	1	Gauss	-110	
M6		-2.4	0.2	1	Gauss	-60	
M7		-0.9	0.3	1	Gauss	-30	
M8		7	0.1	1	Gauss	30	
135ms	M1	-29.2	0.1	0.4	Gauss		
	M2	-19.5	0.38	0.6	Gauss		
	M3	-15	0.2	0.5	Gauss	100	
	M4	-8.9	1.07	0.4	Gauss	-240	
	M5	-5.2	0.15	0.4	Gauss	230	
	M6	-2.4	0.09	0.06	Gauss	20	
	M7	-0.9	0.25	0.4	Gauss	-50	
	M8	7	0.25	0.6	Gauss	-40	
270ms	M1	-29.2	0.1	0.5	Gauss		
	M2	-19.5	0.15	0.5	Gauss		
	M3	-15	0.3	0.5	Gauss	-30	
	M4	-8.9	1.15	0.9	Gauss	-260	
	M5	-5.2	0.2	0.5	Gauss	70	
	M6	-2.4	0.3	1	Gauss	-10	
	M7	-0.9	0.1	1	Gauss	110	
	M8	7	0.1	0.6	Gauss	-60	
22		Glux II	3.69-3.79	0-100	3-15	Couplage J	
	30ms	G1	-5.7	0.7	0.7	Gauss	
		G2	-1.2	0.97	0.8	Gauss	
		G3	5.7	0.47	1	Gauss	-63
60ms	G1	-5.7	0.4	0.5	Gauss		
	G2	-1.2	1.1	0.5	Gauss		
	G3	5.7	0.65	0.7	Gauss	-130	
135ms	G1	-5.7	1	1	Gauss		
	G2	-1.2	1	0.8	Gauss		
	G3	5.7	1	1	Gauss	100	
						0	
						-50	

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
	270ms	G1 G2 G3	-5.7 -1.2 5.7	0.5 1.1 0.55	1 1 1	Gauss Gauss Gauss	-200 0 120
23		Ala II	3.71-3.81	0-100	1-12	Couplage J	
	30ms	A1 A2 A3 A4	-10.35 -3.45 3.45 10.35	0.2 1.1 1.5 0.5	0.8 0.7 0.7 1	Gauss Gauss Gauss Gauss	-100 -50 60 60
	60ms	A1 A2 A3 A4	-10.35 -3.45 3.45 10.35	1 1.87 3.7 1	0.5 0.5 0.6 0.5	Gauss Gauss Gauss Gauss	-220 -50 100 280
	135ms	A1 A2 A3 A4	-10.35 -3.45 3.45 10.35	0.5 1.6 1.1 1.1	0.5 0.7 0.5 0.8	Gauss Gauss Gauss Gauss	-220 -120 180 180
	270ms	A1 A2 A3 A4	-10.35 -3.45 3.45 10.35	0.3 2.3 2.3 0.7	0.4 0.7 0.6 0.5	Gauss Gauss Gauss Gauss	-20 55 10 -100
	24		Asp II	3.80-3.90	0.1-100	1-12	Couplage J
30ms		A1 A2 A3 A4 A5 A6 A7	-11.5 -6 -1 1 6.4 12 18	0.3 2.1 0.9 1.2 1.4 0.5 0.4	1 1 0.8 0.8 1 1 1	Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss	0 -70 -30 30 70 0 0
60ms		A1 A2 A3 A4 A5 A6 A7	-11.5 -6 -1 1 6.4 12 18	1 5 1 2.8 1.4 0.3 0.4	1 1 1 0.8 1 1 1	Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss	-10 -100 70 50 180 70 -90
135ms		A1 A2 A3 A4 A5 A6 A7	-11.5 -6 -1 1 6.4 12 18	0.4 1 0.3 0.6 0.82 0.2 0.18	0.8 0.5 1 0.7 0.6 1 1	Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss	180 180 30 30 0 -35 -25

	TE	Nom	Position ppm	Ampli	Largeur Hz	Pic	Phase
	270ms	A1 A2 A3 A4 A5 A6 A7	-11.5 -6 -1 1 6.4 12 18	4 10 3 8 10 3 1.8	0.8 0.5 1 0.7 0.6 1 1	Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss Gauss	 150 180 0 0 -40 230
25		Cr2	3.88-3.95	0-100	4-12	Lorentz	
26		Myo-Ins II	3.98-4.08	0-100	3-12	Couplage J	
	30ms	M1 M2 M3	-1.8 0 -1.9	0.8 1 0.7	1 0.5 1	Gauss Gauss Gauss	 -9.72 0 10.26
	60ms	M1 M2 M3	-1.8 0 -1.9	0.6 1 0.4	1 1 1	Gauss Gauss Gauss	 -19.44 0 20.52
	135ms	M1 M2 M3	-1.8 0 -1.9	0.3 1 0.8	0.6 1 1	Gauss Gauss Gauss	 -70 0 70
	270ms	M1 M2 M3	-1.8 0 -1.9	1.7 1 0.5	0.8 1 1	Gauss Gauss Gauss	 50 -30 50

Titre de Thèse : Apport de la spectroscopie monovoxel dans l'évaluation des tumeurs gliales cérébrales

RESUME

Sur une IRM 1,5 T, on réalise une acquisition en spectroscopie protonique monovoxel à 4 temps d'écho (TE 30/60/135/270) à l'aide d'une séquence PRESS avec un temps de relaxation à 2000 ms sur un VOI de 8 cm³. L'étude a porté sur 31 jeux de volontaires sains et sur 30 jeux de patients séparés en 3 groupes à partir de l'anatomopathologie et de la prise de contraste à l'IRM. Le post-traitement des spectres a été effectué à l'aide d'un protocole original sur le logiciel constructeur. Pour tous les TE, les rapports NAA/H2O, CR/H2O, CHO/H2O et LIP+LAC/H2O ont été calculés. A ensuite été effectuée une analyse univariée et multivariée dont les résultats ont été confrontés à l'évolution clinico-radiologique.

L'analyse multivariée s'est montrée la plus pertinente en dégageant les TE 60 et 135 ms comme ceux disposant le mieux les patients en fonction de le grade et de leur évolutivité. Ces éléments intégrés au sein du logiciel constructeur pourraient donc s'avérer contributifs dans le cadre d'une exploration multimodale.

MOTS-CLES

Tumeurs gliales cérébrales – diagnostic – évaluation – spectroscopie protonique monovoxel par résonance magnétique – analyse multivariée – protocole de post-traitement