

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-95

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

RADIOLOGIQUE ET IMAGERIE MEDICALE

par

Roshanack MOVASSAGHI

Née le 12 Mars 1989 à MONTPELLIER

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2019

**COMPARAISON DE LA PERFUSION PAR ARTERIAL SPIN LABELING (ASL) ET
DE LA PERFUSION DE SUSCEPTIBILITE MAGNETIQUE DANS L'EVALUATION
DE LA NEOANGIOGENESE AU SEIN DE LA COMPOSANTE NON REHAUSSEE
DES TUMEURS ENCEPHALIQUES**

Président : Monsieur le Professeur Hubert DESAL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jesus AGUILAR-GARCIA

Membres du jury

Président du jury : Monsieur le Professeur Hubert DESAL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jesus AGUILAR-GARCIA

Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER

Monsieur le Professeur Eric FRAMPAS

Madame le Docteur Elisabeth AUFFRAY-CALVIER

Monsieur le Docteur Vincent ROUALDES

Remerciements

Au Docteur Jesus AGUILAR-GARCIA, pour avoir dirigé et encadré ce travail avec autant d'intérêt et d'implication. Ce fût une expérience très enrichissante. Merci infiniment pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes précieux conseils. Et merci pour les bonnes adresses à Cordoue !

Au Professeur Hubert DESAL, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre enseignement de qualité dans cette discipline passionnante qu'est la neuroradiologie. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

Aux Professeurs Jean-Philippe COTTIER et Éric FRAMPAS, pour avoir accepté d'être membres de mon jury et de juger mon travail. Merci pour votre enseignement au cours de l'internat de radiologie. Veuillez croire en l'expression de ma sincère gratitude.

Au Docteur Elisabeth AUFFRAY-CALVIER, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre participation à l'inclusion des patients, à la relecture de ma thèse, mais aussi pour votre encadrement durant mon stage en neuroradiologie. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Docteur Vincent ROUALDES, pour avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci d'apporter votre expérience de neurochirurgien à ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

Au Docteur Romain BOURCIER, pour ses brillantes idées, ses conseils de rédaction mais surtout pour son aide en statistiques. Merci pour ta disponibilité et pour ton enseignement au cours de mon internat. Trouve ici l'assurance de ma profonde considération.

A l'ensemble des neuroradiologues du CHU de Nantes ayant participé à la réalisation du fameux « protocole Rosha » : à ceux déjà cités mais aussi aux Docteurs Alina LINTIA-GAULTIER, Benjamin DAUMAS-DUPORT, Pierre-Louis ALEXANDRE, Cédric LENOBLE, Vincent L'ALLINEC, Arnaud PELLERIN et Émeline BERTHIER.

A l'ensemble des manips IRM de l'Hôpital Nord, un grand merci à Benoite, Laëtitia, Elodie, Marie, Catherine, Myriam D. & Myriam T., Guillaume, Jean-François, Pauline, Laurence, Stéphane et Olivier, pour votre bonne humeur, votre intérêt et votre implication dans ce travail. A toutes ces ASL démosaïquées !

A tous les radiologues rencontrés au cours de mon cursus, du CHU de Nantes au CHD de La Roche-sur-Yon en passant par l'ICO : merci pour votre accueil chaleureux, pour la richesse de votre enseignement et pour les bons moments passés auprès de vous.

A l'ensemble de mes co-internes de radiologie, à toute la TEAM RADIO : merci à chacun d'entre vous pour votre compagnie et votre bonne humeur au cours de ces années d'internat, merci aussi pour votre soutien, sans oublier JB, Tatiana & les co-internes d'autres spécialités.

A toute l'équipe paramédicale du CHU de Nantes : manipulateurs, aides-soignants, secrétaires... merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre patience.

A mes très chères copines Morgane, Émilie, Clémence, Aurore, Maëva et Charlotte que j'ai connues sur les bancs de la fac de Nantes. Un énorme merci pour ces 10 ans d'amitié et tous ces bons moments passés ensemble. Je suis contente d'avoir passé le cap de la trentaine à vos côtés et j'ai hâte de partager encore plein d'aventures avec vous les vieilles ! <3

A mes copines de lycée, Margaret et Sarah, un grand merci pour votre amitié, votre soutien et votre présence malgré la distance. Merci à toi également Pauline, pour ces moments partagés ensemble, et pour m'avoir choisie comme « témouine ».

A mes parents, pour nous avoir donné le goût des études et pour leur soutien inconditionnel à toute épreuve. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous. Je vous serai éternellement reconnaissante.

A ma sœur Fara, merci pour cette précieuse complicité et pour tout ce que tu m'apportes. Merci aussi à Matthieu, « la pièce rapportée », pour ta bonne humeur et ton soutien. Spéciale dédicace à Niouniouf notre Chinchilla des bois adoré.

A Cédric, pour m'avoir supportée ces dernières semaines et t'être tant impliqué dans ce travail. Merci de me combler de bonheur au quotidien.

Table des matières

Introduction	1
<i>Généralités</i>	<i>1</i>
<i>Nouvelle classification des tumeurs gliales</i>	<i>2</i>
<i>Place de l'imagerie dans la prise en charge des tumeurs cérébrales</i>	<i>6</i>
<i>Intérêt de l'évaluation de la néoangiogenèse dans la prise en charge thérapeutique et le suivi des gliomes</i>	<i>9</i>
<i>Étude de la perfusion tissulaire et principes de l'ASL</i>	<i>12</i>
<i>Objectif de l'étude</i>	<i>22</i>
Matériel et méthodes	23
<i>Patients</i>	<i>23</i>
<i>Acquisition des images par résonance magnétique</i>	<i>24</i>
<i>Traitement des données</i>	<i>25</i>
<i>Analyse statistique</i>	<i>32</i>
Résultats	33
<i>Population</i>	<i>33</i>
<i>Échelle visuelle</i>	<i>38</i>
<i>Mesures de surfaces</i>	<i>47</i>
Discussion	48
<i>Analyse des résultats</i>	<i>48</i>
<i>Avantages de l'ASL en pratique courante et perspectives</i>	<i>50</i>
<i>Limites de l'étude</i>	<i>52</i>
Conclusion	55
Bibliographie	56
Annexes	60

Table des figures

Figure 1 : Principe du diagnostic intégré pour les tumeurs gliales

Figure 2 : Schéma diagnostique pour les gliomes de grade II et III de l'OMS chez l'adulte

Figure 3 : Schéma diagnostique et caractéristiques des glioblastomes primitifs et secondaires (grade IV de l'OMS)

Figure 4 : Exemple de mesure du volume sanguin cérébral relatif

Figure 5 : Courbe de premier passage

Figure 6 : Principe de l'acquisition de l'ASL

Figure 7 : Principe d'obtention des cartes de perfusion en ASL

Figure 8 : Exemple de grade 1

Figure 9 : Exemple de grade 2

Figure 10 : Exemple de grade 3

Figure 11 : Exemple de mesure de surface sur les cartes de perfusion

Figure 12 : Schéma de l'étude (Flow-chart)

Figure 13 : Age et sexe de la population étudiée

Figure 14 : Répartition des lésions gliales étudiées

Figure 15 : Statut IDH des lésions gliales étudiées

Figure 16 : Courbe ROC pour la prédiction d'une tumeur de haut grade grâce à l'analyse en 3 grades de la néoangiogenèse en perfusion ASL et T2*

Figure 17 : Exemple de glioblastome

Figure 18 : Autre exemple de glioblastome

Figure 19 : Exemple d'oligodendrogliome anaplasique

Figure 20 : Exemple d'astrocytome anaplasique

Table des tableaux

Tableau 1 : Échelle visuelle appliquée à chaque tumeur pour la cartographie ASL et la cartographie T2*

Liste des abréviations

ASL : Arterial Spin Labelling

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CASL : Continuous ASL

DSC : Débit Sanguin Cérébral

EG : Echo de Gradient

EPI : Echo Planar Imaging

ES : Echo de Spin

IDH : Isocitrate Déshydrogénase

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

PACS : Picture Archiving and Communication System

PASL : Pulsed ASL

pCASL : Pseudo-Continuous ASL

ROI : Region Of Interest

RSB : Rapport Signal sur Bruit

SNC : Système Nerveux Central

TI : Temps d'Inversion

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VSC : Volume Sanguin Cérébral

Introduction

Généralités

Les tumeurs encéphaliques sont des entités diverses et variées. On les classe généralement en deux catégories : les tumeurs primitives qui prennent naissance au sein des structures du système nerveux central (SNC), et les tumeurs secondaires, métastases d'un cancer primitif.

Les métastases cérébrales sont les plus courantes et sont au moins dix fois plus fréquentes que les tumeurs primitives. (1) Le primitif est le plus souvent le cancer du poumon, le mélanome, le carcinome rénal puis le cancer du sein.

Les lésions primitives du SNC représentent un groupe hétérogène de lésions. Elles sont décrites dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les classant comme bénignes dans 65% des cas. La plupart (85%) siègent à l'étage sus-tentorial, c'est-à-dire au niveau des hémisphères cérébraux et 10% se développent en sous-tentorial au niveau du tronc cérébral et du cervelet.

En France, l'incidence annuelle des tumeurs cérébrales primitives est de 21 cas pour 100 000 habitants (dont 30% de gliomes, 25% de tumeurs hypophysaires et 20% de méningiomes symptomatiques). Les tumeurs cérébrales malignes représentent environ 2% des tumeurs malignes de l'adulte, avec un pic de fréquence vers 60 ans, et un ratio hommes/femmes de 1,5. (2) Les gliomes de haut grade sont, dans cette catégorie, les lésions les plus agressives chez l'adulte.

Nouvelle classification des tumeurs gliales

En histologie, les tumeurs gliales sont classées en grade de malignité croissant : les lésions de bas grade (I et II) et les lésions de haut grade (III et IV).

Le grade I correspond aux astrocytomes non infiltrants. La lésion la plus fréquente est l'astrocytome pilocytique, principalement retrouvée chez l'enfant (pic de fréquence entre 5 et 10 ans) et au niveau du cervelet.

Le grade II correspond à l'astrocytome diffus et à l'oligodendrogliome de grade II, qui surviennent chez l'adulte jeune (25 à 40 ans).

Le grade III correspond à l'évolution anaplasique des grades II, rencontré le plus souvent chez l'adulte d'âge moyen autour de 50 ans.

Le grade IV correspond au glioblastome qui peut être soit primitif, survenant de novo (90% des cas, patients plus âgés), soit secondaire, correspondant à l'évolution d'une lésion gliale préexistante de grade inférieur (10% des cas, patients plus jeunes). Il survient généralement au-delà de 60 ans. (3)

La nouvelle classification OMS 2016 des tumeurs gliales ne se base plus uniquement sur des critères morphologiques et histologiques, mais inclut également des paramètres moléculaires et génétiques, afin d'aboutir à un diagnostic « intégré » histo-moléculaire (**Figure 1 ; Annexe 1**).

Son objectif est de définir des groupes tumoraux homogènes en termes de pronostic et de réponse au traitement, en considérant que la classification moléculaire est mieux corrélée à l'évolution clinique que la classification histologique simple. (4)

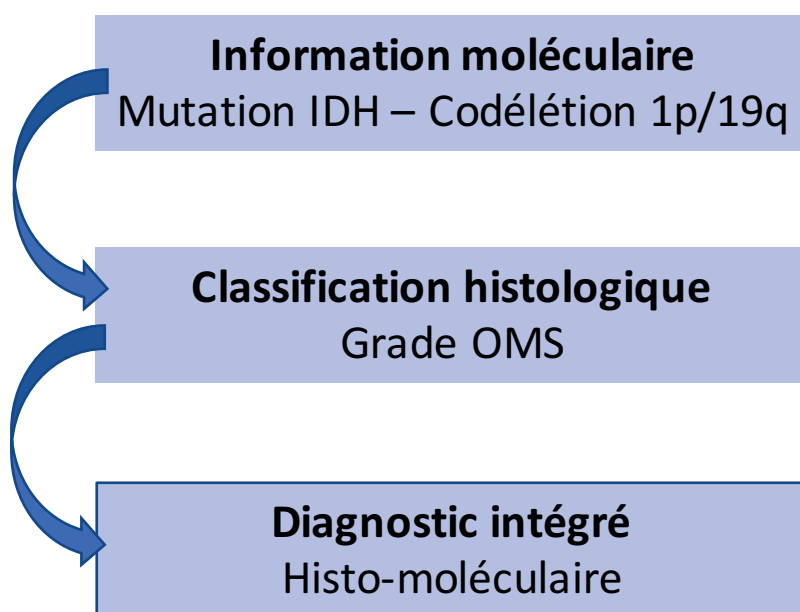


Figure 1 : Principe du diagnostic intégré pour les tumeurs gliales

On prend dorénavant en compte la notion de mutation de l'isocitrate déshydrogenase (IDH) et, pour les gliomes de grade II et III, la notion de codélétion 1p/19q. Les tumeurs IDH mutées ont un meilleur pronostic que les tumeurs IDH wild type (IDH non mutées), et la codélétion 1p/19q est associée à un meilleur pronostic et une meilleure réponse à la chimiothérapie. (5)

L'oligodendrogliome est une lésion gliale infiltrante qui porte la mutation IDH et la codélétion 1p/19q (qui ne survient pas en l'absence de mutation IDH).

L'astrocytome est une lésion gliale infiltrante qui est divisée dans la classification par la présence ou non de la mutation IDH, mais ne contient jamais la codélétion 1p/19q. L'astrocytome IDH mutant est caractérisé par la mutation ATRX et p53, tandis que l'astrocytome IDH wild-type présente un profil évolutif similaire au glioblastome grade IV de l'OMS. Environ 50 à 70% des astrocytomes anaplasiques sont IDH-mutés. (**Figure 2**)

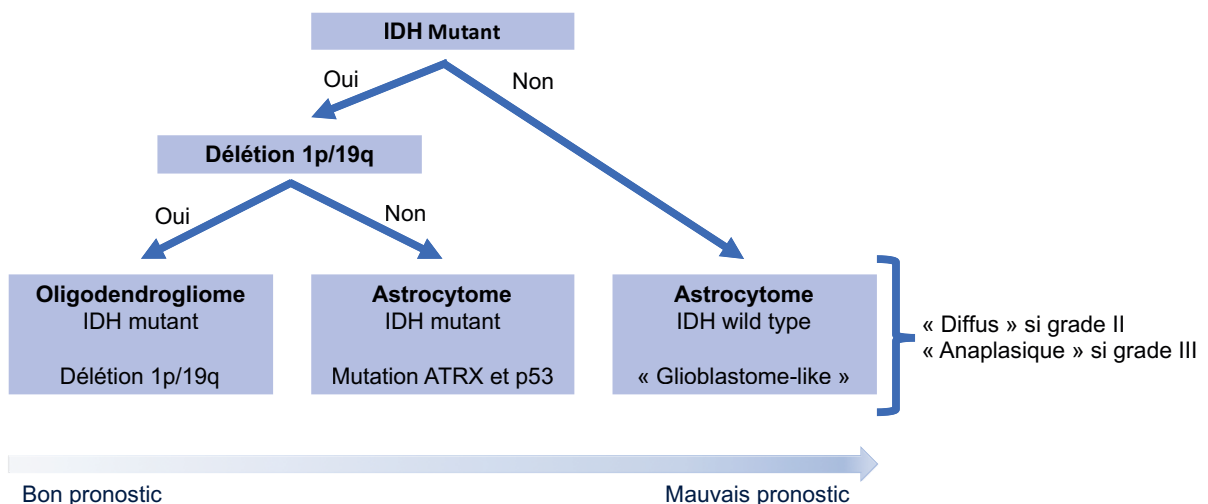


Figure 2 : Schéma diagnostique pour les gliomes de grade II et III de l'OMS chez l'adulte

Le diagnostic d'oligoastrocytome NOS (not otherwise specified) est réservé lorsque la recherche de la mutation IDH ou de la codélétion 1p/19q n'est pas possible ou a échoué.

Les glioblastomes (grade IV) sont également divisés en deux types selon la présence ou l'absence de la mutation IDH. La plupart des glioblastomes primitifs sont IDH wild-type et la plupart des glioblastomes secondaires sont IDH mutés. Seulement 5 à 10% des glioblastomes sont IDH mutés. Les glioblastomes primitifs sont donc les plus fréquents (90%) et surviennent généralement chez des patients plus âgés avec un pronostic plus sombre. (**Figure 3**)

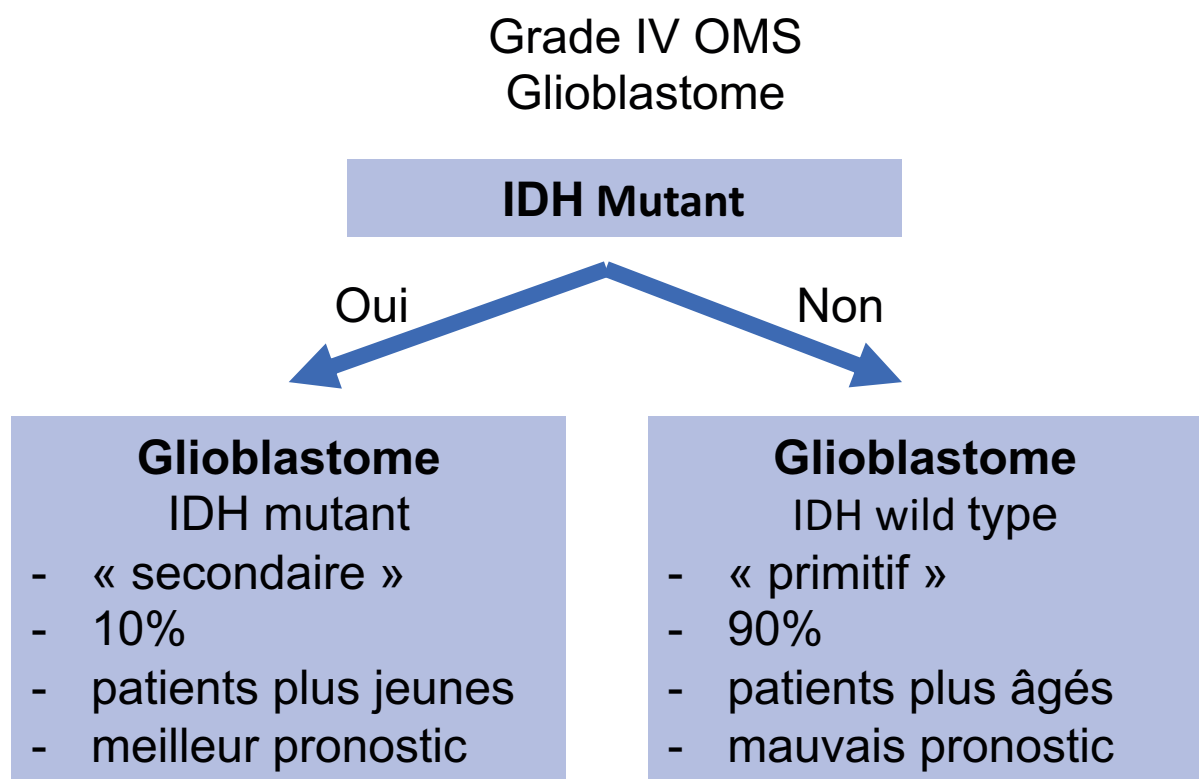


Figure 3 : Schéma diagnostique et caractéristiques des glioblastomes primitifs et secondaires (grade IV de l'OMS)

Place de l'imagerie dans la prise en charge des tumeurs cérébrales

L'imagerie a comme premier objectif la détection la plus précoce du processus tumoral au moment de l'apparition des premiers symptômes cliniques (céphalées ou signes d'hypertension intracrânienne, crises convulsives, signes de localisation). Elle précise également la topographie lésionnelle pour établir la corrélation radio-clinique.

Le scanner est souvent la première étape du diagnostic avec une sensibilité de plus de 90% pour le dépistage d'une étiologie tumorale. L'IRM offre une sensibilité proche de 100% pour le dépistage des tumeurs cérébrales symptomatiques avec un objectif supplémentaire de caractérisation tumorale. Elle apporte à la fois des informations topographiques, morphologiques, métaboliques et fonctionnelles utiles à la prise en charge thérapeutique et au suivi du processus tumoral. (3)

L'IRM permet l'étude de la lésion tumorale dans sa globalité, à savoir sa composante rehaussée, sa composante non rehaussée, et son effet sur les structures parenchymateuses adjacentes. A l'inverse, l'anatomopathologie analyse un échantillon de tissu tumoral qui provient d'une biopsie ou d'une pièce d'exérèse chirurgicale (avec le risque de sous-estimation du grade tumoral).

Au-delà de l'imagerie morphologique, l'étude de la vascularisation et de la micro-vascularisation de la tumeur est importante. En effet, la formation de nouveaux vaisseaux, ou néoangiogenèse, est une étape précoce et déterminante de la croissance tumorale. Elle permet de faciliter la captation de l'oxygène et d'autres métabolites nécessaires à son développement. (6) L'IRM offre la possibilité d'étudier la néoangiogenèse des tumeurs cérébrales de manière non invasive grâce aux séquences de perfusion. En plus des données

morphologiques et anatomiques, l'analyse de la perfusion tissulaire apporte des informations sur la caractérisation lésionnelle et le pronostic. En effet, elle permet de différencier les gliomes des métastases et il a été montré que la néoangiogenèse est corrélée au grade tumoral de malignité pour les tumeurs gliales. (7)

Les métastases cérébrales se présentent classiquement comme des lésions multiples mais parfois uniques, expansives, avec un rehaussement périphérique au sein duquel il existe une néoangiogenèse. Cette dernière est plus ou moins marquée selon le primitif tumoral. Dans le cas des métastases, la néoangiogenèse est absente de l'hypersignal FLAIR qui entoure la prise de contraste et qui correspond purement à de l'œdème vasogénique riche en protéines plasmatiques provenant de fuites des capillaires au sein et autour de la lésion. (8)

Les lésions gliales de bas grade (grade II) se présentent sous la forme d'un processus infiltrant aux contours mal définis, élargissant les circonvolutions cérébrales, apparaissant en hypersignal FLAIR, et habituellement non rehaussé après injection de gadolinium. L'œdème péri-lésionnel est absent ou modéré. L'IRM de perfusion ne montre pas de néoangiogenèse au sein des gliomes de bas grade. (3,9)

Les lésions gliales anaplasiques (grade III) correspondent également à un processus infiltrant aux contours souvent irréguliers, apparaissant en hypersignal FLAIR. Il existe un œdème et un effet de masse marqué, parfois une extension contralatérale et une prise de contraste plus ou moins étendue, plutôt nodulaire. Les composantes kystiques sont possibles, et orientent vers un oligodendrogliome de même que les calcifications. Des foyers hémorragiques peuvent être mis en évidence, mais la tumeur est rarement révélée par un hématome. Il existe une néoangiogenèse au sein de la prise de contraste, mais aussi plus ou moins étendue au sein de l'hypersignal FLAIR infiltrant. (3)

Les glioblastomes (grade IV) sont des lésions infiltrantes volontiers de grande taille, hétérogènes, nécrotico-hémorragiques, présentant des plages de rehaussement plutôt annulaires. Comme pour les lésions anaplasiques, la néoangiogenèse est présente au sein des prises de contraste et s'étend au sein de l'hypersignal FLAIR périphérique. (10)

Intérêt de l'évaluation de la néoangiogenèse dans la prise en charge thérapeutique et le suivi des gliomes

Les lésions gliales de haut grade, à savoir les gliomes anaplasiques et les glioblastomes, sont des lésions infiltrantes, s'étendant au niveau de la substance blanche. La grande difficulté est de définir leurs limites au sein de la zone non rehaussée en hypersignal FLAIR. En effet, cette composante tumorale non rehaussée contient également de l'œdème vasogénique.

Malgré les avancées dans le traitement et la prise en charge des gliomes de haut grade, leur pronostic reste très sombre. Actuellement, le facteur pronostic le plus important de la survie de ces patients est l'étendue de la résection chirurgicale, qui doit être la plus complète macroscopiquement. Bien qu'une éradication complète des cellules infiltrantes microscopiques soit une tâche irréalisable, l'objectif du neurochirurgien est de réaliser une exérèse de la tumeur atteignant un seuil de 90%, tout en préservant au maximum les zones fonctionnelles. En réalité, une exérèse sub-totale de 70% améliore de manière significative la survie globale et le contrôle des crises comitiales. (11) La récurrence locale du glioblastome est presque inévitable, malgré une résection chirurgicale satisfaisante et une chimiothérapie adjuvante, en raison de l'infiltration tumorale s'étendant au-delà de la composante rehaussée.

Une récente étude a montré que cette partie non rehaussée était hautement cellulaire et qu'elle contenait le plus haut taux de cellules tumorales viables par rapport aux zones rehaussées et nécrotiques. (12) D'autres études ont montré un effet bénéfique sur la survie, de l'exérèse la plus étendue de l'hypersignal FLAIR visible sur l'IRM préopératoire. (13)

Ainsi, la composante tumorale non rehaussée des tumeurs gliales de haut grade affecte indéniablement le pronostic, de même qu'en post-opératoire, où la survie est plus importante en cas de faible volume résiduel non rehaussé. (14)

Cependant, la définition de la composante tumorale non rehaussée n'est pas claire puisque l'hypersignal FLAIR contient de l'infiltration tumorale et de l'œdème vasogénique. De plus, l'exérèse complète de la tumeur en se basant sur l'hypersignal FLAIR visible sur l'IRM pré-opératoire est difficile, notamment pour les tumeurs qui infiltrent de façon diffuse la substance blanche et notamment les aires fonctionnelles. (13) De ce fait, il convient d'optimiser l'analyse pré-opératoire de la tumeur pour faire la part entre l'infiltration tumorale et l'œdème vasogénique, dans le but d'informer le plus précisément le neurochirurgien sur l'extension et les marges tumorales.

Les séquences morphologiques conventionnelles d'IRM aident à distinguer les deux composantes. En effet, les cellules gliales tumorales, contrairement à l'œdème vasogénique, sont susceptibles d'infiltrer le ruban cortical, les noyaux gris centraux, et le corps calleux. De plus, l'œdème vasogénique exerce plus d'effet de masse que l'infiltration tumorale. Cependant, cette distinction morphologique sous-estime l'extension de la composante tumorale. (13)

Les séquences avancées d'IRM de perfusion permettent d'améliorer la sensibilité et la spécificité pour l'identification des zones tumorales non rehaussées. Ces dernières correspondent à des zones de néoangiogenèse au sein de l'hypersignal FLAIR.

La perfusion en IRM aide donc à définir plus précisément les limites de la tumeur, dans le but d'optimiser l'exérèse en préservant au maximum le parenchyme sain. Selon le même principe, elle permet de guider une biopsie chirurgicale au niveau d'une zone de néoangiogenèse afin d'éviter une sous-estimation du grade tumoral. (15)

Les limites de la tumeur sont également un facteur pris en compte pour la radiothérapie stéréotaxique ou la radiochirurgie. L'évaluation du volume tumoral avant le traitement inclut l'infiltration péri-tumorale, mais doit préserver au maximum le tissu cérébral sain qui est radiosensible. Avant le traitement, l'IRM de perfusion est une aide supplémentaire au scanner de repérage, elle précise les zones de néoangiogenèse au sein de l'infiltration péri-tumorale à inclure dans le champ d'irradiation. (16)

Dans le suivi après traitement, l'IRM de perfusion permet de distinguer la récurrence tumorale de la radionécrose ou d'une pseudo-progression en cas de modification de l'étendue de l'hyposignal FLAIR. D'ailleurs, l'étude de la vascularisation tumorale est un moyen d'apprécier l'efficacité de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou des thérapies anti-angiogéniques, en montrant la disparition de l'hyperperfusion du territoire tumoral. (17–21)

Enfin, l'IRM de perfusion a un intérêt dans le suivi des gliomes de bas grade puisque l'apparition d'une néoangiogenèse traduit leur évolution vers un grade de malignité plus élevé. L'apparition des foyers de néoangiogenèse précéderait la prise de contraste. D'ailleurs, près de 30% des gliomes de grade III et 10% des grades IV ne montrent pas de prise de contraste évidente. (22,23)

Étude de la perfusion tissulaire et principes de l'ASL

Il existe deux techniques d'IRM de perfusion qui permettent d'évaluer l'extension de la néoangiogenèse au sein de la composante non rehaussée des tumeurs cérébrales. La perfusion de premier passage, ou perfusion de susceptibilité magnétique, ou perfusion T2*, est la référence. Plus récemment, a été développée l'Arterial Spin Labeling ou ASL.

a) IRM de perfusion de susceptibilité magnétique

Les produits de contraste les plus fréquemment utilisés en IRM contiennent des complexes de gadolinium qui possèdent des propriétés paramagnétiques lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique. Ils induisent une chute du signal T1/T2/T2* au premier passage du produit de contraste dans la circulation cérébrale. L'injection de gadolinium est concomitante à l'acquisition dynamique des images (séquence rapide en Echo Planar EPI) où le signal est mesuré avant, pendant et après le premier passage du bolus.

La perfusion cérébrale est définie par le débit sanguin cérébral (ou DSC) exprimé en mL/min/100grammes de tissu cérébral.

On obtient une carte de perfusion cérébrale qui permet de placer des régions d'intérêt (ROI) en zone tumorale et en zone saine. Le volume sanguin cérébral relatif ou rVSC est le paramètre le plus communément utilisé pour l'évaluation de la densité microvasculaire en imagerie de perfusion tumorale pour rechercher une néoangiogenèse. (24) Il s'agit du rapport entre le VSC en zone tumorale et le VSC en zone saine. Le volume sanguin cérébral est augmenté dans les zones hyperperfusées où il existe une néoangiogenèse.

La **figure 4** montre un exemple de mesure du rVSC sur une carte de perfusion de susceptibilité magnétique (T2*).



Figure 4 : Exemple de mesure du volume sanguin cérébral relatif (rVSC) chez un patient de 48 ans présentant un méningiome frontal gauche. Les séquences conventionnelles en FLAIR (A) et T1 après injection de gadolinium (B) montrent une lésion extra-axiale à raccordement méningé, rehaussée de façon homogène après injection, avec œdème péri-lésionnel minime. La cartographie de perfusion de susceptibilité magnétique ou T2* (C) met en évidence une hyperperfusion limitée à la prise de contraste frontale gauche, par rapport au côté sain, grâce au placement des ROI.

Grâce au placement des ROI sur la carte de perfusion, on obtient des courbes de perfusion avec une ligne de base initiale puis une chute du signal au premier passage du gadolinium. La courbe de perfusion de la tumeur est comparée à celle du côté controlatéral sain. L'aire sous la courbe reflète le VSC qui correspond au volume de sang dans le tissu cérébral, exprimé en mL/100grammes. (**Figure 5**)

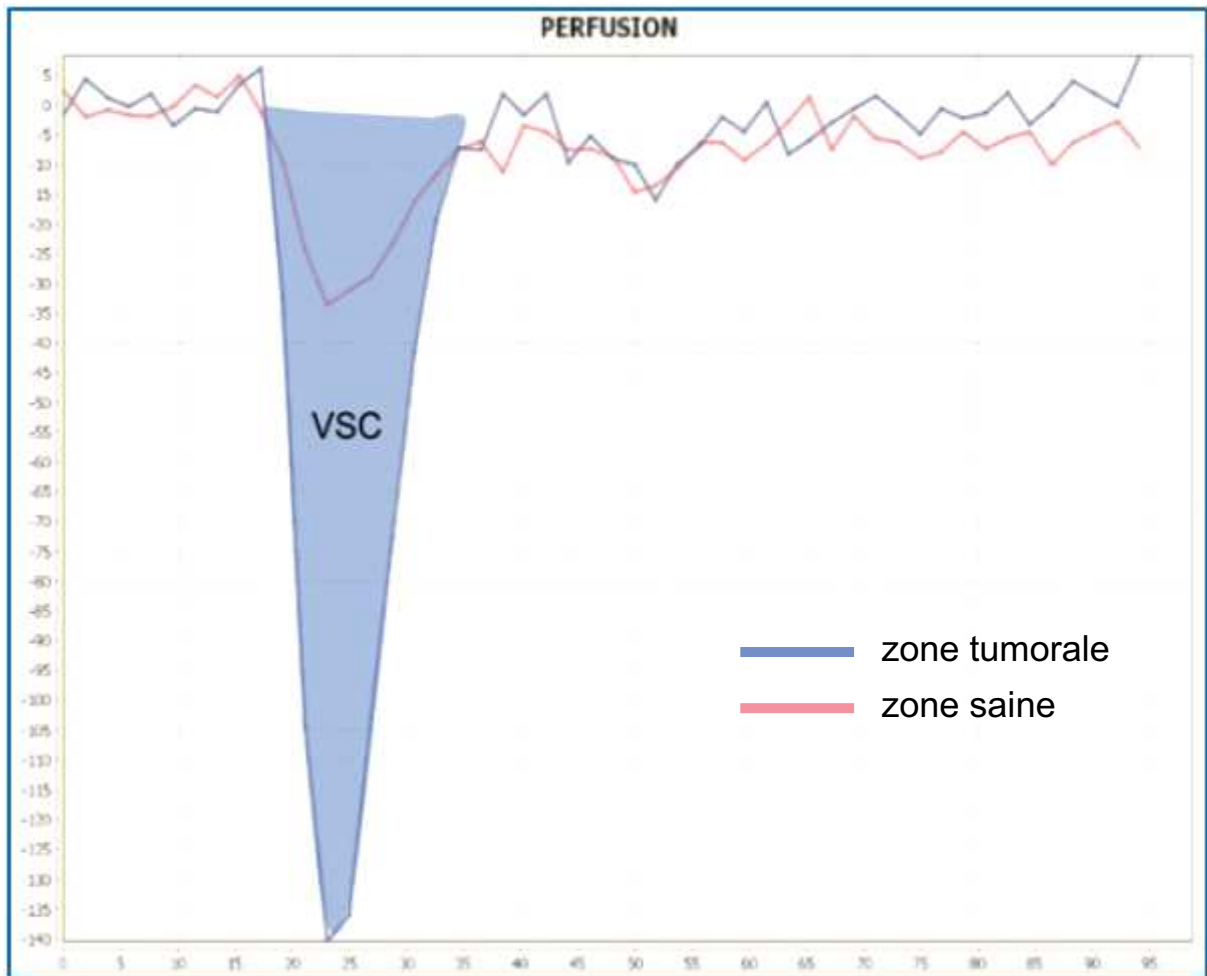


Figure 5 : Courbe de premier passage

La courbe de premier passage permet également de mettre en évidence la perméabilité vasculaire lorsqu'après le passage du bolus de contraste la courbe remonte plus haut que la valeur initiale, signant la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ceci pose le problème d'erreur dans l'estimation de la perfusion en séquence T2*, notamment pour l'étude des gliomes de haut grade dont la néovascularisation induit des fuites au niveau de la BHE. Elles sont liées à l'utilisation d'agents de contraste de faible poids moléculaire, entraînant une extravasation rapide du contraste du compartiment vasculaire dans l'interstitium. Ces fuites augmentent l'effet de relaxation T1 et une augmentation ou diminution des effets T2* avec en conséquence une surestimation ou une sous-estimation du rVSC. (25) De même, ces séquences pondérées T2*/EG sont sensibles à l'ensemble de la vascularisation en prenant en

compte des vaisseaux de plus grande taille (par exemple les vaisseaux corticaux), ce qui peut conduire à une surestimation du VSC. (26)

Un autre inconvénient de la séquence de perfusion de premier passage est qu'elle est plus sujette aux artéfacts liés au matériel étranger (comme les dispositifs de dérivation ventriculaire), aux interfaces avec l'os et l'air, et aux dépôts hématiques fréquemment rencontrés dans les lésions tumorales. (27)

La technique récente de perfusion ASL possède plusieurs avantages par rapport à la perfusion de susceptibilité magnétique. (28)

b) Imagerie de perfusion par marquage de spin (ASL)

Au début des années 1990, s'est développée une technique IRM d'analyse quantitative de la perfusion cérébrale, non invasive car sans injection de produit de contraste, appelée ASL (Arterial Spin Labeling) ou imagerie par marquage des protons artériels. L'ASL utilise comme traceur endogène les protons de l'eau du sang artériel marqués par une impulsion de radiofréquence. Elle ne nécessite donc pas de synchronisation à un bolus et peut être répétée. Elle présente alors un intérêt chez les patients insuffisants rénaux, chez les enfants, ou en cas de capital veineux insuffisant.

Des progrès technologiques ont contribué au développement de cette technique, qui présente de nombreuses applications en pratique courante : les tumeurs cérébrales, mais aussi les pathologies neuro-vasculaires (AVC, malformations artério-veineuses et fistules dures,

Moya-Moya), l'épilepsie, ainsi que les maladies neurodégénératives. Elle permet également d'obtenir des cartographies d'IRM fonctionnelle d'activation (ASLf). (29–37)

L'ASL est une technique qui nécessite deux acquisitions : une acquisition avec marquage des protons artériels, et une acquisition contrôle sans marquage.

Le marquage magnétique des protons artériels est réalisé en amont du volume d'intérêt dans la plupart des techniques utilisées, au niveau des vaisseaux du cou, à l'aide d'une impulsion de radiofréquence. Les protons marqués migrent ensuite vers le tissu cérébral, en passant par le réseau artériel, où ils passent du compartiment capillaire au compartiment extra-vasculaire. L'acquisition des images sur le volume d'intérêt, est réalisée après l'impulsion de marquage, au temps TI (temps d'inversion), qui correspond au temps nécessaire pour que les protons marqués perfusent les tissus. (**Figure 6**)

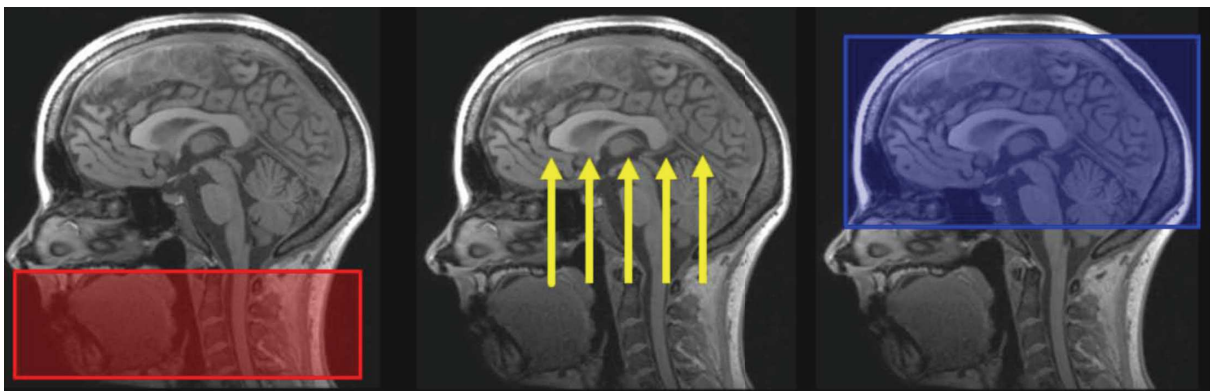


Figure 6 : Principe de l'acquisition de l'ASL

L'acquisition contrôle est réalisée sans marquage artériel, une fois que les protons du volume d'intérêt sont complètement relaxés, à l'équilibre.

L'image pondérée en perfusion est obtenue en faisant la soustraction de l'acquisition marquée à l'acquisition contrôle (élimination de la magnétisation statique). La différence de signal est alors de quelques pour cent, avec un faible rapport signal sur bruit (RSB), d'où la nécessité de réaliser plusieurs couples d'images marquées-contrôles puis de les moyenner pour obtenir un RSB satisfaisant. Un modèle de quantification est ensuite appliqué pour obtenir la cartographie quantitative du débit sanguin cérébral (DSC) exprimé en mL/min/100 grammes de tissu cérébral. (**Figure 7**)

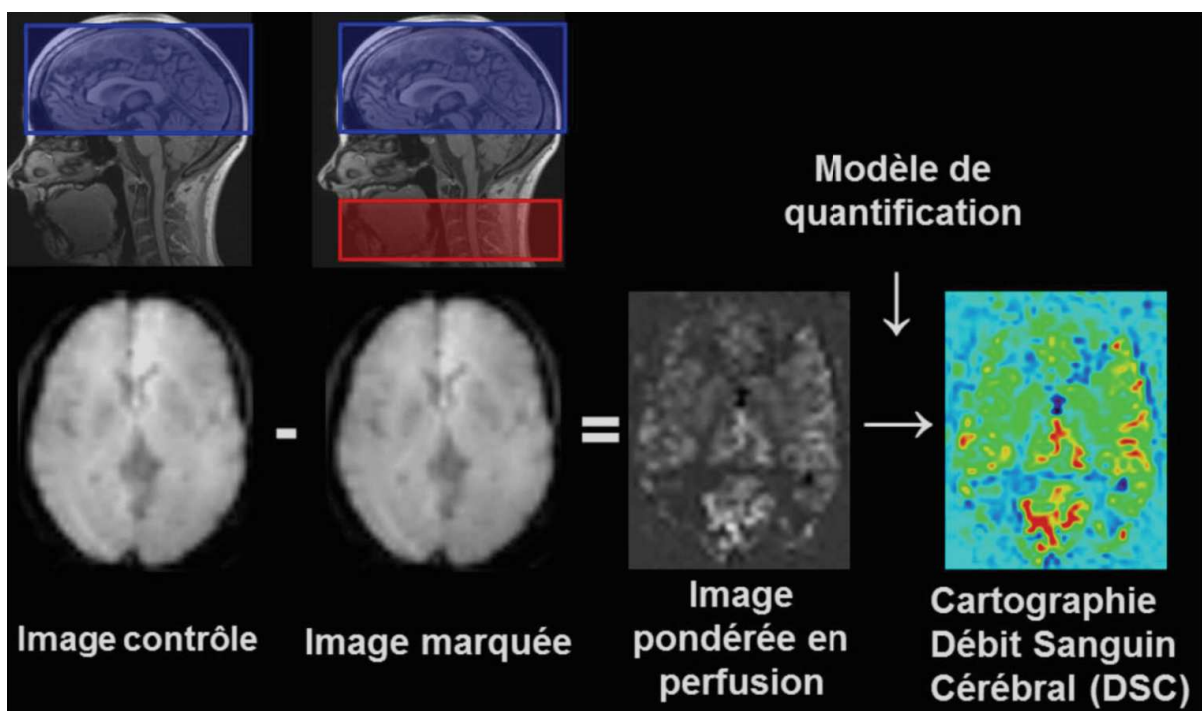


Figure 7 : Principe d'obtention des cartes de perfusion en ASL

Il existe trois types de marquage des protons : le marquage continu (CASL), le marquage pseudo-continu (pCASL) et le marquage pulsé (PASL).

Le CASL consiste en un marquage des protons au niveau du cou, par l'application d'une impulsion de radiofréquence continue pendant deux à quatre secondes et d'un gradient magnétique dans la direction du flux. C'est la technique qui permet le contraste perfusionnel le plus important mais ses deux inconvénients sont l'effet de transfert d'aimantation et le dépôt d'énergie dans les tissus en particulier à 3 Tesla.

Le pCASL se rapproche du CASL à la différence que le marquage des protons est réalisé par un train d'impulsions de très courte durée ce qui limite la durée d'application des pulses de radiofréquence.

Le PASL utilise des impulsions de radiofréquence très courtes sur de larges zones de marquage.

Après l'acquisition des données, des méthodes de traitement des images peuvent être utilisées : recalage pour compenser les mouvements, lissage, segmentation à partir d'images 3D T1 ou de débruitage.

La cartographie pondérée en perfusion est obtenue après application d'un modèle de quantification qui varie en fonction de la méthode de marquage, et qui tient en compte la densité de protons, le taux de relaxation T1 du tissu et du sang marqué, et le temps de transit entre la zone de marquage et la zone d'intérêt. C'est pourquoi la séquence ASL doit être réalisée avant toute injection de gadolinium car ce dernier induit une diminution du signal T1 qui est délétère pour le marquage.

Tout comme la perfusion de premier passage, l'ASL permet d'étudier les modifications hémodynamiques présentes dans les processus tumoraux puisque l'intensité du signal ASL est fortement corrélée avec la vascularisation de la tumeur. Le débit sanguin cérébral (DSC) et le volume sanguin cérébral (VSC) augmentent avec le grade tumoral. (33) Des études ont montré que l'ASL permettait de grader les gliomes de la même manière que la perfusion de premier passage. (38)

Ainsi, l'ASL permet aussi d'évaluer l'extension de la néoangiogenèse au sein de la composante non rehaussée des tumeurs gliales de haut grade.

L'ASL a l'avantage d'être moins sensible aux modifications de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, contrairement à la perfusion avec injection de gadolinium, puisque les protons marqués sont situés dans le sang artériel. Ainsi, la cartographie pondérée en perfusion ASL est plus représentative de la microvascularisation tumorale et permet d'évaluer de manière quantitative le débit sanguin cérébral (DSC). (31) A l'inverse, on rappelle les problèmes de sous- ou surestimation du VSC avec la perfusion de susceptibilité magnétique, en particulier dans le cas des tumeurs cérébrales rehaussées avec fuite de produit de contraste au niveau de la BHE perméable (agents de contraste gadolinés de faible poids moléculaire). Malgré tout, plusieurs études comparatives ont montré une bonne corrélation entre les deux méthodes pour l'évaluation tumorale. (10)

De plus, dans le cas des glioblastomes, l'intense néoangiogenèse au cours de la croissance tumorale induit des anomalies vasculaires avec le développement de shunts qui diminuent le temps de transit des protons marqués et augmentent l'intensité du signal ASL. Cette néoangiogenèse produit des vaisseaux fragiles avec rupture de barrière et un phénomène de fuite et de stase sanguine participant à l'augmentation du signal ASL. (39) Cette augmentation

du signal est utile à la distinction entre l'infiltration tumorale et l'œdème vasogénique en périphérie de la prise de contraste.

La séquence ASL est moins sensible aux artéfacts de susceptibilité liés aux larges vaisseaux et aux dépôts d'hemosidérine. Les séquences 3D sont moins sensibles aux artéfacts de susceptibilité, offrent une meilleure couverture, et améliorent le rapport signal sur bruit. (40)

L'ASL présente néanmoins quelques désavantages. C'est une séquence très sensible aux artéfacts de mouvement, malgré l'acquisition rapide en Echo Planar Imaging (EPI), qui surviennent fréquemment chez les patients hospitalisés. Ils se présentent sous forme d'un anneau périphérique en hypo- ou en hypersignal. (41)

Il existe également des artéfacts de susceptibilité liés à l'acquisition en EPI au niveau des sinus frontaux, des régions temporales et de la base du crâne (interface air/tissu). (42)

Les régions cérébrales au temps de transit augmenté subissent une perte de signal avec sous-estimation du débit sanguin cérébral. (34) C'est le cas des coupes supérieures, mais cet artéfact est réduit en acquisition 3D. (28) Une étude a décrit le « borderzone sign » qui correspond à une chute bilatérale du signal ASL dans les territoires jonctionnels antérieur et postérieur, avec une élévation du signal du ruban cortical dans les mêmes régions en lien avec l'artéfact de temps de transit (persistance du sang marqué dans les artéριοles pré-capillaires). (40) Ce temps de transit peut être augmenté en cas de sténose ou d'occlusion d'un tronc supra-aortique ou en cas d'insuffisance cardiaque. (33)

A l'inverse, il existe une hyperperfusion physiologique des régions frontales internes et des aires visuelles occipitales, plus marquée chez le sujet jeune. (28)

De plus, comparativement aux cartographies de perfusion de premier passage, le signal ASL est plus élevé dans la substance grise que dans la substance blanche, ce qui peut rendre

difficile l'identification de lésions à faible débit dans la substance blanche, ou à débit élevé dans la substance grise. (27)

La vascularisation des tumeurs malignes est généralement étendue, infiltrante, hétérogène, induisant des temps de transit variables. Ainsi, le sang marqué atteint les différentes régions de la tumeur à des moments différents. Le débit sanguin cérébral peut être sous-estimé au niveau des régions de la tumeur où l'apport artériel est retardé comparé à d'autres régions. Au contraire, les régions périphériques ou hypervascularisées de la tumeur présentent un temps de transit du sang marqué plus court et donc un signal plus élevé. (43)

Objectif de l'étude

Les récentes avancées dans la compréhension des gliomes de haut grade mettent en avant l'importance de la composante tumorale non rehaussée de ces lésions. Au cours du bilan initial de tumeur, il est nécessaire d'obtenir une imagerie pré-thérapeutique de qualité afin de préciser l'extension de la néoangiogenèse tumorale pour optimiser la prise en charge. En effet, l'exérèse chirurgicale la plus complète est le facteur pronostique le plus important de la survie.

Les séquences d'IRM perfusionnelle (la perfusion de susceptibilité magnétique et plus récemment l'ASL) permettent de distinguer la composante tumorale de l'œdème vasogénique au sein de la zone non rehaussée. De plus, l'ASL offre des avantages par rapport à la perfusion de susceptibilité magnétique, puisqu'elle ne nécessite pas d'injection, elle peut être répétée, elle permet une évaluation quantitative de la microvascularisation tumorale et elle améliore la qualité de l'image en diminuant les artéfacts. A notre connaissance, aucune étude n'a comparé ces deux méthodes pour l'évaluation de l'extension locorégionale de la néoangiogenèse notamment au sein de la composante non rehaussée des tumeurs cérébrales.

L'objectif de cette étude était de comparer l'ASL et la perfusion de susceptibilité magnétique dans l'évaluation pré-thérapeutique de l'étendue de la néoangiogenèse tumorale, particulièrement au sein de la composante non rehaussée, à l'aide d'une méthode qualitative visuelle puis d'une méthode quantitative basée sur des mesures de surface.

Matériel et méthodes

Patients

Cette étude monocentrique reposait sur une population de 101 patients inclus de manière prospective entre le 3 Octobre 2017 et le 1^{er} Avril 2019 au sein du service de Neuroradiologie de l'HGRL du CHU de Nantes. Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient adressé pour la prise en charge initiale d'une tumeur encéphalique primitive ou secondaire, disposant d'un résultat anatomopathologique issu d'une biopsie ou d'une exérèse tumorale, et ne présentant aucune contre-indication à la réalisation d'une IRM encéphalique et à l'injection de produit de contraste. Les patients ayant déjà bénéficié d'un traitement par chirurgie-exérèse, chimiothérapie, ou radiothérapie étaient exclus, de même que les patients adressés pour suivi ou récurrence. Le comité d'éthique du CHU de Nantes (GNEDS) a donné son avis favorable pour la réalisation de cette étude.

Acquisition des images par résonance magnétique

Les examens ont tous été réalisés sur une IRM 1,5 Tesla de la marque SIEMENS MAGNETOM AERA, mise en service en Septembre 2014.

Le protocole standardisé comportait les séquences morphologiques et fonctionnelles suivantes (réalisées au cours d'un seul et même examen) : diffusion, susceptibilité magnétique T2 SWI, 3D T1 écho de gradient, 3D FLAIR, perfusion ASL 3D pulsée, puis injection de gadolinium pour réalisation de la séquence de perfusion de susceptibilité magnétique, et enfin 3D T1 écho de gradient après imprégnation de gadolinium. L'étude de la spectroscopie n'était pas systématique.

La séquence d'ASL 3D comportait les caractéristiques suivantes : volume de 200mm x 200mm x 120mm, épaisseur de coupe de 3mm, TE de 36,32msec, TI de 1990msec, TR de 4000msec, temps de marquage de 700msec, bande passante de 752Hz/Px.

La séquence de perfusion de premier passage était une séquence de type écho de gradient d'acquisition rapide (EPI) et comportait les caractéristiques suivantes : volume de 230mm x 230mm x 115mm, épaisseur de coupe de 5mm, TE de 30msec, TR de 1920msec, bande passante de 1502Hz/Px. La dose de gadolinium injectée était de 0,2mL/kg rincée par 20cc de NaCl, avec un débit idéal de 6mL/seconde sur une voie d'abord veineuse suffisante. Le gadolinium utilisé était l'acide gadotérique : Dotarem®, ou son générique Clariscan®.

L'antenne tête utilisée était une antenne réceptrice multicanaux (18 canaux).

Traitement des données

Le pré-traitement des données natives de perfusion ASL et T2* était réalisé de manière automatique. Pour l'ASL, la soustraction des images marquées et des images contrôles donnait une image pondérée en perfusion utilisée pour la quantification ultérieure. Le post-traitement des images était réalisé sur le PACS (Carestream) pour l'analyse des cartes de perfusion en deux dimensions, en échelle de gris ou tricolore.

Les données d'imagerie des patients étaient utilisées de manière anonymisée, et de façon indépendante par rapport au dossier patient et notamment aux informations du compte-rendu anatomopathologique. La comparaison des deux séquences de perfusion, ASL et perfusion de susceptibilité magnétique (T2*), se déroulait en deux étapes successives.

La première étape consistait en une évaluation qualitative à l'aide d'une échelle visuelle, par un examinateur junior et un examinateur sénior. Celle-ci était réalisée en aveugle, sans connaissance des données cliniques du patient et de l'analyse anatomopathologique. Elle permettait de grader la présence d'une néoangiogenèse pour chaque tumeur et pour chaque séquence de perfusion (ASL et T2*) de la manière suivante : grade 1 pour l'absence de néoangiogenèse, grade 2 pour la présence d'une néoangiogenèse limitée à la prise de contraste, grade 3 pour la présence d'une néoangiogenèse étendue au-delà de la prise de contraste au sein de l'hypersignal FLAIR (composante tumorale non rehaussée). (**Tableau 1**)

GRADE 1	Absence de néoangiogenèse
GRADE 2	Néoangiogenèse limitée à la prise de contraste
GRADE 3	Néoangiogenèse étendue au-delà de la prise de contraste (composante non rehaussée)

Tableau 1 : Échelle visuelle appliquée à chaque tumeur pour la cartographie ASL et la cartographie T2*

Pour chaque tumeur, le grade visuel définitif pour l'ASL et pour la perfusion T2* a été établi en consensus par l'examineur junior et l'examineur sénior. En cas de grade 3 retrouvé à la fois en ASL et en T2*, il était également signalé si la néoangiogenèse de la composante non rehaussée était visuellement plus étendue avec l'une ou l'autre technique.

Les **figures 8, 9 et 10** illustrent les 3 grades de l'échelle visuelle.

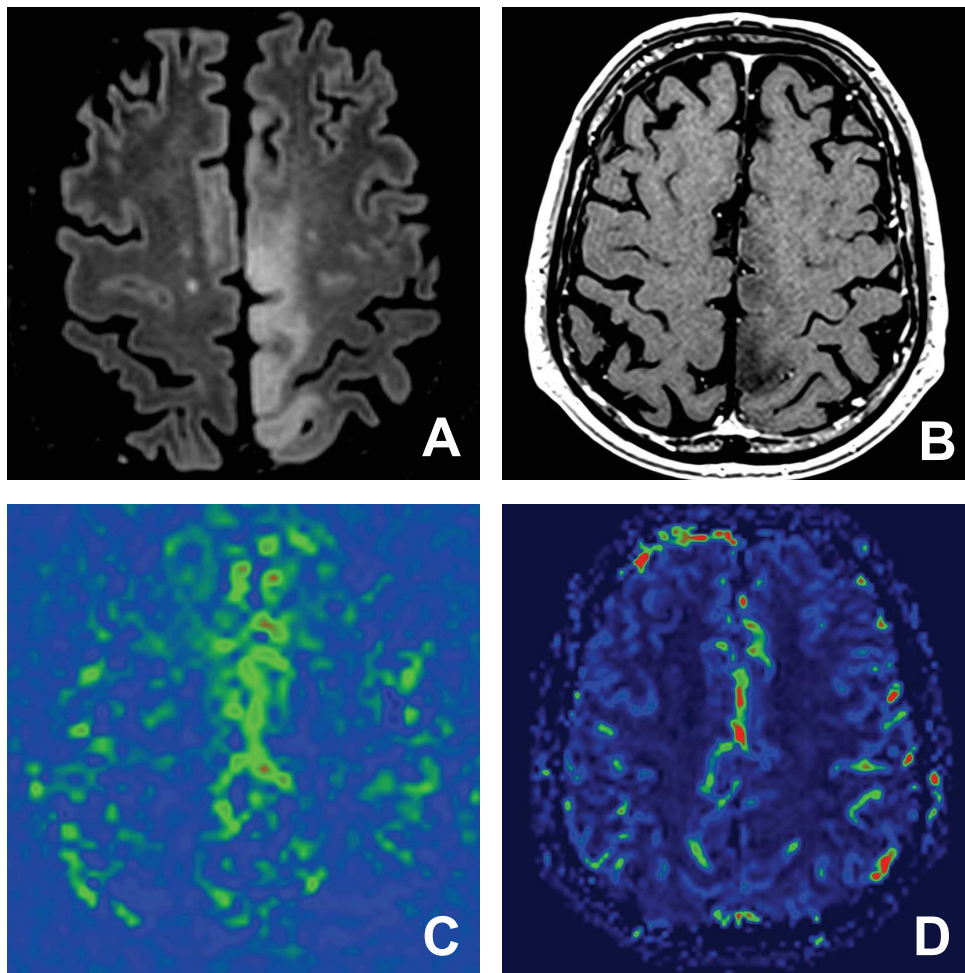


Figure 8 : Exemple de grade 1. Patient de 81 ans présentant une lésion gliale de bas grade. La séquence FLAIR (A) montre une lésion intra-axiale expansive tuméfiante cortico-sous-corticale de la région para-centrale gauche. Absence de prise de contraste sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). Les cartes de perfusion ASL (C) et T2* (D) ne montrent pas de néoangiogenèse.

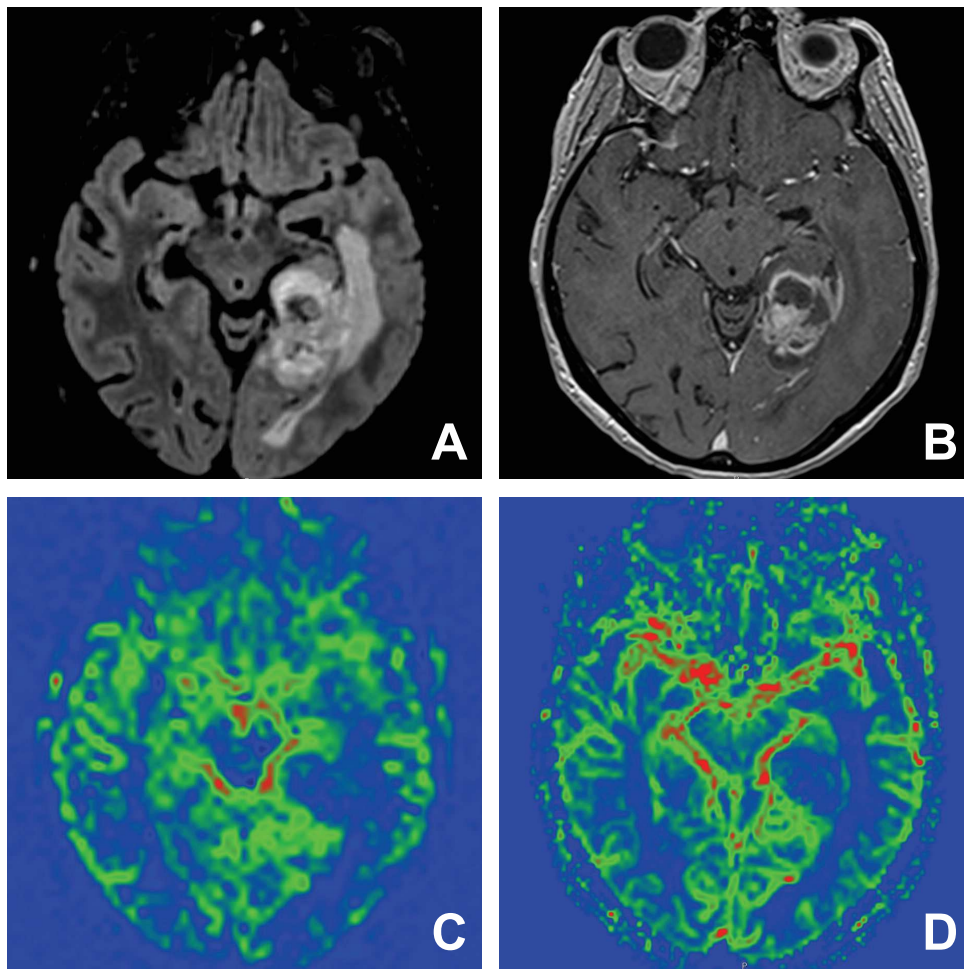


Figure 9 : Exemple de grade 2. Patiente de 74 ans présentant un glioblastome. Les séquences conventionnelles FLAIR (A) et T1 après injection de gadolinium (B) montrent une lésion tumorale temporale interne gauche hétérogène avec nécrose centrale, prise de contraste annulaire, et œdème périphérique infiltrant. Les séquences de perfusion ASL (C) et T2* (D) montrent une néoangiogenèse limitée au sein de la prise de contraste.

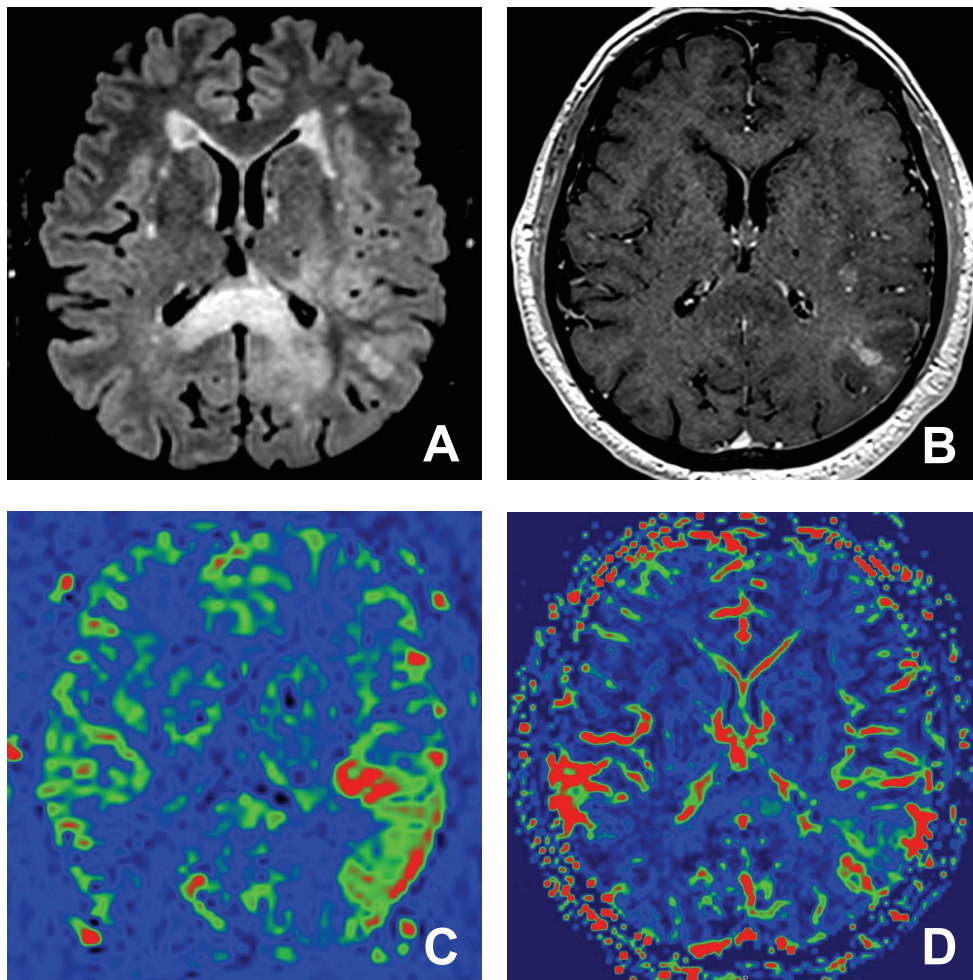


Figure 10 : Exemple de grade 3. Patient de 72 ans présentant un glioblastome. Les séquences conventionnelles FLAIR (A) et T1 après injection de gadolinium (B) montrent une lésion tumorale diffuse temporo-pariéto-occipitale gauche étendue au splénium du corps calleux. La lésion est hétérogène avec des prises de contraste. La séquence de perfusion ASL (C) montre une néoangiogenèse au sein de la prise de contraste et au sein de l'hypersignal FLAIR notamment au niveau du splénium, qui semble visuellement plus étendue que sur la séquence de perfusion T2* (D).

La deuxième étape quantitative consistait en une mesure de surfaces sur les cartographies de perfusion. Elle concernait les cas de grade 3 où il existait une discordance entre l'ASL et la perfusion T2* sur l'étendue de la néoangiogenèse dans la composante non rehaussée des tumeurs.

Les mesures étaient réalisées en aveugle par trois examinateurs (deux séniors et un junior). Ils devaient analyser la coupe de perfusion la plus représentative, c'est-à-dire là où il existait visuellement une franche différence d'étendue de la néoangiogenèse au sein de l'hypersignal FLAIR entre les deux cartes de perfusion ASL et T2*.

Ils devaient s'aider des séquences morphologiques FLAIR et T1 avec injection de gadolinium, et vérifier que le recalage était correct. L'analyse devait donc se faire en affichant en parallèle 4 séquences : 3D FLAIR, 3D T1 après injection de gadolinium, carte de perfusion ASL (carte DSC) et carte de perfusion T2* (carte VSC).

Pour chacune des cartographies de perfusion, ASL et T2*, les examinateurs devaient contourner manuellement les zones de néoangiogenèse visibles afin d'obtenir une surface en mm². Ils devaient éviter les structures extra-parenchymateuses telles que les vaisseaux ou les plexus choroïdes.

La **figure 11** montre un exemple de contourage de la néoangiogenèse sur les cartographies de perfusion.

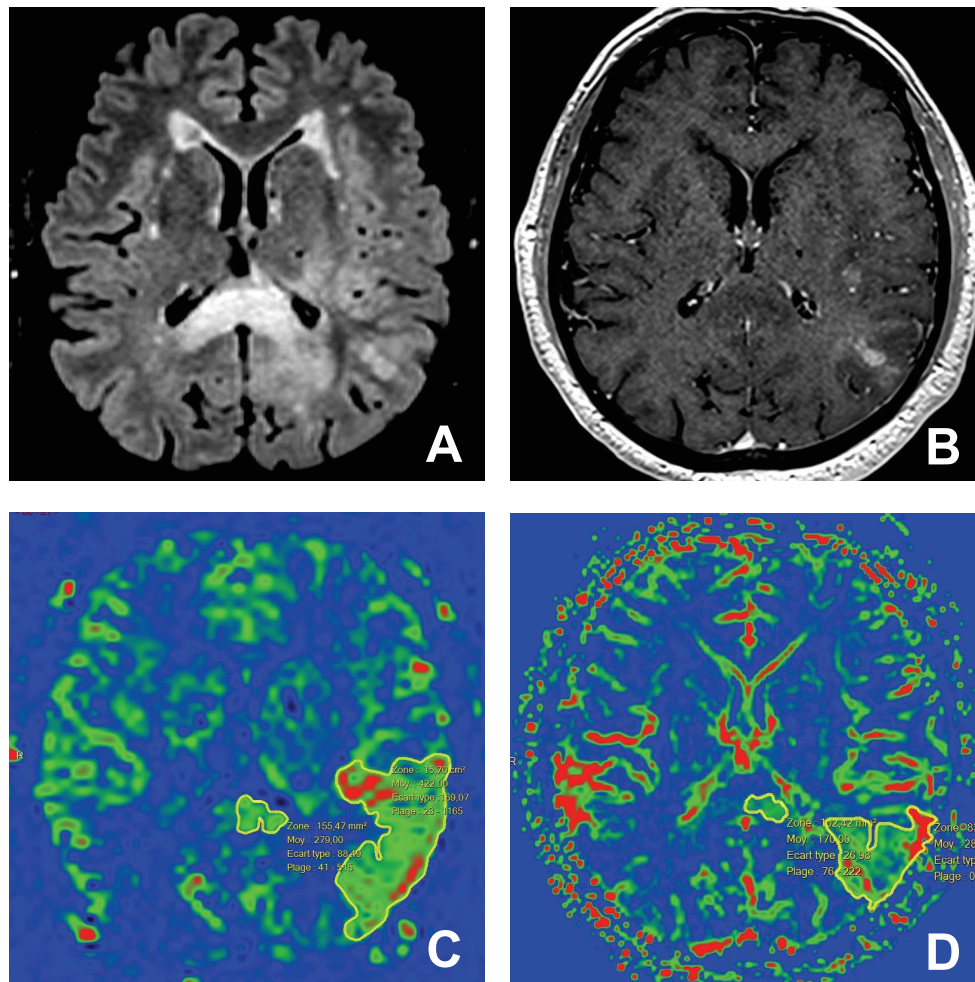


Figure 11 : Exemple de mesure de surface sur les cartes de perfusion. Même patient que celui présenté sur la figure 10. Séquences conventionnelles FLAIR (A) et T1 après injection de gadolinium (B). Les zones d'hyperperfusion sont contourées en jaune. La carte de perfusion ASL (C) montre une néoangiogenèse plus étendue en surface que sur la carte de perfusion T2* (D).

Analyse statistique

Le coefficient pondéré Kappa de Cohen entre l'examineur sénior et l'examineur junior pour l'évaluation en 3 grades de la néoangiogenèse (échelle visuelle) a été calculé. Après relecture en consensus par les radiologues junior et sénior, l'acuité diagnostique de l'évaluation en ASL et en T2* a été évaluée grâce à une courbe ROC. En fonction des grades de l'échelle visuelle 2 ou 3, nous avons ensuite calculé l'acuité diagnostique (Acc) de l'ASL et du T2* avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%), ainsi que la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) pour le diagnostic de tumeur de haut grade. L'amélioration de la performance diagnostique comparée au « no information rate » (NIR) a été comparée à l'Acc grâce à un test de Mc Nemar (p-value <0.05).

Lorsqu'une augmentation de la surface de néoangiogenèse sur la carte ASL par rapport au T2* a été validée en consensus par les deux examinateurs de l'étape d'évaluation visuelle, l'évaluation quantitative de l'augmentation relative de la surface de néoangiogenèse en ASL sur la coupe la plus représentative de la lésion tumorale a été calculée grâce à la formule suivante :

$$(\text{surface en ASL} - \text{surface en T2*}) / \text{surface en T2*}$$

L'intraclass coefficient correlation (ICC1) single rater absolute concordance de cette mesure a ensuite été évaluée entre les trois radiologues ayant participé à cette évaluation quantitative (deux séniors et un junior).

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec « R » RStudio – Version 1.1.463 - © 2009 – 2018 RStudio, Inc. et les packages « Psych », « ROCR », « caret » et « ICC ».

Résultats

Population

Durant la période d'inclusion, 101 patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale avec le protocole standardisé comportant les deux séquences de perfusion ASL et T2*.

Vingt-deux patients ont été exclus pour l'absence d'analyse anatomopathologique. Dix-neuf patients ont été exclus en raison d'un examen non interprétable, le plus souvent en lien avec les artéfacts de mouvement. Un patient a été exclu car il avait déjà été opéré de sa tumeur, et un autre patient car il s'agissait d'une radionécrose. Trois patients ont été exclus pour le diagnostic d'hématome, d'abcès et de vascularite. Un patient a été exclu car son IRM avait été réalisée sur l'IRM 3 Tesla. **(Figure 12)**

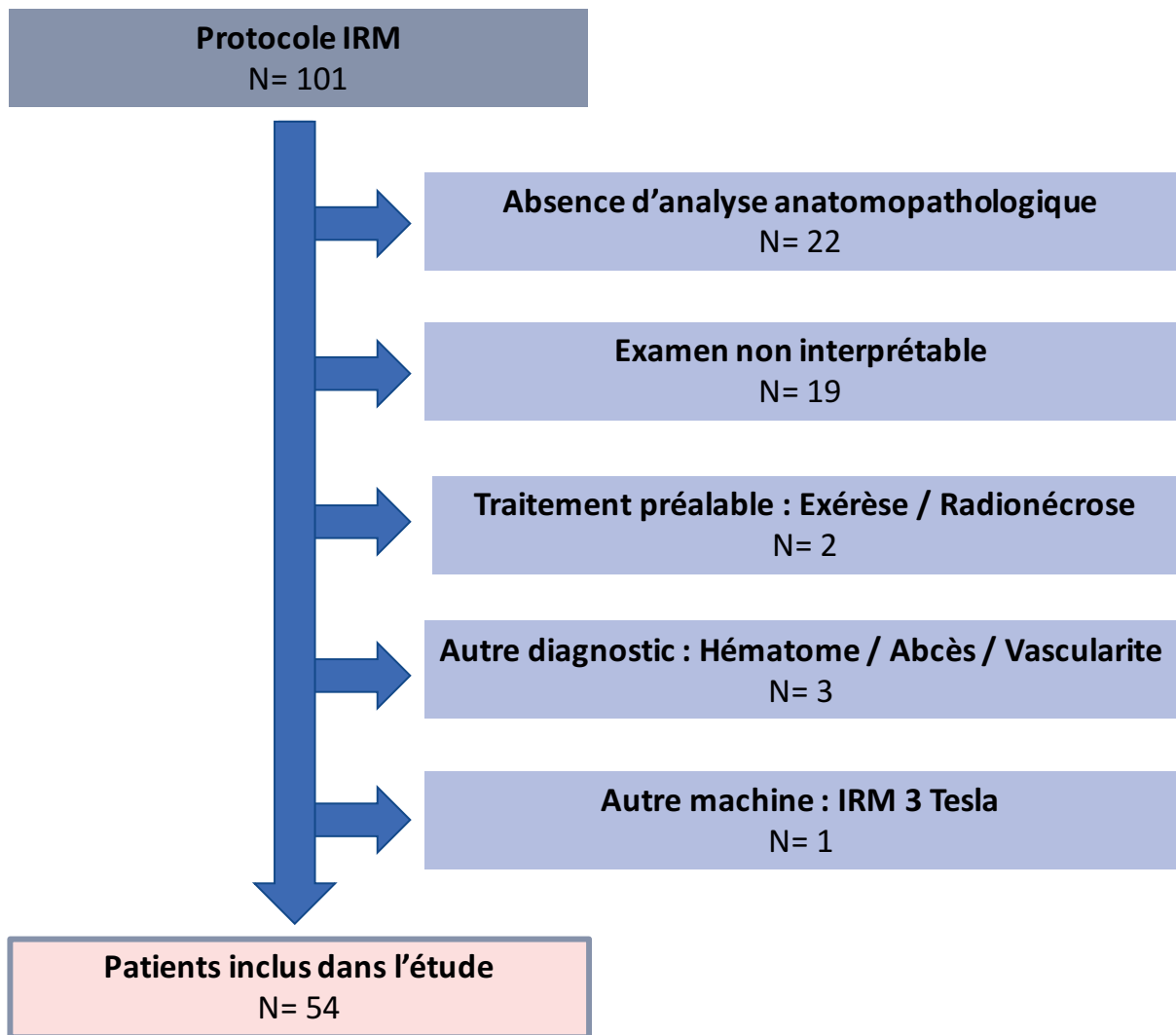


Figure 12 : Schéma de l'étude (Flow-chart)

Au total, l'analyse définitive a porté sur 54 patients. Il y avait 29 hommes et 25 femmes, soit un ratio hommes/femmes de 1,1. L'âge moyen était de 58,2 ans (écart type 7,3) et l'âge médian de 59,5 ans (min. 17 – max. 86). La répartition des patients par catégories d'âge est détaillée dans l'histogramme de la **Figure 13**.

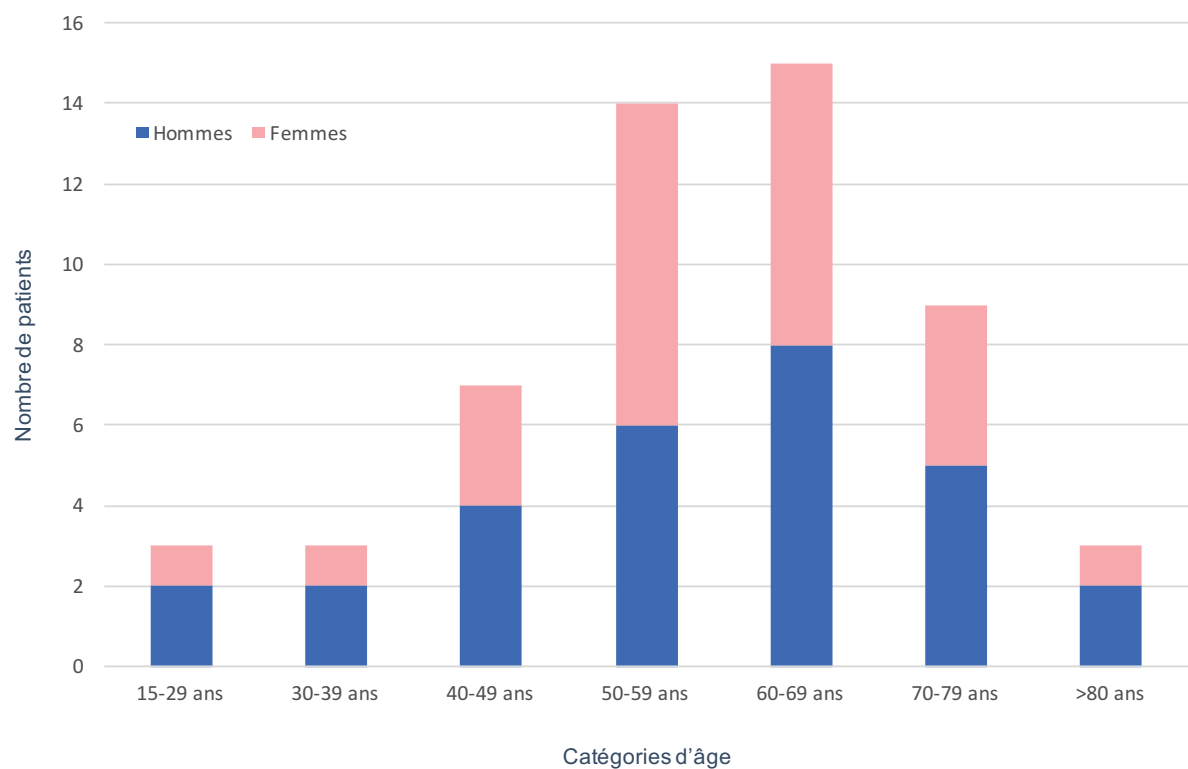


Figure 13 : Age et sexe de la population étudiée

Concernant l'histologie des tumeurs, l'anatomopathologie a retrouvé 31 lésions gliales, 14 métastases, 5 méningiomes, 2 hémangioblastomes, un hémangioendothéliome et un lymphome B diffus à grandes cellules.

Parmi les tumeurs gliales, il y avait 24 glioblastomes, 4 astrocytomes anaplasiques, un oligodendrogliome anaplasique, un gliome de grade II et une lésion de haut grade indéterminée (l'analyse anatomopathologique ne pouvait conclure entre un xantho-astrocytome pléomorphe anaplasique et un glioblastome). (**Figure 14**)

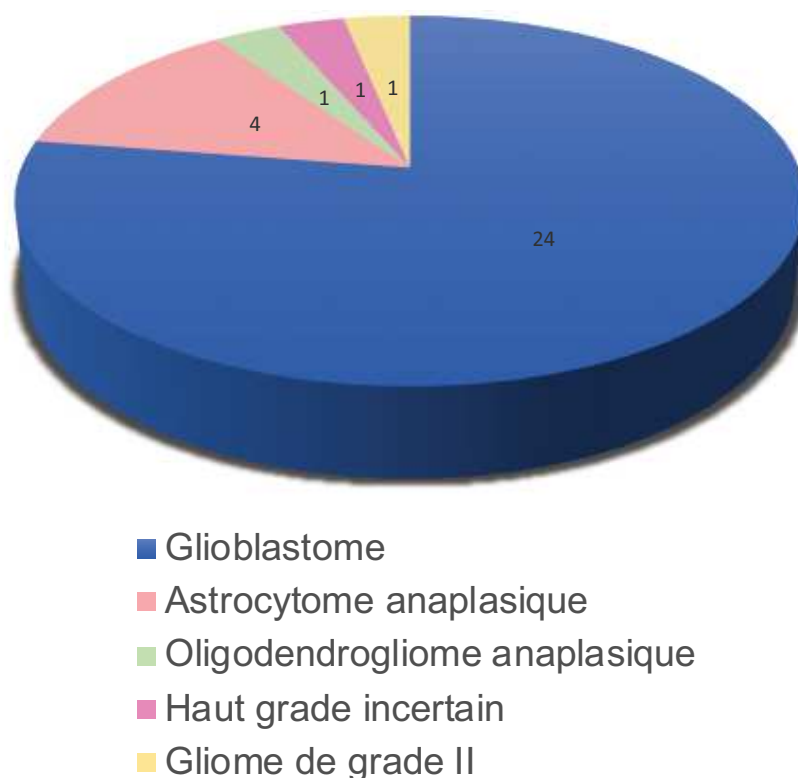


Figure 14 : Répartition des lésions gliales étudiées

Parmi les glioblastomes, il y avait 12 hommes et 12 femmes, d'un âge moyen de 58,2 ans. Un seul cas présentait la mutation IDH1, soit 96% de glioblastomes wild type (IDH non mutés). Toutes les lésions anaplasiques de grade III étaient IDH mutées. Le gliome de haut grade indéterminé (xantho-astrocytome pléomorphe anaplasique ou glioblastome) et le gliome de bas grade étaient IDH wild type. **(Figure 15)**

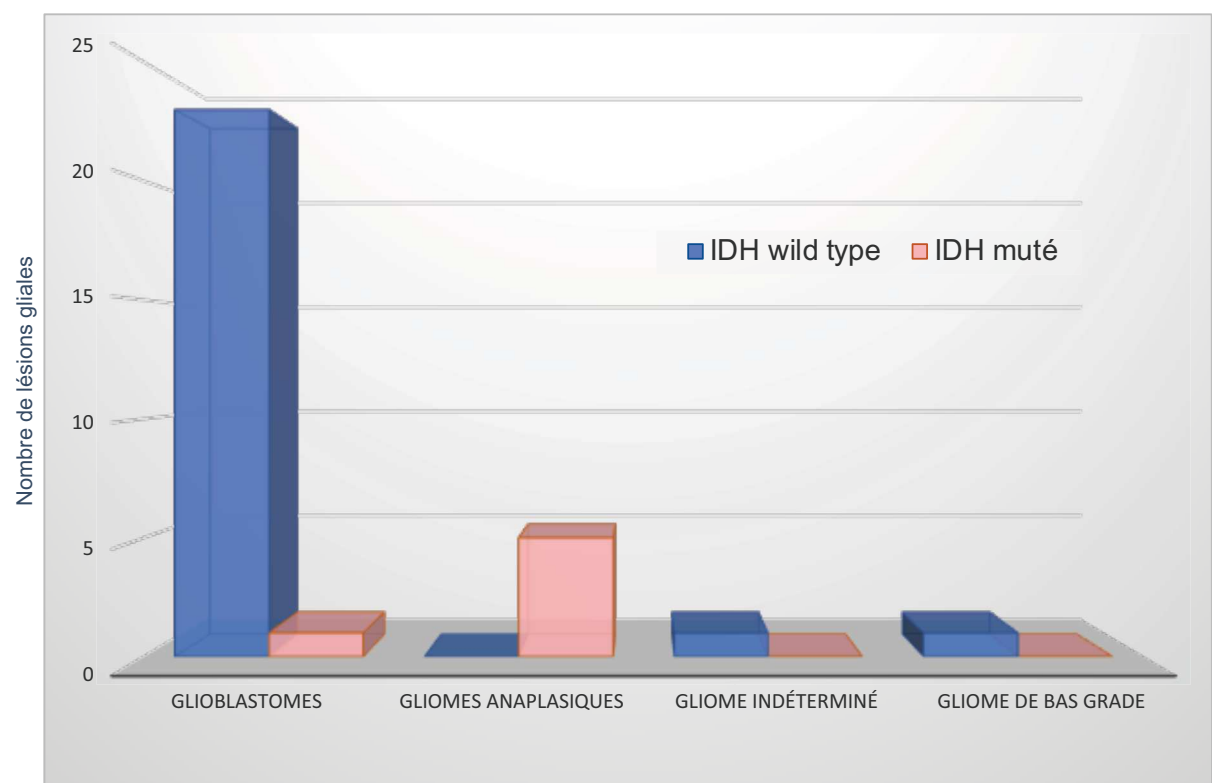


Figure 15 : Statut IDH des lésions gliales étudiées

Échelle visuelle

Les 54 patients inclus dans l'étude (31 gliomes, 14 métastases, 5 méningiomes, 2 hémangioblastomes, un hémangioendothéliome et un lymphome B diffus à grandes cellules) ont pu bénéficier d'une analyse en aveugle des cartographies de perfusion par deux radiologues, junior et sénior.

La corrélation inter-observateur entre le radiologue junior et le radiologue sénior pour l'évaluation en 3 grades de la néoangiogenèse, grâce au coefficient Kappa de Cohen, était considérée comme « bonne », à 0,71 (IC 95% : 0,57 – 0,85) pour la perfusion ASL, et « modérée », à 0,59 (IC 95% : 0,22 – 0,96) pour la perfusion T2*.

Après relecture en consensus par les radiologues junior et sénior, l'acuité diagnostique de l'évaluation en ASL pour l'analyse en 3 grades de la néoangiogenèse tumorale était de 0,70 et de 0,68 en T2* (**Figure 16**).

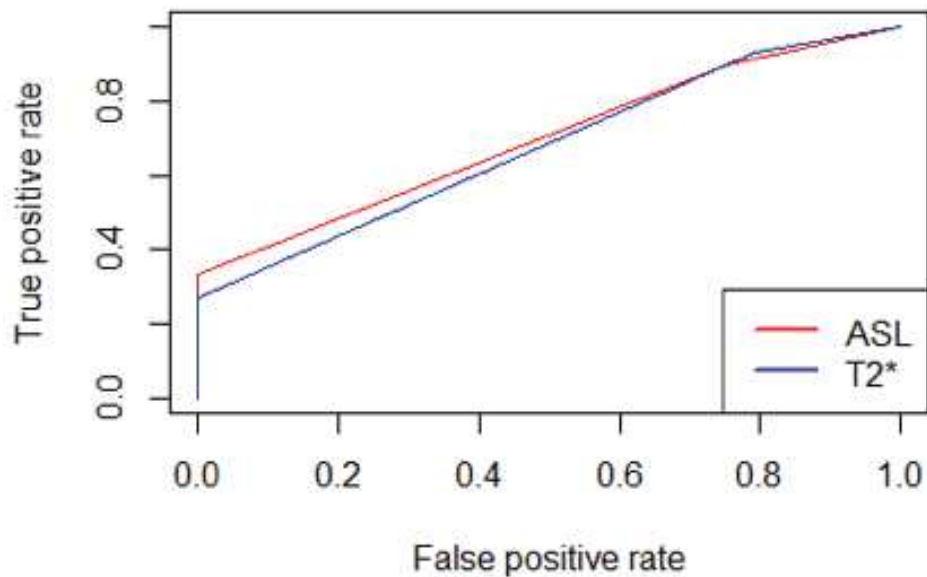


Figure 16 : Courbe ROC pour la prédiction d'une tumeur de haut grade grâce à l'analyse en 3 grades de la néoangiogenèse en perfusion ASL et T2*

Pour un grade 2 de l'échelle visuelle, l'Acc de l'ASL était de 0.61 (IC 95% : 0.47- 0.74) avec une sensibilité à 0.90, une spécificité à 0.25, une VPP à 0.60 et une VPN à 0.66 pour le diagnostic de tumeur gliale de haut grade (glioblastome, lésion anaplasique et xantho-astrocytome anaplasique).

Pour un grade 3 de l'échelle visuelle, l'Acc de l'ASL était de 0.63 (IC 95% : 0.49- 0.75) avec une sensibilité à 0.33, une spécificité à 1, une VPP à 1 et une VPN à 0.55 pour le diagnostic de tumeur gliale de haut grade. Le NIR étant de 0.56 dans ce jeu de données, l'amélioration de la performance diagnostique avait ici une tendance vers la significativité (p-value [Acc > NIR] : 0.17)

Pour un grade 2 de l'échelle visuelle, l'Acc du T2* était de 0.61 (IC 95% : 0.47- 0.74) avec une sensibilité à 0.93, une spécificité à 0.21, une VPP à 0.59 et une VPN à 0.71 pour le diagnostic de tumeur gliale de haut grade.

Pour un grade 3 de l'échelle visuelle, l'Acc du T2* était de 0.59 (IC 95% : 0.45 - 0.72) avec une sensibilité à 0.27, une spécificité à 1, une VPP à 1 et une VPN à 0.52 pour le diagnostic de tumeur gliale de haut grade.

Une néoangiogenèse au sein de l'hypersignal FLAIR (grade 3) était retrouvée par l'une des deux techniques dans 23 lésions tumorales. Il s'agissait uniquement de gliomes de haut grade : 20 glioblastomes et 3 gliomes anaplasiques.

Dans 2 cas de glioblastomes, l'ASL montrait une hyperperfusion dans la zone non rehaussée, qui n'était pas visible sur la carte de perfusion de premier passage, soit un grade 3 en ASL et un grade 2 en T2* (cas illustrés dans les **Figures 17 et 18**). Dans 18 cas de glioblastomes, une néoangiogenèse était présente dans l'hypersignal FLAIR avec les deux techniques (grade 3) ; elle était plus étendue en séquence ASL qu'en T2* dans 8 cas, mais superposable en ASL et en T2* dans 10 cas.

En revanche, dans un seul cas de glioblastome, la perfusion T2* montrait une néoangiogenèse limitée à la prise de contraste (grade 2), mais non visible en ASL (grade 1). (cf. **Annexe 7**)

Les 3 autres glioblastomes restants présentaient une néoangiogenèse limitée à la prise de contraste avec les deux techniques (grade 2).

Le seul cas d'oligodendrogliome anaplasique montrait une néoangiogenèse dans la composante non rehaussée avec les deux techniques (grade 3), mais plus étendue visuellement en ASL (cas illustré sur la **Figure 19**).

La moitié des astrocytomes anaplasiques (2 cas sur 4) présentait également une néoangiogenèse dans la composante non rehaussée avec les deux techniques (grade 3) et plus étendue en ASL qu'en T2*. Un des cas d'astrocytomes anaplasiques présentait une néoangiogenèse importante en ASL, très peu visible en T2*, avec sur l'imagerie morphologique une très discrète prise de contraste au sein de la lésion, l'ensemble témoignant de l'état de transformation en lésion de haut grade de malignité (cas illustré sur la **Figure 20**). L'autre moitié des astrocytomes anaplasiques ne montrait aucune hyperperfusion que ce soit en ASL ou en T2*.

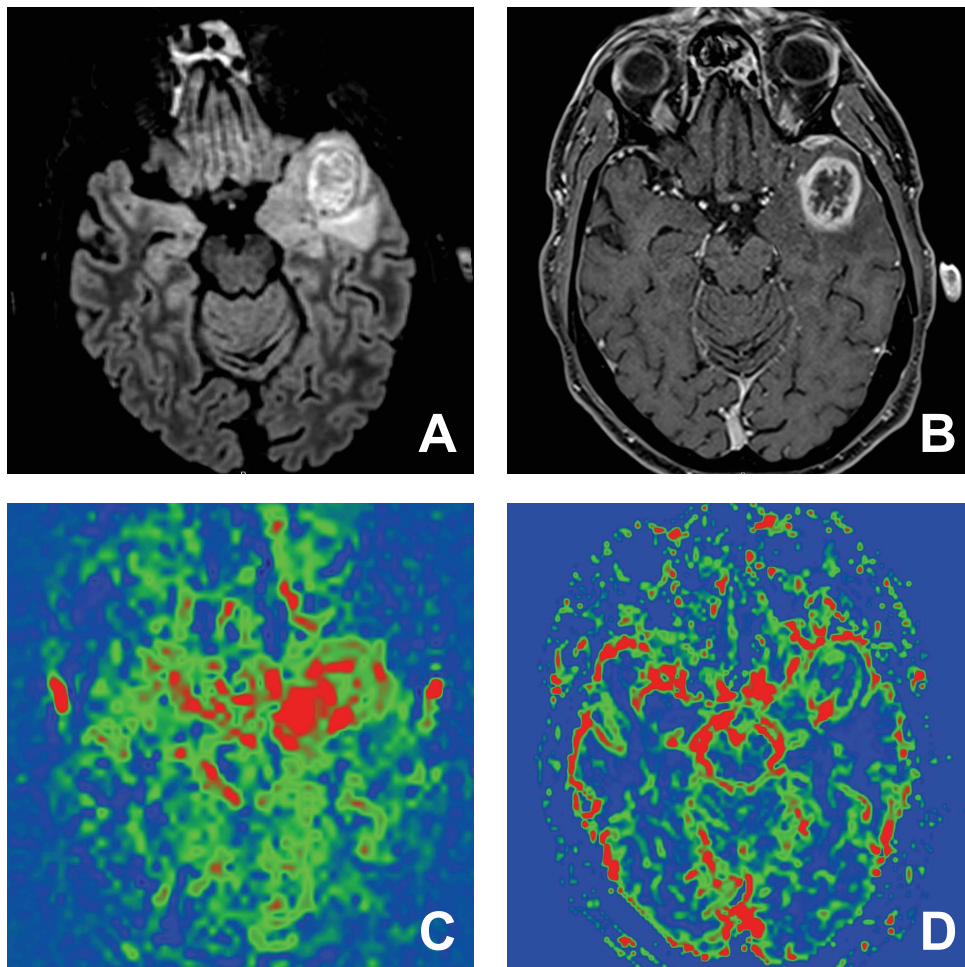


Figure 17 : Exemple de glioblastome chez une patiente de 55 ans qui présente une lésion expansive temporale antérieure gauche avec extension hippocampique visible sur la séquence FLAIR (A) avec une prise de contraste hétérogène et nécrose centrale sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). La néoangiogenèse s'étend au-delà de la prise de contraste sur la carte ASL (C) contrairement à la carte T2* (D), notamment au niveau de l'hippocampe gauche.

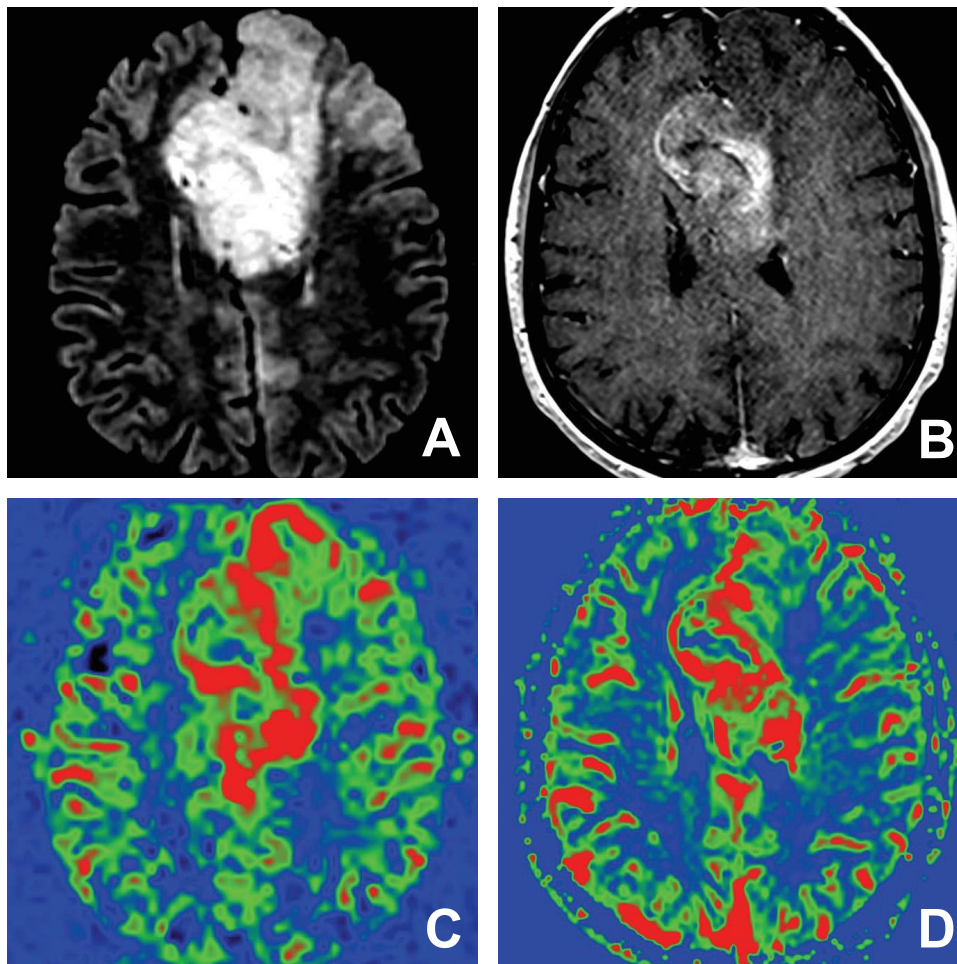


Figure 18 : Autre exemple de glioblastome chez une patiente de 67 ans, qui présente un processus infiltrant fronto-calleux sur la séquence FLAIR (A), avec prise de contraste hétérogène sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). La néoangiogenèse est plus étendue en dehors de la prise de contraste dans la région cortico-sous-corticale frontale gauche sur la carte ASL (C) par rapport à la carte T2* (D).

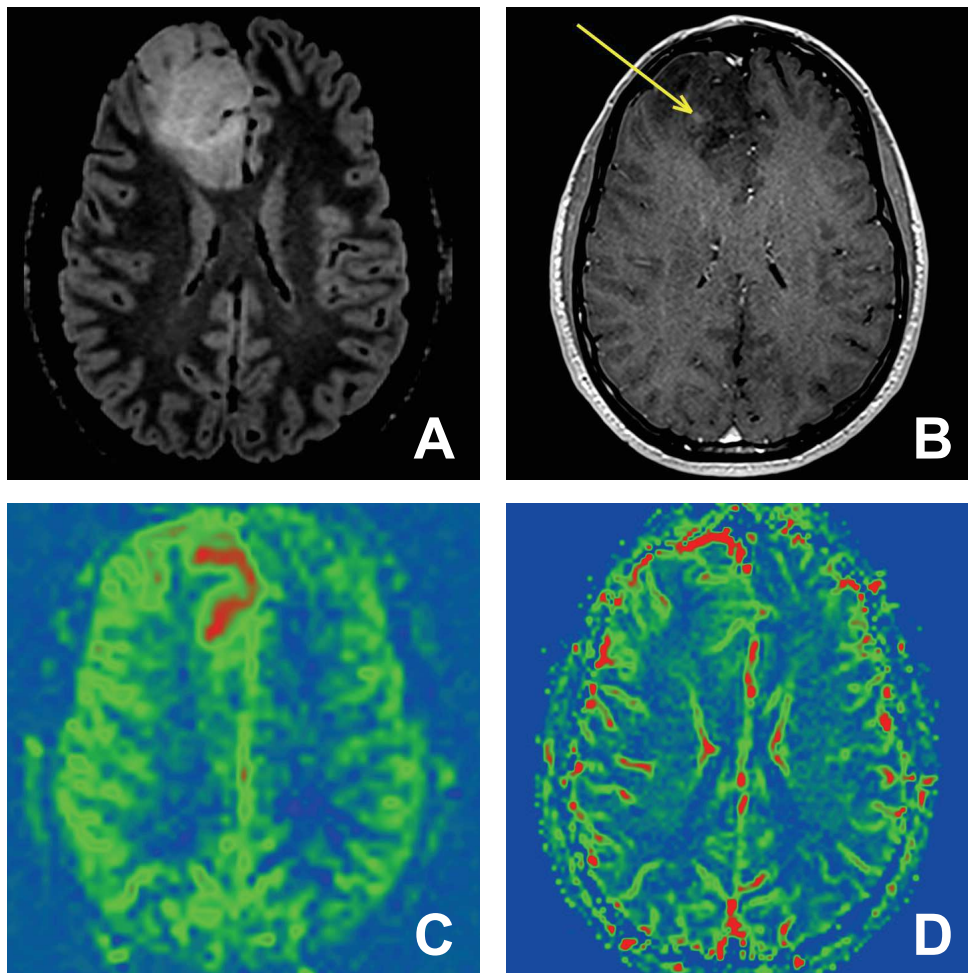


Figure 19 : Exemple d'oligodendrogliome anaplasique frontal droit envahissant le corps calleux chez un homme de 27 ans ayant présenté plusieurs crises généralisées successives. La séquence FLAIR (A) montre le volumineux processus expansif tuméfiant frontal droit, avec prise de contraste nodulaire minime sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). Les séquences de perfusion ASL (C) et T2* (D) montrent une néoangiogenèse, mieux visible sur la séquence ASL.

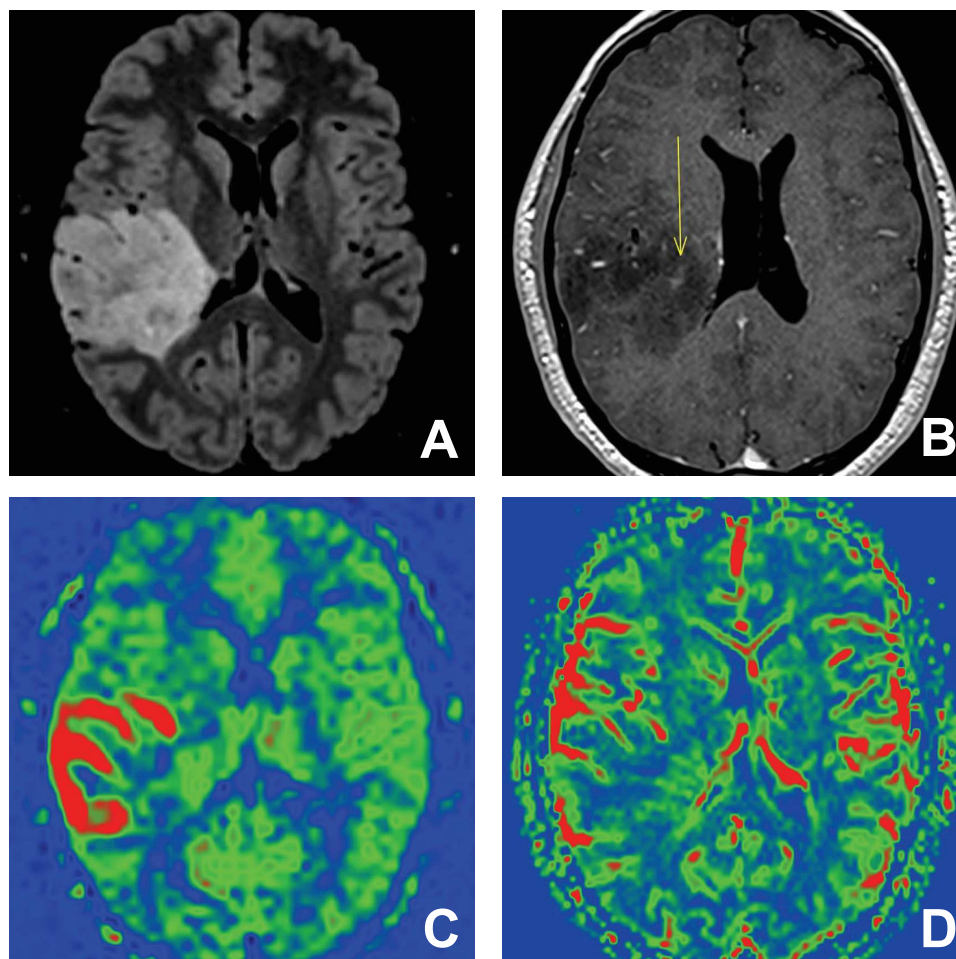


Figure 20 : Exemple d'astrocytome anaplasique chez un patient de 34 ans. La séquence FLAIR (A) montre une lésion temporo-pariétale droite avec de minimes plages de rehaussement sur la séquence T1 après injection de Gadolinium (B). La séquence ASL met en évidence une franche néoangiogenèse au sein de l'hypersignal FLAIR, très peu visible en T2* (D).

La lésion gliale de haut grade indéterminée ne présentait d'hyperperfusion qu'au sein de la prise de contraste. Elle se présentait sous forme d'une volumineuse composante kystique (cas illustré en **Annexe 2**).

Le gliome de bas grade ne montrait pas de néoangiogenèse avec les deux techniques (cas illustré sur la **Figure 8**).

Concernant les 14 métastases, 71% d'entre elles présentaient une néoangiogenèse dans la prise de contraste à la fois en ASL et en perfusion T2*. Deux cas montraient une néoangiogenèse en perfusion T2* mais pas en ASL. Deux cas ne montraient aucune hyperperfusion avec l'une ou l'autre technique. Il n'a pas été mis en évidence de néoangiogenèse dans l'œdème vasogénique entourant les métastases. Un exemple de métastase est présenté en **Annexe 3**.

Les 5 méningiomes montraient une hyperperfusion limitée à la prise de contraste pour les deux méthodes ; de même pour les deux hémangioblastomes (**Annexe 4**).

L'hémangioendothéliome ne montrait aucune néoangiogenèse.

Le lymphome diffus à grandes cellules montrait une hyperperfusion en ASL, non visible sur la carte de perfusion T2* (**Annexe 5**).

Mesures de surfaces

Parmi les 23 patients qui présentaient une néoangiogenèse au sein de la composante non rehaussée (grade 3), 13 cas montraient une discordance visuelle entre l'ASL et la perfusion T2* sur l'étendue de cette néoangiogenèse, validée en consensus par les deux radiologues junior et sénior. Dans tous ces cas, la surface d'hyperperfusion sur la carte ASL était visuellement plus étendue que sur la carte T2*. Il y avait 10 glioblastomes, 2 astrocytomes anaplasiques et 1 oligodendrogliome anaplasique.

La médiane de l'augmentation relative de la surface de néoangiogénèse, mesurée par 3 radiologues, sur la coupe la plus représentative de la lésion, était de 2.04 (min -0.15, max 13.60, IQR 3.73).

Entre ces 3 évaluateurs (2 séniors et un junior), la corrélation inter-observateurs « ICC1 » de cette mesure était modérée à 0.56 (IC 95% : 0.24 - 0.82).

Pour le radiologue Senior 1, la médiane était de 2 (min 0.66, max 6.44, IQR 1.83), pour le radiologue Senior 2 la médiane était de 1.18 (min -0.15, max 11.80, IQR 4) et pour le radiologue Junior, la médiane était de 3.09 (min 0.24, max 13.60, IQR 4.15).

Discussion

A notre connaissance, aucune étude n'a déjà comparé les deux séquences d'IRM de perfusion utilisées en pratique courante, la perfusion de susceptibilité magnétique et l'ASL, pour l'évaluation de l'extension loco-régionale de la néoangiogenèse des tumeurs cérébrales, notamment au sein de l'hypersignal FLAIR entourant la prise de contraste. Toutes deux permettent de localiser cette néoangiogenèse, ce qui aide à caractériser et à grader les tumeurs lors du bilan initial. (44) De plus, différencier la composante tumorale de l'œdème vasogénique en périphérie de la prise de contraste est également un enjeu important de l'IRM pré-thérapeutique, concernant les tumeurs gliales de haut grade. En effet, l'évaluation précise de la néoangiogenèse conditionne la prise en charge thérapeutique, notamment chirurgicale, et par conséquent le pronostic et la survie des patients. Une récente publication de Lasocki (13) souligne l'intérêt de s'intéresser à la composante non rehaussée des glioblastomes pour optimiser la stratégie thérapeutique.

Analyse des résultats

Parmi les 54 patients de l'étude, une néoangiogenèse dans la composante non rehaussée des tumeurs a été visualisée chez 23 d'entre eux, tous atteints de gliomes de haut grade. Pour les 13 lésions (parmi les 23) où une discordance visuelle entre les deux techniques de perfusion a été décelée, la surface de néoangiogenèse était plus étendue sur la carte ASL que sur la carte T2*, confirmée par l'évaluation quantitative. Ce résultat montre l'importance de tenir compte de la séquence de perfusion ASL dans la planification d'une éventuelle chirurgie d'exérèse, visant à limiter au maximum le reliquat tumoral dans le respect des aires fonctionnelles.

De plus, pour l'analyse visuelle de la néoangiogenèse des tumeurs, la performance diagnostique globale était semblable pour les deux techniques (**Figure 16**). Ces informations sont en accord avec la littérature, puisqu'il a été montré que le débit sanguin cérébral évalué en ASL est corrélé de façon significative avec le volume sanguin cérébral communément étudié en perfusion T2*, et que l'ASL est aussi performante que la perfusion de susceptibilité magnétique pour la caractérisation et le grading tumoral. (33,38,44)

Enfin, la comparaison des deux techniques de perfusion pour l'évaluation visuelle de la néoangiogenèse de l'ensemble des tumeurs cérébrales a retrouvé une bonne concordance inter-observateur entre le junior et le sénior pour l'ASL, alors qu'elle était modérée pour la perfusion T2*. Ce résultat a une importance en pratique courante, suggérant que l'analyse de la perfusion des tumeurs cérébrales est plus aisée sur la cartographie ASL que sur la cartographie T2* pour un radiologue ayant une moindre expérience en neuroradiologie diagnostique.

Le gliome de bas grade ne montrait aucune hyperperfusion avec l'une ou l'autre technique, témoignant de l'absence de signe d'évolution vers un haut grade de malignité.

De manière attendue, les métastases, les méningiomes et les hémangioblastomes ne présentaient pas de néoangiogenèse dans l'œdème vasogénique entourant la prise de contraste. (8,10,39) Les méningiomes montraient une hyperperfusion dans la prise de contraste, de même que les hémangioblastomes, avec des résultats similaires pour les deux techniques. (45,46)

Le seul cas de lymphome B à grandes cellules montrait une hyperperfusion au sein de la prise de contraste sur la séquence ASL, non visible sur la séquence de perfusion T2* (**Annexe 5**). Une hyperperfusion des lymphomes sur la séquence ASL a déjà été décrite dans une étude, celle-ci restant cependant inférieure à celle des glioblastomes. (47)

Avantages de l'ASL en pratique courante et perspectives

Comme nous l'avons montré dans cette étude, l'ASL est une séquence déterminante dans le premier bilan IRM de tumeur gliale de haut grade pour préciser l'extension loco-régionale de la néoangiogenèse au sein de l'hypersignal FLAIR. Cette information est nécessaire pour la planification du geste opératoire. Aucune étude n'avait comparé les performances de l'ASL et de la perfusion de susceptibilité magnétique dans cette optique. Une récente étude de Lindner (48) a comparé l'ASL et la perfusion de susceptibilité magnétique en per-opératoire lors de la chirurgie des glioblastomes pour détecter le tissu tumoral résiduel autour de la cavité d'exérèse. Elle présentait un cas de discordance entre l'ASL et la perfusion T2* où l'ASL montrait une hyperperfusion résiduelle en per-opératoire, non visible en perfusion de premier passage. La résection n'avait pas été poursuivie compte tenu de la proximité de structures nobles adjacentes et le suivi à 6 mois avait montré une progression rapide du reliquat tumoral visualisé grâce à l'ASL. En effet, l'ASL est moins sensible aux artéfacts de susceptibilité liés aux larges vaisseaux et aux dépôts d'hémosidérine dans les cavités d'exérèse. (33,40) L'ASL semble donc être une séquence pertinente dans le suivi des gliomes opérés.

Notre étude a également montré que dans 3 lésions gliales anaplasiques sur 5, l'ASL montrait une zone de néoangiogenèse plus franche que la perfusion de susceptibilité magnétique (**Figures 19 et 20**), traduisant l'évolution en haut grade de malignité de la tumeur d'où la nécessité de tenir compte de cette séquence dans l'évaluation tumorale. D'ailleurs, les gliomes anaplasiques sont des tumeurs hétérogènes sur le plan histologique, avec des zones de bas grade et des zones de haut grade. L'apparition d'une prise de contraste au cours du suivi d'un gliome de bas grade traduit uniquement la rupture de barrière mais pas forcément une évolution en haut grade. En effet, les zones de néoangiogenèse ne sont pas systématiquement rehaussées et les zones rehaussées ne reflètent pas les régions au grade

de malignité le plus élevé de la tumeur. Cette information est intéressante pour la planification d'une biopsie chirurgicale, qui doit donc être ciblée au sein d'une zone de néoangiogenèse représentative de la lésion de haut grade, afin d'éviter des erreurs d'échantillonnage et de grading tumoral. (42,44,49)

L'ASL présente donc des avantages par rapport à la perfusion de susceptibilité magnétique pour la détection de la néoangiogenèse, à la fois pour la planification d'une biopsie ou d'une exérèse chirurgicale, mais aussi pour le suivi des gliomes de bas grade et des gliomes opérés.

De plus, il s'agit d'une séquence non invasive, sans injection de produit de contraste, qui peut être répétée au cours du même examen ou dans le temps. Sa durée d'acquisition approximative est de 3 minutes. Elle présente donc un avantage pour les patients allergiques au produit de contraste, pour les patients insuffisants rénaux, ou en cas de voie d'abord veineuse insuffisante. Elle est d'ailleurs adaptée à la population pédiatrique, chez qui elle permet également de grader les tumeurs cérébrales comme la perfusion de susceptibilité magnétique. (50)

Concernant la qualité des images, l'acquisition de l'ASL en 3D permet d'augmenter le rapport signal sur bruit et de diminuer les artéfacts au niveau des régions temporales, de la base du crâne et des interfaces avec l'air, par rapport aux séquences ASL en 2D. (44,51,52)

Limites de l'étude

Une des limites majeures de cette étude est son caractère monocentrique avec un biais de sélection des patients. En effet, il n'y avait aucun cas de gliome de grade I de l'OMS et il n'y avait qu'une seule lésion gliale de grade II. En pratique, les gliomes de bas grade sont souvent découverts au cours du bilan de crises d'épilepsie. Ils sont souvent surveillés dans un premier temps, d'autant plus qu'ils surviennent chez de jeunes adultes, sans biopsie ou chirurgie première. (53) Dans cette étude, les patients adressés pour le suivi de tumeur étaient exclus, de même que ceux qui ne disposaient pas d'analyse anatomopathologique.

Par ailleurs, le nombre insuffisant de patients étudiés peut expliquer l'absence de significativité quant à l'augmentation de la performance diagnostique de l'ASL pour la détection de la néoangiogenèse au sein de la composante non rehaussée des tumeurs gliales de haut grade.

Beaucoup de patients ont été exclus en raison des artefacts limitant l'interprétation et la comparaison des séquences. Les artefacts de mouvements étaient fréquents chez ces patients souvent hospitalisés et parfois agités. De plus, la séquence ASL très sensible aux mouvements (41). Un exemple d'artefact de mouvement est présenté en **Annexe 6**.

Chez les patients atteints de tumeur cérébrale, l'épilepsie peut être un facteur limitant de l'interprétation. Pourtant elle est fréquente et concerne 30 à 50% de cette population. (54) La crise d'épilepsie donne une hyperperfusion corticale en sachant que le signal ASL est de base plus élevé dans la substance grise que dans la substance blanche, ce qui peut limiter la détection d'une hyperperfusion en lien avec une lésion tumorale. (27)

Une autre limite notable de l'ASL est l'artéfact de temps de transit qui en cas de temps d'inversion trop court peut donner des images vasculaires juxta-corticales en hypersignal linéaire à ne pas confondre avec une hyperperfusion corticale.

Les phénomènes de shunts décrits dans le cas de la néoangiogenèse intense des glioblastomes diminuent le temps de transit des protons marqués et induisent une augmentation du signal ASL. (39) Ils sont responsables d'une sur-estimation du débit sanguin cérébral mais aident dans ce cas à la détection spatiale de la néoangiogenèse.

A l'inverse, des artéfacts peuvent aussi être visibles en cas d'augmentation du temps de transit notamment dans un contexte de sténose carotidienne, ou d'insuffisance cardiaque. Ces derniers paramètres n'ont pas été recherchés et n'ont pas fait l'objet des critères d'exclusion de l'étude. D'ailleurs, un seul cas de glioblastome ne montrait pas d'hyperperfusion en ASL alors qu'elle était visible en regard de la zone rehaussée sur la séquence T2*. La cartographie du temps de transit mettait en évidence une augmentation du temps de transit dans le territoire sylvien gauche, en aval d'une sténose athéromateuse du siphon carotidien gauche, pouvant expliquer la discordance entre les deux séquences de perfusion, en sachant que l'ASL est plus sensible à cet artéfact de temps de transit (34). Ce cas est présenté en **Annexe 7**. Le risque de biais pouvait exister également si la tête du patient était inclinée au cours de l'examen, avec un marquage asymétrique au niveau des vaisseaux du cou, et un temps de transit inégal vers les deux hémisphères cérébraux. (44)

De plus, la néoangiogenèse n'était pas visible dans la composante non rehaussée de toutes les tumeurs gliales de haut grade. Pour l'ASL, le manque de détection de l'hyperperfusion dans l'hypersignal FLAIR pourrait être dû à l'augmentation du temps de transit au sein de la substance blanche profonde. (55) En effet, le signal ASL est plus faible dans la substance blanche par rapport à la substance grise, ce qui limite la détection des lésions tumorales à faible débit. (27) De plus, la sous-estimation du débit sanguin cérébral tumoral en ASL pourrait

être due à l'augmentation du temps de transit liée à la tortuosité des vaisseaux de néoangiogenèse. (55) Pourtant, le taux de cellules tumorales viables est plus important dans la composante non rehaussée qu'au sein de la zone rehaussée et de la nécrose. (12) Concernant la perfusion de susceptibilité magnétique, le manque de détection de l'hyperperfusion peut s'expliquer par les artéfacts générés par les dépôts hématiques fréquemment rencontrés dans les gliomes de haut grade, notamment les glioblastomes. De plus, le volume sanguin cérébral de la zone tumorale peut être sous-estimé à cause des fuites de produit de contraste induites par la rupture de barrière. (25,27) D'ailleurs, l'ASL est une séquence qui permet de quantifier le débit sanguin cérébral, car elle est moins affectée par les phénomènes de fuite au niveau de la BHE, mais elle ne permet pas d'étudier la perméabilité vasculaire. (44)

Des séquences d'ASL avec multi-TI (Temps d'Inversion) se développent pour palier à l'artéfact de temps de transit mais leur temps d'acquisition est long, limitant leur utilisation en pratique courante. (33)

Conclusion

Cette étude a permis de comparer l'ASL et la perfusion de susceptibilité magnétique pour évaluer l'extension loco-régionale de la néoangiogenèse des tumeurs cérébrales lors de l'IRM pré-thérapeutique. Pour les 23 gliomes de haut grade qui présentaient une néoangiogenèse dans leur composante non rehaussée, elle a montré pour 13 cas une discordance entre les deux techniques, avec une surface de néoangiogenèse plus étendue sur la cartographie de perfusion ASL. De plus, la corcordance inter-observateur était meilleure en ASL qu'en perfusion T2*, traduisant une lecture de la carte de perfusion plus aisée et moins dépendante du niveau d'expérience du radiologue. Ces résultats sont à prendre en compte pour la planification du traitement chirurgical, puisque l'exérèse optimale a un impact notable sur l'évolution et la survie des patients atteints de gliome de haut grade, de même que pour cibler la biopsie chirurgicale. Notre étude soulève donc l'intérêt d'intégrer de manière systématique la séquence d'ASL lors de la première exploration IRM des tumeurs cérébrales. Les avancées dans l'amélioration de la séquence, ainsi que son caractère non invasif et reproductible, permettent également d'envisager son rôle déterminant dans le suivi des gliomes de bas grade et des gliomes opérés. De futures études permettront de conforter nos résultats.

Bibliographie

1. Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* déc 2003;29(6):533-40.
2. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Autres cancers - Tumeurs cérébrales - Maladie - L'épidémiologie [Internet]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-types-de-cancers/tumeurs-cerebrales/maladie/l-epidemiologie.html/>
3. J-L Dietemann. Tumeurs cranio-encéphaliques : tumeurs intra-axiales. In: *Neuro-imagerie diagnostique*. 2ème édition. Elsevier Masson; 2012.
4. Brouland DJP. Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes : quels changements ? *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017;5.
5. Johnson DR, Guerin JB, Giannini C, Morris JM, Eckel LJ, Kaufmann TJ. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*. nov 2017;37(7):2164-80.
6. Nyberg E, Honce J, Kleinschmidt-DeMasters BK, Shukri B, Kreidler S, Nagae L. Arterial spin labeling: Pathologically proven superiority over conventional MRI for detection of high-grade glioma progression after treatment. *Neuroradiol J.* oct 2016;29(5):377-83.
7. Leon SP, Folkerth RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer*. 15 janv 1996;77(2):362-72.
8. Lin L, Xue Y, Duan Q, Sun B, Lin H, Huang X, et al. The role of cerebral blood flow gradient in peritumoral edema for differentiation of glioblastomas from solitary metastatic lesions. *Oncotarget*. 18 oct 2016;7(42):69051-9.
9. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C. Gliomes de bas grade : les enjeux de l'imagerie. *J Radiol Diagn Interv.* oct 2014;95(10):946-52.
10. Sunwoo L, Yun TJ, You S-H, Yoo R-E, Kang KM, Choi SH, et al. Differentiation of Glioblastoma from Brain Metastasis: Qualitative and Quantitative Analysis Using Arterial Spin Labeling MR Imaging. *PloS One*. 2016;11(11):e0166662.
11. Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, Vazquez-Ramos C, Mahato D, Tavanaiepour D, et al. Advances in Brain Tumor Surgery for Glioblastoma in Adults. *Brain Sci*. 20 déc 2017;7(12):166.
12. Eidel O, Burth S, Neumann J-O, Kieslich PJ, Sahm F, Jungk C, et al. Tumor Infiltration in Enhancing and Non-Enhancing Parts of Glioblastoma: A Correlation with Histopathology. Kleinschnitz C, éditeur. *PLOS ONE*. 19 janv 2017;12(1):e0169292.
13. Lasocki A, Gaillard F. Non-Contrast-Enhancing Tumor: A New Frontier in Glioblastoma Research. *Am J Neuroradiol*. 4 avr 2019;ajnr;ajnr.A6025v1.
14. Kotrotsou A, Elakkad A, Sun J, Thomas GA, Yang D, Abrol S, et al. Multi-center study finds postoperative residual non-enhancing component of glioblastoma as a new determinant of patient outcome. *J Neurooncol*. août 2018;139(1):125-33.
15. Hart MG, Metcalfe SE, Grant R, Grant GR, Solyom EF, Grosset DG. Biopsy versus resection for high grade glioma. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24 avr 2000 [cité 4 mai 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002034>
16. Guo L, Wang G, Feng Y, Yu T, Guo Y, Bai X, et al. Diffusion and perfusion weighted magnetic resonance imaging for tumor volume definition in radiotherapy of brain tumors. *Radiat Oncol*. déc 2016;11(1):123.
17. Le Bas JF, Grand S, Krainik A, Lefournier V, Tropres I, Rémy C. IRM de perfusion des

tumeurs cérébrales. *J Radiol.* juin 2006;87(6):807-21.

18. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Litt A, Glass J, Gruber ML, et al. Dynamic contrast-enhanced T2-weighted MR imaging of recurrent malignant gliomas treated with thalidomide and carboplatin. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2000;21(5):881-90.

19. Fuss M, Wenz F, Scholdei R, Essig M, Debus J, Knopp MV, et al. Radiation-induced regional cerebral blood volume (rCBV) changes in normal brain and low-grade astrocytomas: quantification and time and dose-dependent occurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 août 2000;48(1):53-8.

20. Weber M-A, Thilmann C, Lichy MP, Günther M, Delorme S, Zuna I, et al. Assessment of irradiated brain metastases by means of arterial spin-labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI: initial results. *Invest Radiol.* mai 2004;39(5):277-87.

21. Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, Gasparetto EL, Sorensen AG. Pseudoprogression and Pseudoresponse: Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioma. *Am J Neuroradiol.* déc 2011;32(11):1978-85.

22. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology.* avr 2008;247(1):170-8.

23. Beiko J, Suki D, Hess KR, Fox BD, Cheung V, Cabral M, et al. IDH1 mutant malignant astrocytomas are more amenable to surgical resection and have a survival benefit associated with maximal surgical resection. *Neuro-Oncol.* janv 2014;16(1):81-91.

24. Muto M, Frauenfelder G, Senese R, Zeccolini F, Schena E, Giurazza F, et al. Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in differential diagnosis between radionecrosis and neoangiogenesis in cerebral metastases using rCBV, rCBF and K2. *Radiol Med (Torino).* juill 2018;123(7):545-52.

25. Griffith B, Jain R. Perfusion imaging in neuro-oncology: basic techniques and clinical applications. *Radiol Clin North Am.* mai 2015;53(3):497-511.

26. Speck O, Chang L, DeSilva NM, Ernst T. Perfusion MRI of the human brain with dynamic susceptibility contrast: gradient-echo versus spin-echo techniques. *J Magn Reson Imaging JMRI.* sept 2000;12(3):381-7.

27. Armitage PA, Skipper N, Connolly DJA, Griffiths PD. A qualitative comparison of arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast MRI in 52 children with a range of neurological conditions. *Br J Radiol.* janv 2017;90(1069):20160495.

28. Ferré J-C, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit J-Y. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: Techniques and clinical use. *Diagn Interv Imaging.* déc 2013;94(12):1211-23.

29. Bokkers RPH, van Osch MJP, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WPTM, Hendrikse J. Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Impairment of Cerebral Autoregulation Measured at the Brain Tissue Level with Arterial Spin-labeling MR Imaging. *Radiology.* juill 2010;256(1):201-8.

30. Siewert B, Schlaug G, Edelman RR, Warach S. Comparison of EPSTAR and T sub 2 *-weighted gadolinium-enhanced perfusion imaging in patients with acute cerebral ischemia. *Neurology.* 1 mars 1997;48(3):673-9.

31. Wang DJJ, Alger JR, Qiao JX, Hao Q, Hou S, Fiaz R, et al. The Value of Arterial Spin-Labeled Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: Comparison With Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MRI. *Stroke.* avr 2012;43(4):1018-24.

32. Zaharchuk G, El Mogy IS, Fischbein NJ, Albers GW. Comparison of Arterial Spin Labeling and Bolus Perfusion-Weighted Imaging for Detecting Mismatch in Acute Stroke. *Stroke.* juill 2012;43(7):1843-8.

33. Haller S, Zaharchuk G, Thomas DL, Lovblad K-O, Barkhof F, Golay X. Arterial Spin

Labeling Perfusion of the Brain: Emerging Clinical Applications. *Radiology*. nov 2016;281(2):337-56.

34. Zaharchuk G, Do HM, Marks MP, Rosenberg J, Moseley ME, Steinberg GK. Arterial Spin-Labeling MRI Can Identify the Presence and Intensity of Collateral Perfusion in Patients With Moyamoya Disease. *Stroke*. sept 2011;42(9):2485-91.

35. Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI. *Neurology*. 10 oct 2006;67(7):1215-20.

36. Raoult H, Gauvrit J-Y, Petr J, Bannier E, Le Rumeur E, Barillot C, et al. Innovations en IRM fonctionnelle cérébrale : marquage de spins artériels et diffusion. *J Radiol*. oct 2011;92(10):878-88.

37. Raoult H, Petr J, Bannier E, Stamm A, Gauvrit J-Y, Barillot C, et al. Arterial spin labeling for motor activation mapping at 3T with a 32-channel coil: reproducibility and spatial accuracy in comparison with BOLD fMRI. *NeuroImage*. 1 sept 2011;58(1):157-67.

38. Cebeci H, Aydin O, Ozturk-Isik E, Gumus C, Inecikli F, Bekar A, et al. Assessment of perfusion in glial tumors with arterial spin labeling; comparison with dynamic susceptibility contrast method. *Eur J Radiol*. oct 2014;83(10):1914-9.

39. Ganbold M, Harada M, Khashbat D, Abe T, Kageji T, Nagahiro S. Differences In High-Intensity Signal Volume Between Arterial Spin Labeling And Contrast-Enhanced T1-Weighted Imaging May Be Useful For Differentiating Glioblastoma From Brain Metastasis. *J Med Investig JMI*. 2017;64(1.2):58-63.

40. Zaharchuk G, Bammer R, Straka M, Shankaranarayan A, Alsop DC, Fischbein NJ, et al. Arterial spin-label imaging in patients with normal bolus perfusion-weighted MR imaging findings: pilot identification of the borderzone sign. *Radiology*. sept 2009;252(3):797-807.

41. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol*. août 2008;29(7):1228-34.

42. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, Achten E, Golay X, Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology*. déc 2015;57(12):1181-202.

43. Khashbat Md D, Abe Md T, Ganbold Md M, Iwamoto Md S, Uyama Md N, Irahara Md S, et al. Correlation of 3D Arterial Spin Labeling and Multi-Parametric Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in Brain Tumors. *J Med Investig JMI*. 2016;63(3-4):175-81.

44. Ma H, Wang Z, Xu K, Shao Z, Yang C, Xu P, et al. Three-dimensional arterial spin labeling imaging and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging value in diagnosing glioma grade prior to surgery. *Exp Ther Med*. juin 2017;13(6):2691-8.

45. Kimura H, Takeuchi H, Koshimoto Y, Arishima H, Uematsu H, Kawamura Y, et al. Perfusion imaging of meningioma by using continuous arterial spin-labeling: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR images and histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol*. janv 2006;27(1):85-93.

46. Kang KM, Sohn C-H, You S-H, Nam JG, Choi SH, Yun TJ, et al. Added Value of Arterial Spin-Labeling MR Imaging for the Differentiation of Cerebellar Hemangioblastoma from Metastasis. *Am J Neuroradiol*. nov 2017;38(11):2052-8.

47. You S-H, Yun TJ, Choi HJ, Yoo R-E, Kang KM, Choi SH, et al. Differentiation between primary CNS lymphoma and glioblastoma: qualitative and quantitative analysis using arterial spin labeling MR imaging. *Eur Radiol*. sept 2018;28(9):3801-10.

48. Lindner T, Ahmeti H, Juhasz J, Helle M, Jansen O, Synowitz M, et al. A comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility perfusion imaging for resection control in glioblastoma surgery. *Oncotarget*. 6 avr 2018;9(26):18570-7.

49. Grimm SA, Chamberlain MC. Anaplastic astrocytoma. *CNS Oncol*. juill

2016;5(3):145-57.

50. Morana G, Tortora D, Staglianò S, Nozza P, Mascelli S, Severino M, et al. Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *Neuroradiology*. avr 2018;60(4):437-46.

51. Jiang J, Zhao L, Zhang Y, Zhang S, Yao Y, Qin Y, et al. Comparative analysis of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion measurements of brain tumors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):2790-9.

52. Fu J, Li L, Wang X, Zhang M, Zhang Y, Li Z. Clinical utility of arterial spin labeling for preoperative grading of glioma. *Biosci Rep*. 31 août 2018;38(4):BSR20180507.

53. Baron M-H, Bauchet L, Bernier V, Capelle L, Fontaine D, Gatignol P, et al. Gliomes de grade II. *EMC - Neurol*. janv 2008;5(3):1-17.

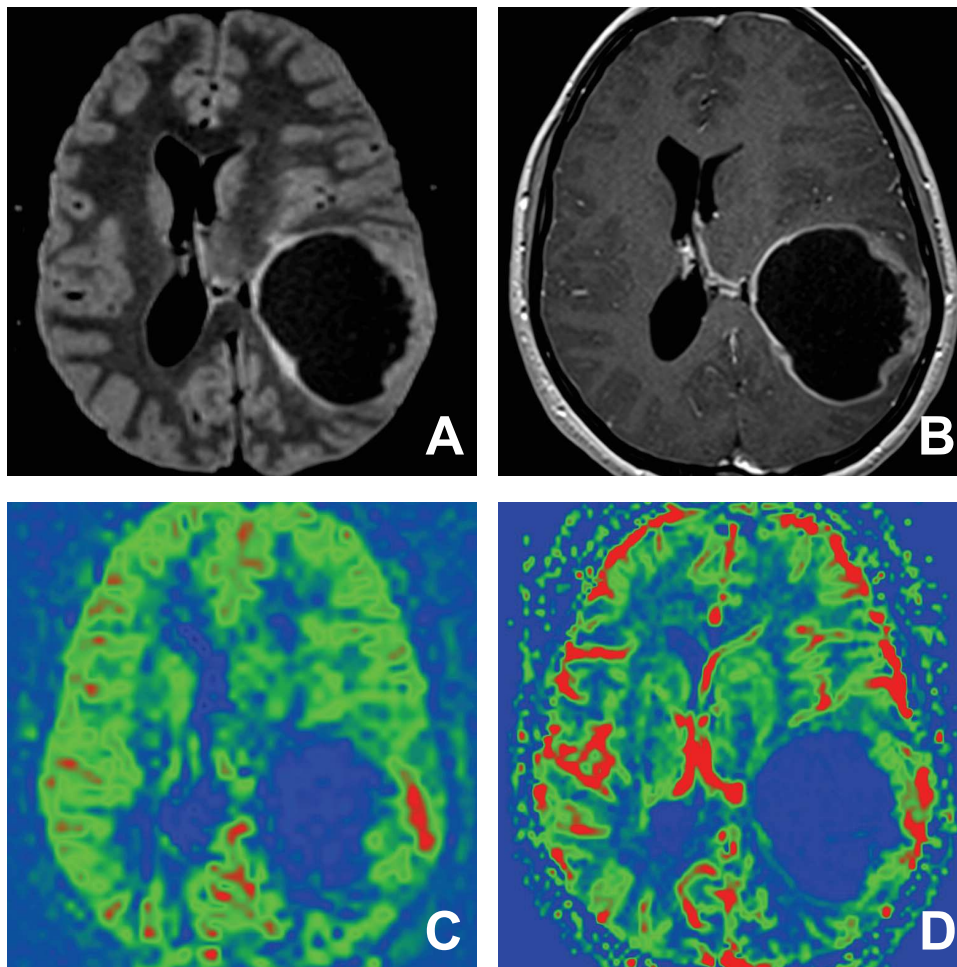
54. Dupont S. Épilepsie et tumeurs cérébrales. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2008;164(6-7):517-22.

55. van Osch MJP, Teeuwisse WM, van Walderveen MAA, Hendrikse J, Kies DA, van Buchem MA. Can arterial spin labeling detect white matter perfusion signal? *Magn Reson Med*. juill 2009;62(1):165-73.

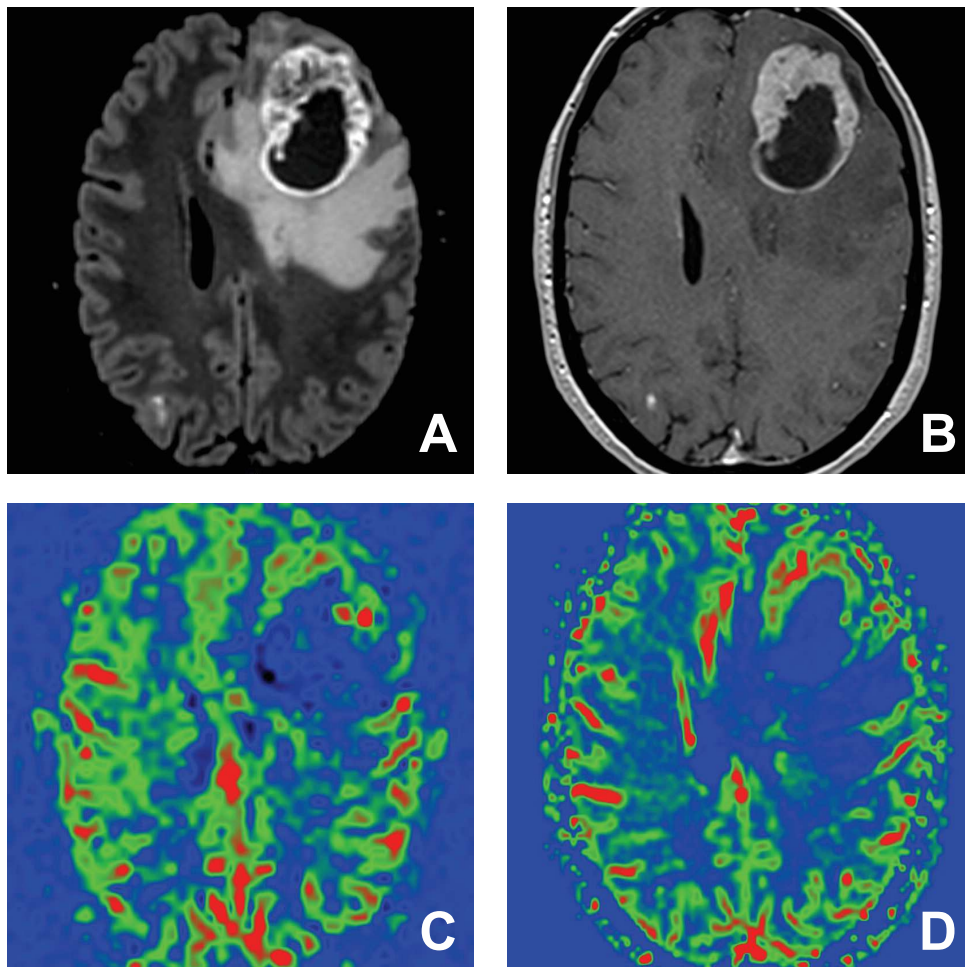
Annexes

Grades	Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogiales
II	Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté Astrocytome gémistocytaire, <i>IDH</i> -muté
II	<i>Astrocytome diffus, IDH-non muté</i>
II	Astrocytome diffus, NOS
III	Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté
III	<i>Astrocytome anaplasique, IDH-non muté</i>
III	Astrocytome anaplasique, NOS
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome <i>Glioblastome épithélioïde</i>
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -muté
IV	Glioblastome, NOS
IV	Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27M-muté
II	Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q
II	Oligodendrogliome, NOS
III	Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q
III	<i>Oligodendrogliome anaplasique, NOS</i>
II	<i>Oligoastrocytome, NOS</i>
III	<i>Oligoastrocytome anaplasique, NOS</i>
	Autres tumeurs astrocytaires
I	Astrocytome pilocytaire Astrocytome pilomyxoïde
I	Astrocytome subépendymaire à cellules géantes
II	Xanthoastrocytome pléomorphe
III	Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique
	Tumeurs épendymaires
I	Subépendymome
I	Ependymome myxopapillaire
I	Ependymome Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tanacytique
II ou III	Ependymome, <i>RELA</i> fusion-positif
III	Ependymome anaplasique
	Autres gliomes
II	Gliome chordoïde du 3 ^e ventricule
I	Gliome angiocentrique
-	Astroblastome

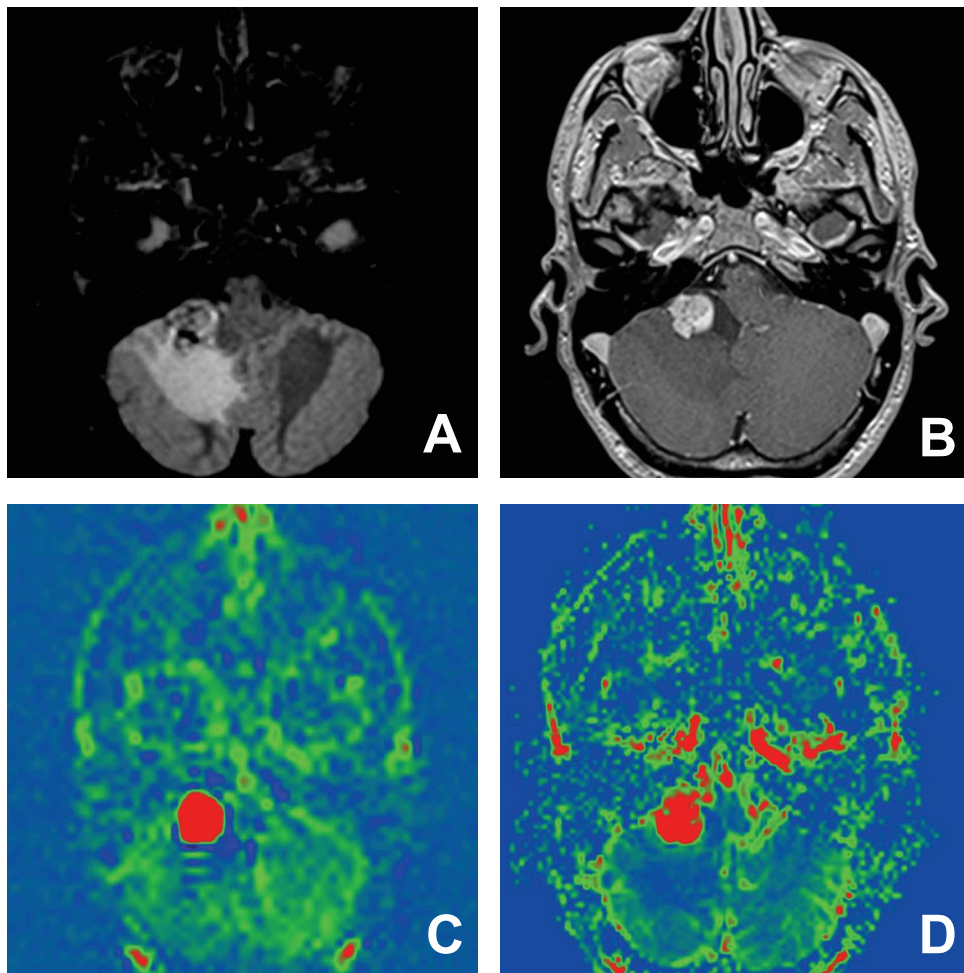
Annexe 1 : Nouvelle classification OMS 2016 des tumeurs gliales (4)



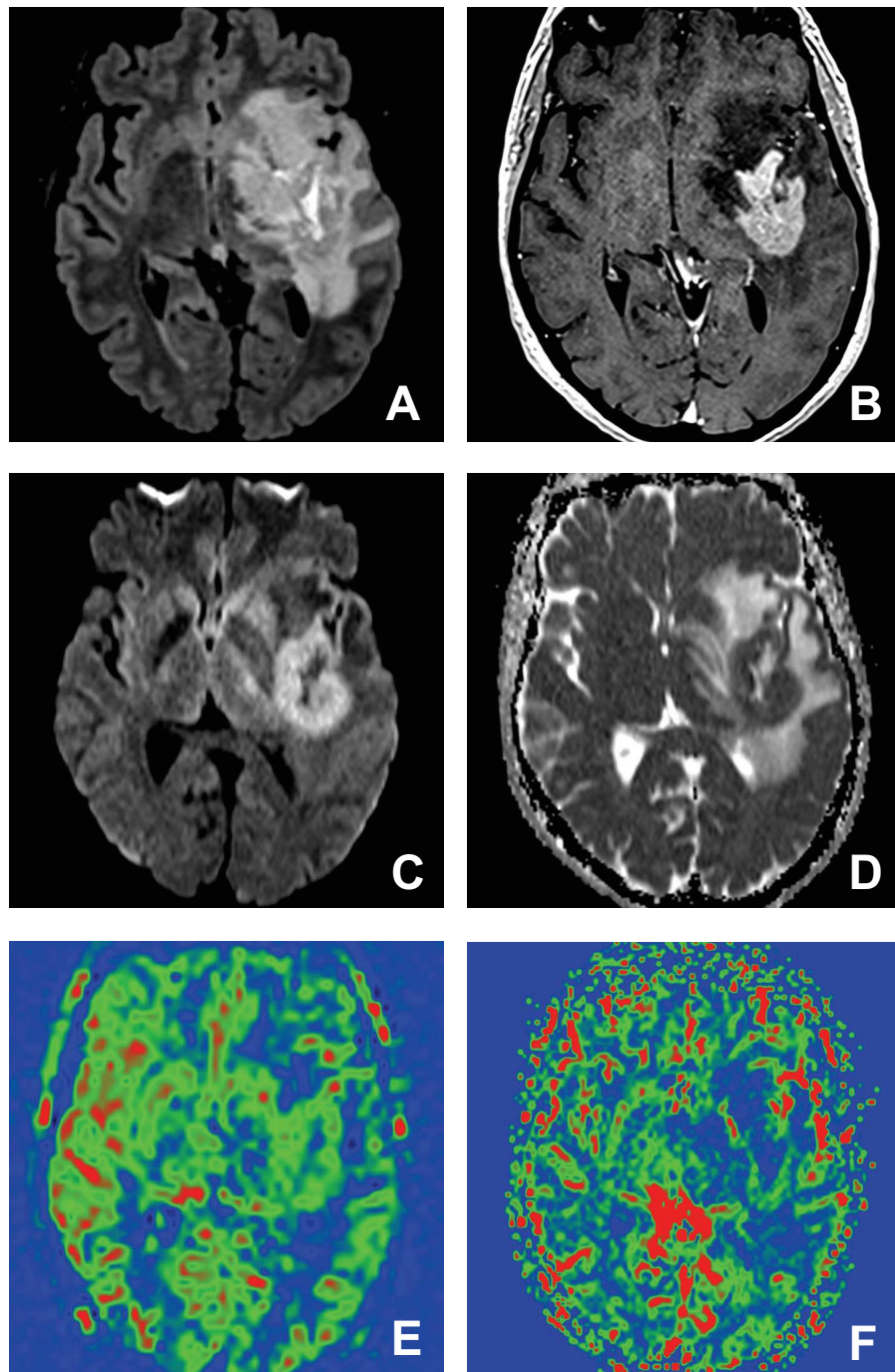
Annexe 2 : Patiente de 17 ans qui présente une lésion gliale de haut grade indéterminé par l'anatomopathologie (compatible avec un xantho-astrocytome pléomorphe anaplasique ou un glioblastome), découverte sur des signes d'hypertension intracrânienne avec céphalées, vomissements matinaux et diplopie binoculaire. La séquence FLAIR (A) montre une volumineuse lésion kystique temporo-pariétale gauche, avec une portion tissulaire rehaussée sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). La néoangiogenèse est visible en regard de la portion tissulaire rehaussée pour l'ASL (C) et la perfusion de susceptibilité magnétique (D).



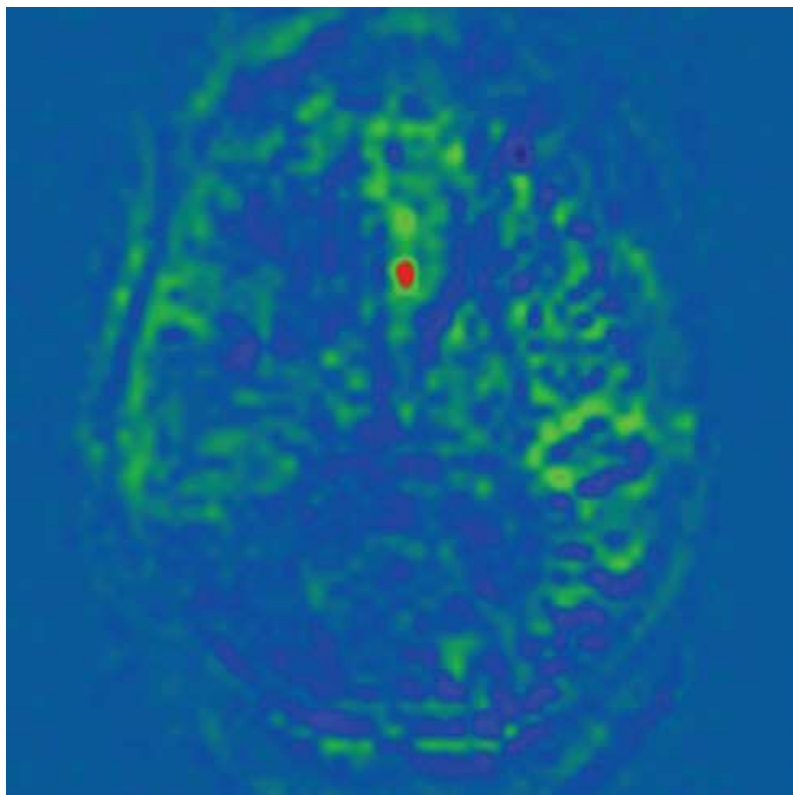
Annexe 3 : Exemple de métastase de cancer du sein chez une patiente de 56 ans. La lésion frontale gauche présente une composante charnue rehaussée sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B) et une composante nécrotique centrale. Il existe un œdème péri-lésionnel important en hypersignal FLAIR (A) avec effet de masse sur la ligne médiane et engagement sous-falcoriel. Les séquences de perfusion ASL (C) et T2* (D) montrent une néoangiogenèse en regard de la portion charnue rehaussée, non étendue à l'hypersignal FLAIR périphérique. A noter la présence d'une seconde localisation secondaire de petite taille pariétale droite.



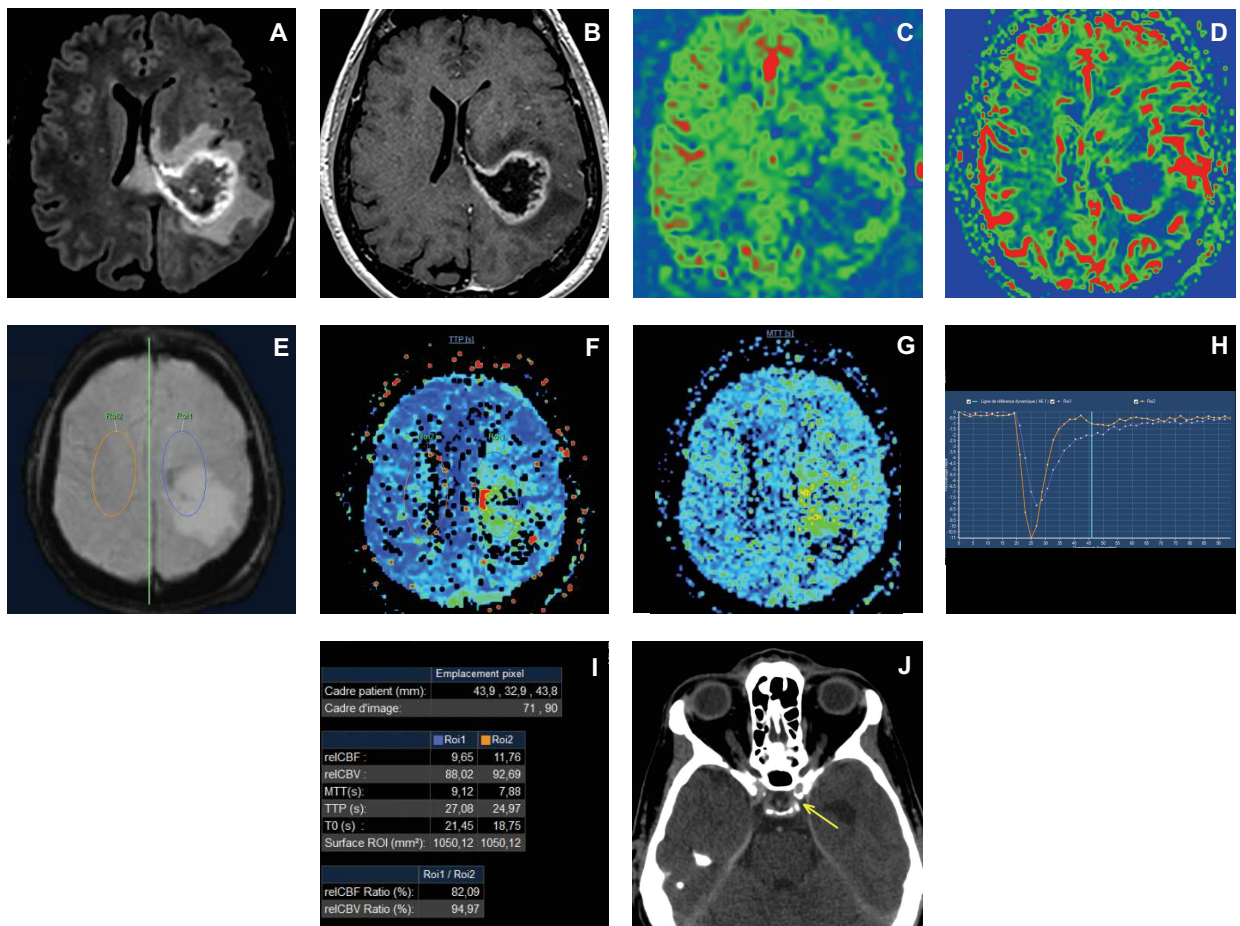
Annexe 4 : Exemple d'hémangioblastome chez un patient de 23 ans, sans antécédent notable. La séquence FLAIR (A) montre une lésion mixte avec une portion kystique et une portion charnue rehaussée sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). La portion tissulaire est siège d'une néoangiogenèse marquée limitée à la prise de contraste sur les cartes de perfusion ASL (C) et T2* (D).



Annexe 5 : Exemple de lymphome B diffus à grandes cellules chez une patiente de 59 ans. La lésion se présente sous la forme d'une masse expansive temporo-insulaire gauche en hypersignal FLAIR (A), avec prise de contraste centrale sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). Il existe une restriction de la diffusion au niveau de la prise de contraste en hypersignal de diffusion (C) et chute de l'ADC (D). La carte de perfusion ASL (E) montre une hyperperfusion en regard de la prise de contraste non visible sur la carte de perfusion T2* (F).



Annexe 6 : Exemple d'artéfact de mouvement sur la séquence de perfusion ASL se présentant sous forme d'images circulaires périphériques.



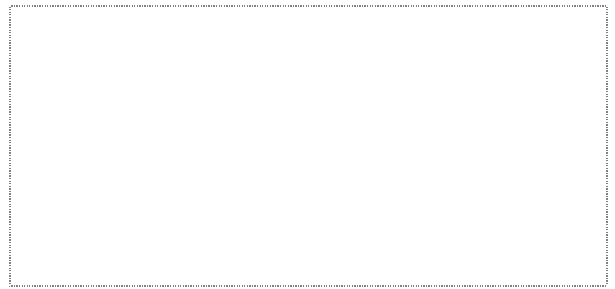
Annexe 7 : Exemple de glioblastome chez une patiente de 70 ans. L'IRM montre une lésion fronto-temporale gauche fistulisée à la corne postérieure du ventricule latéral gauche. Il existe une extension tumorale au corps calleux sur la séquence FLAIR (A), et une prise de contraste hétérogène avec nécrose centrale sur la séquence T1 après injection de gadolinium (B). La séquence ASL (C) ne montre pas d'hyperperfusion tumorale tandis que la séquence T2* (D) montre une néoangiogenèse limitée à la prise de contraste. Des régions d'intérêt ont été placées dans la substance blanche profonde pour comparer les territoires sylvians droit et gauche en perfusion de premier passage (E). La carte du temps du pic (F), c'est-à-dire le temps jusqu'à décroissance maximale de la courbe de perfusion de premier passage, met en évidence une augmentation du TTP dans le territoire sylvien gauche, de même qu'il existe un allongement du temps de transit moyen MTT (G) dans le même territoire. Les courbes de perfusion de chaque région d'intérêt sont présentées sur l'image H et les valeurs numériques dans le tableau (I). Le scanner injecté (J) montrait une sténose athéromateuse du siphon carotidien gauche, pouvant expliquer l'augmentation du temps de transit moyen dans le territoire d'aval.

Vu, le Président du Jury,



Professeur Hubert DESAL

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Jesus AGUILAR-GARCIA

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : MOVASSAGHI

PRENOM : Roshanack

COMPARAISON DE LA PERFUSION PAR ARTERIAL SPIN LABELING (ASL) ET DE LA PERFUSION DE SUSCEPTIBILITE MAGNETIQUE DANS L'EVALUATION DE LA NEOANGIOGENESE AU SEIN DE LA COMPOSANTE NON REHAUSSEE DES TUMEURS ENCEPHALIQUES

RESUME

Objectifs : L'évaluation de l'extension tumorale est une étape déterminante dans la prise en charge des lésions gliales infiltrantes. L'objectif de cette étude était de comparer la perfusion ASL et la perfusion de susceptibilité magnétique dans l'étude de la néoangiogenèse en particulier au sein de la composante tumorale non rehaussée.

Matériel et méthodes : Cette étude monocentrique et prospective a inclus, entre Octobre 2017 et Avril 2019, 101 patients pour le bilan initial en IRM d'une tumeur encéphalique primitive ou secondaire. La comparaison des deux séquences de perfusion a été réalisée de manière qualitative par deux examinateurs à l'aide d'une échelle visuelle allant de 1 à 3 (1=pas de néoangiogenèse ; 2=néoangiogenèse limitée à la prise de contraste ; 3=néoangiogenèse étendue à l'hypersignal FLAIR), puis de manière quantitative par mesure de la surface de néoangiogenèse par trois examinateurs.

Résultats : 54 patients ont bénéficié d'une évaluation visuelle. Celle-ci permettait d'établir une bonne concordance inter-observateur pour l'ASL (0,71 ; IC 95% : 0,57-0,85) mais modérée pour la perfusion de susceptibilité magnétique (0,59 ; IC 95% : 0,22-0,96). L'acuité diagnostique pour l'évaluation visuelle de la néoangiogenèse en 3 grades était similaire pour les deux techniques, de 0,70 en ASL et de 0,68 en T2*. Parmi les 23 patients qui présentaient une néoangiogenèse étendue à l'hypersignal FLAIR, 13 cas montraient une discordance visuelle de surface entre les deux techniques. L'augmentation relative de la surface de néoangiogenèse était en faveur de l'ASL, avec une médiane calculée à 2,04 (min 0,15 ; max 13,60 ; IQR 3,73).

Conclusion : De par ses performances diagnostiques notamment dans l'évaluation de la néoangiogenèse au sein de la composante tumorale non rehaussée, l'ASL est une séquence pertinente à intégrer lors du premier bilan de tumeur cérébrale.

MOTS-CLES

IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ; PERFUSION ; ARTERIAL SPIN LABELING ; TUMEURS CEREBRALES ; TUMEUR NON REHAUSSEE