

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

### THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 13 octobre 2015 à Poitiers  
Par **Marine VERDIER**

**ANALYSE CORRELATIVE DES DONNEES VOLUMETRIQUES, SPECTROSCOPIQUES ET  
PERFUSIONNELLES, DANS LA SURVEILLANCE IRM DES GLIOMES DE BAS GRADE.**

### Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

**Membres** : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN  
Monsieur le Professeur Michel WAGER  
Monsieur le Professeur Benoit BATAILLE  
Monsieur le Professeur Pierre INGRAND

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN



# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
(Décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement  
Le 13 octobre 2015 à Poitiers  
**Par Marine VERDIER**

**ANALYSE CORRELATIVE DES DONNEES VOLUMETRIQUES, SPECTROSCOPIQUES ET  
PERFUSIONNELLES, DANS LA SURVEILLANCE IRM DES GLIOMES DE BAS GRADE.**

### Composition du Jury

**Président** : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

**Membres** : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN  
Monsieur le Professeur Michel WAGER  
Monsieur le Professeur Benoit BATAILLE  
Monsieur le Docteur Pierre INGRAND

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN



*Le Doyen,*

Année universitaire 2014 - 2015

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOT Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BIRAULT François  
BOUSSAGEON Rémy  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère  
SASU Elena, enseignant contractuel

**Professeurs émérites**

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

***A Monsieur le Professeur GUILLEVIN, Président du jury et directeur de thèse,***

*Je vous remercie d'avoir encadré mon travail et de présider le jury de cette thèse.*

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce sujet, vous êtes resté disponible, m'avez apporté aide et soutien tout au long de ces dernier mois, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.*

***À Monsieur le Professeur Michel WAGER,***

*Merci d'avoir encadré ce travail avec autant d'intérêt. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

***À Monsieur le Professeur Benoit BATAILLE,***

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

***A Monsieur le Professeur Pierre INGRAND,***

*Merci pour votre disponibilité et votre aide si précieuse. Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.*

***A Mme Carole GUILLEVIN, Ingénieur de Recherche dans le laboratoire DACTIM,***

*Je te remercie d'avoir encadré ce travail avec autant d'intérêt et de disponibilité. Merci pour ton soutien et ton aide si précieuse tout au long de ce travail, qui n'aurait pas pu exister sans toi. Je te suis profondément reconnaissante.*

***A toute l'équipe du service de Radiologie du CHU de Poitiers, médecins, manipulateurs, secrétaires, aides soignants,***

*Merci pour votre bonne humeur, votre disponibilité et votre soutien durant ces trois dernières années.*

***A mes co-internes et futurs co-chefs,***

*Guigui H, Guigui S, Charles, Camille et tous les autres. Travailler à vos côtés a été un pur bonheur, que ça continue encore longtemps !*

***A mes amis poitevins,***

*Yohann, Guigui et Sev, Pefouille, Nunusse, Roxane, Simon, Antoine, Elise, Jenny, Mamie Nouvier, Seb, Angelure, Pypy, Anne So, Caro, Astrid, Anne-Em, et tant d'autres... Nos routes se sont croisées durant mon internat, la vie est tellement plus drôle et plus belle avec vous !  
A Sylvie, un grand merci.*

***A mes amis de Montpel, de Perpi et de toujours,***

*Mimi, Cycy, Sebounet, Marion, Xaviera, Manue, Laure, Charlène, Marie, Kiki, Thomas, Fofo, Elo, Delph et Camille, sans oublier tous vos petits pipous ... Merci pour tous ces moments passés ensemble. Quel bonheur de vous connaître ! Que notre amitié dure toujours.*

**A Mathias,**

*Aucun regret de t'avoir suivi dans cette région qui nous a adopté il y a 5 ans.  
Prête à te suivre à l'autre bout du monde pour la suite de l'aventure.  
Merci pour TOUT !*

**A ma famille,**

*Papa, Maman, merci de m'avoir portée jusqu'ici. Merci pour votre amour et votre présence,  
vous m'avez toujours soutenue et poussée au meilleur de moi même. Je vous en serai  
toujours reconnaissante.*

*Clem, je suis fière de toi ma petite sœur ! PS: merci de me supporter depuis presque 26 ans !*

*Mamie, merci d'avoir toujours été là pour nous,*

*A mes grands parents paternels que j'ai trop peu connu,*

*A toi Papi, tu aurais été tellement fier de moi aujourd'hui.*

# TABLE DES MATIERES

## PREAMBULE

**1 - INTRODUCTION**.....p. 20

**2 - MATERIEL ET METHODE**.....p. 25

*2-1 Type d'étude*

*2-2 Population*

*Critères d'inclusion / Critères d'exclusion*

*2-3 Objectifs*

*Objectif principal / Objectif secondaire*

*2-4 Données IRM : Acquisitions et paramètres des séquences*

*2-5 Post traitement des données*

*2-6 Analyse statistique*

**3 - RESULTATS**.....p.29

*3-1 Analyse descriptive*

*Population / Exemple 1 / Exemple 2 / Exemple 3*

*3-2 Analyse univariée*

*CNI et Volume / Cho/Cr et Volume / CNI, Cho/Cr et VSCr / Lactates et Volume / Lactates et VSCr*

**4 - DISCUSSION**.....p.45

**5 - CONCLUSION**.....p.50

**6 - BIBLIOGRAPHIE**.....p.51

**7 - ANNEXES**.....p.54

*Classification OMS / L'IRM de perfusion / La spectroscopie*

**8 - RESUME**.....p.57

## LISTE DES ABREVIATIONS

BHE : barrière hémato-encéphalique  
Cho : Choline  
Cho/Cr : rapport Choline sur Créatine  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CNI : Choline to NAA Index  
Cr : Créatine  
DIR: Double Inversion Récupération  
DSC : Débit sanguin cérébral  
DTI: Diffusion Tensor Imaging  
FLAIR : Fluid Attenuation Inversion Recovery  
FOV: Field Of Vue  
GG II : Gliomes de grade II  
Gln : Glutamine  
Glu : Glutamate  
InCa : Institut National du Cancer  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
Lac : lactates  
Lip : lipides  
MyoI : myo-inositol  
NAA : N-acétyl-aspartate  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
Ppm : parties par million  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
STEAM : STimulated Echo Acquisition Mode  
SRM : spectroscopie par résonance magnétique  
SRM-<sup>1</sup>H : spectroscopie par résonance magnétique du proton  
T : Tesla  
TE : Temps d'Echo  
TPSNC : Tumeurs Primitives du Système Nerveux Central  
TR : Temps de Relaxation  
TTM : temps de transit moyen  
TTP : Time to peak  
VEGF : Vascular Endothélial Grow Factor  
VFlair : Volume FLAIR  
VSC : Volume sanguin cérébral  
VSCr : Volume sanguin cérébral relatif

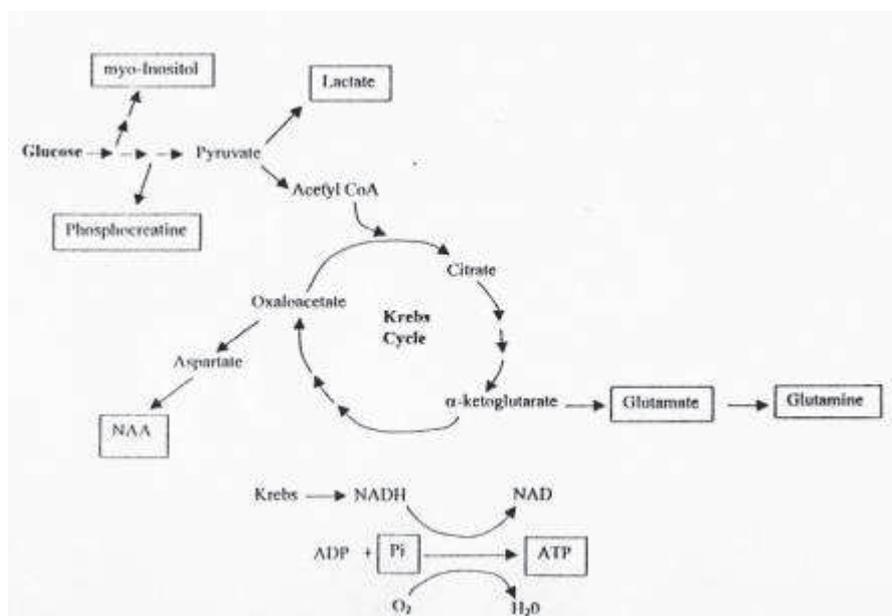
## PREAMBULE

Mon travail de thèse a nécessité la compréhension et la maîtrise de deux applications avancées en IRM qui sont la spectroscopie par résonance magnétique du proton (SRM-<sup>1</sup>H) et la perfusion cérébrale. Ces deux techniques entrent dans le cadre de la surveillance par IRM multimodale des gliomes de bas grade. Leurs grands principes sont les suivants :

### LA SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DU PROTON OU SRM-<sup>1</sup>H

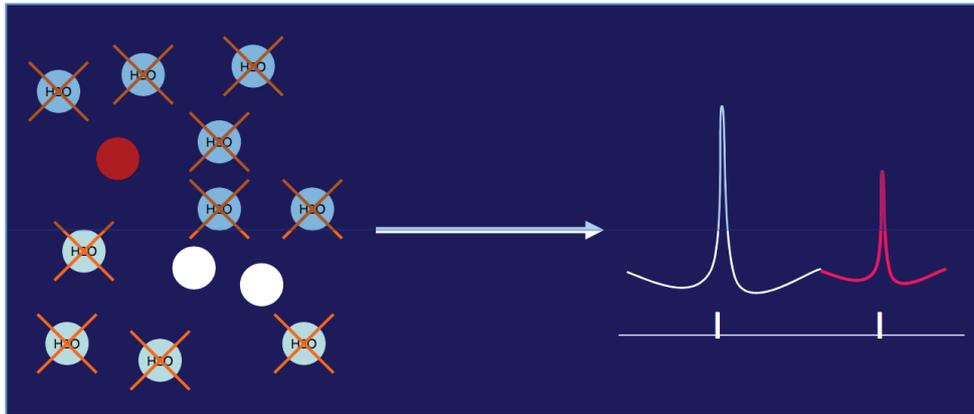
La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une séquence métabolique de l'IRM. Elle permet, in vivo et en temps réel, d'étudier de façon non invasive et non irradiante, les informations d'ordre biochimique sur les tissus explorés. Si l'IRM repose sur la détection du signal des molécules d'eau, en revanche le principe de la SRM est de supprimer le signal de l'eau afin d'étudier celui des molécules mobiles à courtes chaînes carbonées.

Les métabolites mesurés au niveau cérébral en SRM-<sup>1</sup>H sont des éléments importants du métabolisme cellulaire. Ainsi toute modification de la présence de ces métabolites dans le cycle permet de détecter certaines pathologies.



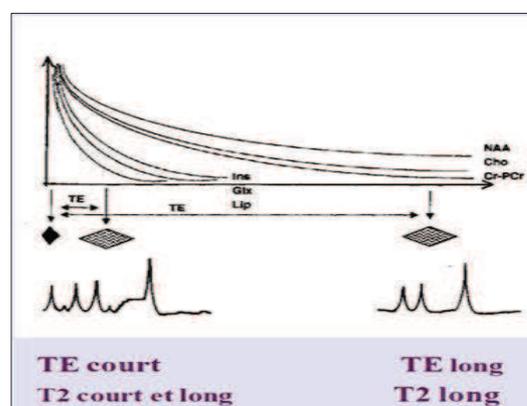
*Cycle de production d'énergie.*

Chaque proton, de part son environnement électronique, a une fréquence de résonance spécifique. Ces molécules résonnent à une fréquence spécifique qui est traduite par un déplacement chimique exprimé en partie par million (ppm). Chaque métabolite correspond à un pic sur le spectre. Sa position sur l'axe des abscisses, ou « déplacement chimique » est constante, quels que soient le champ magnétique de l'IRM et le temps d'écho choisi. L'élément variable en SRM est la surface du pic. Celle-ci va dépendre principalement de la concentration du métabolite et du temps d'écho réalisé.



*Principe général de la SRM (Spectroscopie par résonance magnétique) : utilisation des différences de fréquence de résonance des protons des différentes molécules : 1) suppression du signal de l'eau, 2) recueil du signal des molécules dissoutes.*

L'échelle utilisée en SRM dite de déplacement chimique, va de 0 à 4,5 ppm (partie par million de la fréquence exprimée en Hertz (ppm)), et se lit de droite à gauche. Les déplacements chimiques sont exprimés par rapport à la fréquence de résonance d'une substance de référence, le tétraméthylsilane (d=0 ppm). On distingue deux types de spectres en fonction du Temps d'Echo (TE), qui représente le délai avec lequel on enregistre les signaux après la phase d'excitation.

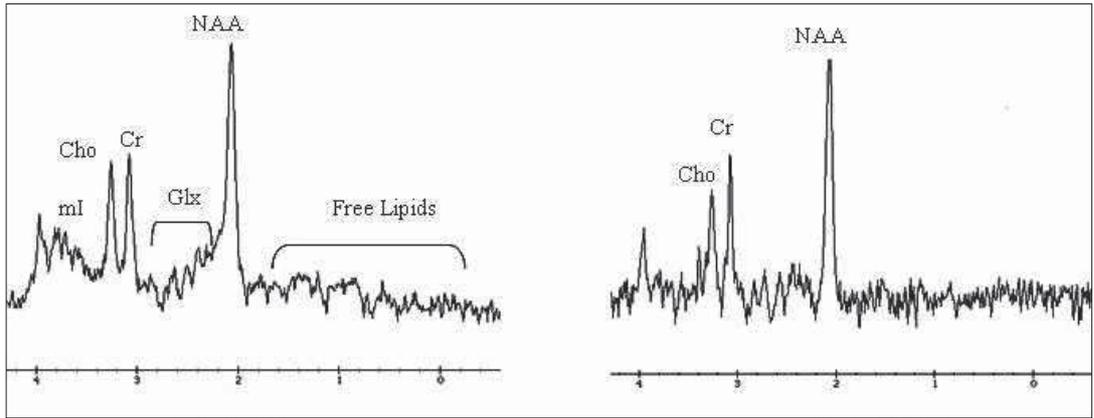


*Spectres à TE court et TE long*

Les métabolites n'émettent pas à tous les TE en SRM-<sup>1</sup>H :

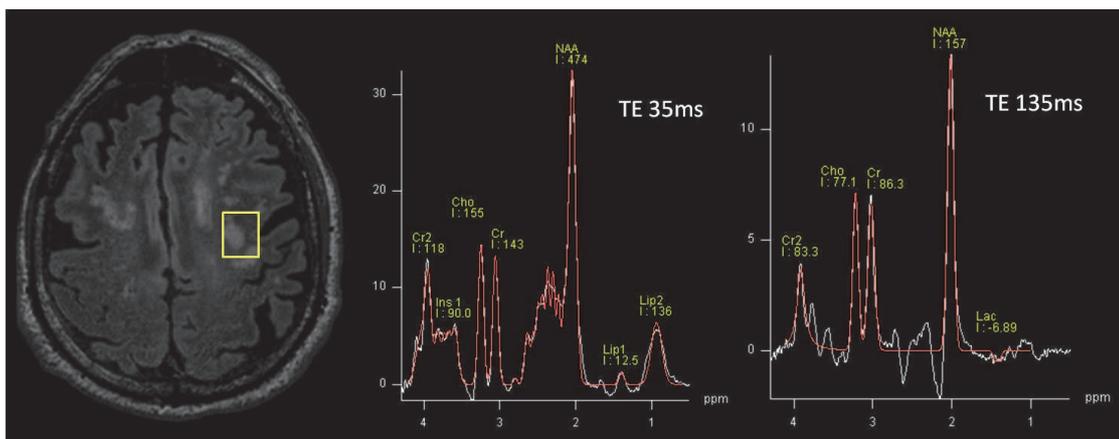
- À *TE court*, on mesure les signaux du NAA, de la Cho, de la Cr, du complexe Glu/Gln, et du MyoI.
- À *TE long*, on mesure les signaux de NAA, Cho et Cr à temps de relaxation maximum donc à leur concentration maximum dans les tissus.

<p><b>La Choline (Cho)</b> résonance à 3,2 ppm</p>	<p>impliquée dans le métabolisme membranaire cellulaire, marqueur de la démyélinisation/remyélinisation (son augmentation peut être attribuée à la gliose, l'inflammation et à un turnover du métabolisme membranaire accru)</p>
<p><b>le N-acétyl aspartate (NAA)</b> résonance à 2.02 ppm</p>	<p>acide aminé synthétisé dans les neurones et transporté par les axones, marqueur de l'intégrité neuronale (sa décroissance suggère une perte neuronale ou une atteinte axonale)</p>
<p><b>le myo-inositol (MyoI)</b> deux pics de résonance à 3,5 et 4,06 ppm.</p>	<p>présent dans les cellules gliales, marqueur putatif de la gliose (sa concentration est modifiée lors de la production ou la destruction de la myéline);</p>
<p><b>la créatine (Cr)</b> résonance à 3,02 ppm.</p>	<p>impliquée dans le métabolisme énergétique, marqueur putatif de la prolifération cellulaire (son augmentation est attribuée à la gliose)</p>
<p><b>le glutamate (Glu) et la glutamine (Gln)</b> résonance entre 2,1 et 2,4 ppm.</p>	<p>marqueur du pool des neurotransmetteurs intracellulaires</p>
<p><b>les lipides (Lip)</b> pic de résonance large entre 0,8 et 1,5 ppm</p>	<p>traduisent une nécrose cellulaire ; (son augmentation suggère des phénomènes de démyélinisation/remyélinisation); essentiellement visibles à écho court mais peuvent parfois persister à écho long.</p>
<p><b>les lactates (Lac)</b> résonance en doublet à 1,33 ppm</p>	<p>produit de la glycolyse anaérobie et non présent en l'absence de pathologie cérébrale (traduit l'activation macrophagique après rupture membranaire); positif à écho court et négatif à écho long.</p>



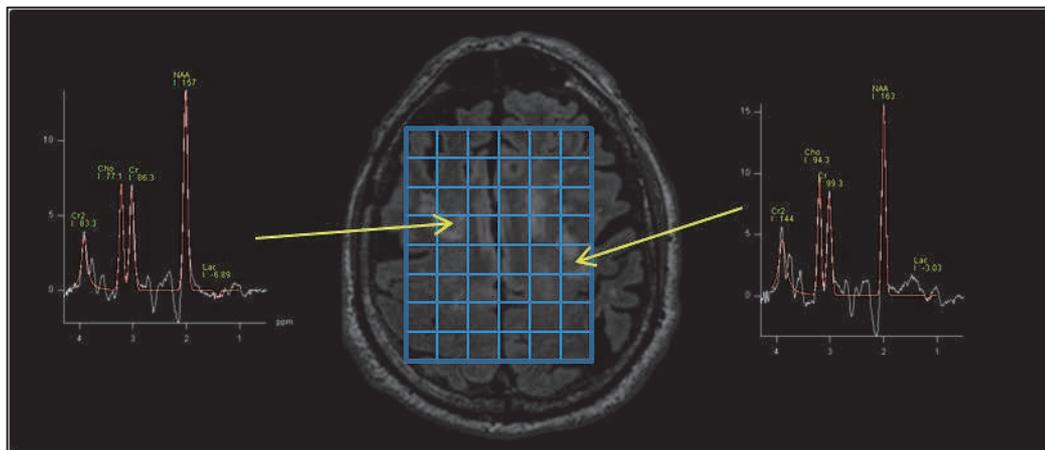
Spectres SRM-<sup>1</sup>H à TE court et TE long.

La *spectroscopie monovoxel* est une séquence qui permet d'obtenir un spectre dans un volume unique compris entre 1 et 10 cm<sup>3</sup> et qui ne doit pas être inférieur à 3.5 cm<sup>3</sup>. Cette séquence repose sur l'acquisition d'un volume (le voxel) unique. Cette acquisition a l'avantage d'être rapide (1 à 3 minutes) avec traitement simple des données (le spectre est immédiatement disponible à la fin de la séquence), mais analyse en un seul point.



SRM monovoxel

La *spectroscopie multivoxel* permet d'échantillonner un volume en trois dimensions. La présentation de l'information peut se faire de deux façons distinctes, soit sous forme de spectres identifiés qui seront reliés à un voxel, soit sous forme d'une cartographie métabolique associée à une échelle de couleur qui permettra de réaliser la distributivité d'un métabolite par rapport à un autre ou alors un rapport de deux métabolites. La SRM multivoxel permet de multiples points d'étude mais est longue à réaliser (une dizaine de minutes) et nécessite un traitement complexe des données. Cette méthode offre donc une information beaucoup plus riche et généralement une meilleure résolution spatiale ( $<1\text{cm}^3$ ), comparée à l'étude monovoxel.



*Imagerie métabolique multivoxel*

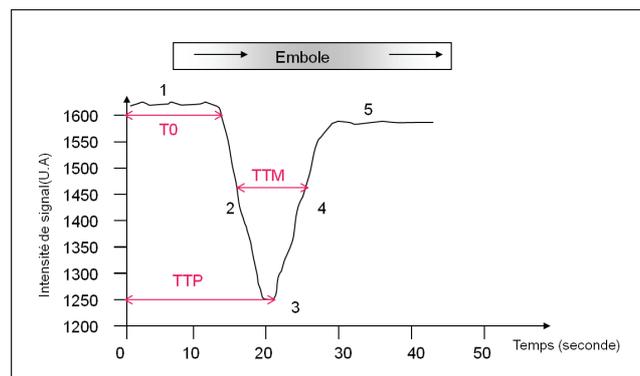
La SRM est, de nos jours, principalement utilisée dans la pathologie tumorale (bilan initial, suivi évolutif), les maladies métaboliques (bilan étiologique d'un trouble neurologique, d'une encéphalopathie, suivi de malade sous traitement), les comas, les démences, etc...

## L'IMAGERIE DE PERFUSION

La séquence de perfusion permet d'approcher les variations de volume sanguin dans différents tissus. Il s'agit pour la technique la plus répandue, de la séquence de perfusion dite de *premier passage*, qui utilise des marqueurs exogènes, c'est-à-dire des produits de contraste (gadolinium). En neuro-imagerie, il faut se souvenir de la particularité que constitue la barrière hémato-encéphalique (BHE). En effet, contrairement aux autres organes, un produit de contraste exogène circulant par voie sanguine reste confiné dans ce seul secteur vasculaire, sans franchir la BHE en l'absence de lésion de cette dernière.

Les produits de contraste dérivés du gadolinium possèdent des propriétés paramagnétiques, ils entraînent une diminution de signal par effet de susceptibilité magnétique et raccourcissent le T2 et T2\* des spins. Au plan cérébral, lorsque ces agents de contraste sont limités au secteur microvasculaire, leur concentration capillaire induit un gradient intrinsèque entre micro vaisseau et tissu environnant. Cela amène à une baisse de signal dans la zone concernée, qui est proportionnelle à la concentration capillaire de l'agent de contraste (au nombre et au calibre des vaisseaux).

Grace à des séquences d'acquisitions très rapides qui sont répétées environ 20 fois, on peut visualiser en mode dynamique le passage du produit de contraste, d'où le terme perfusion de « *premier passage* ». Les résultats se présentent sous forme d'une courbe qui représente le pourcentage de baisse de signal en fonction du temps de passage du bolus de produit de contraste.



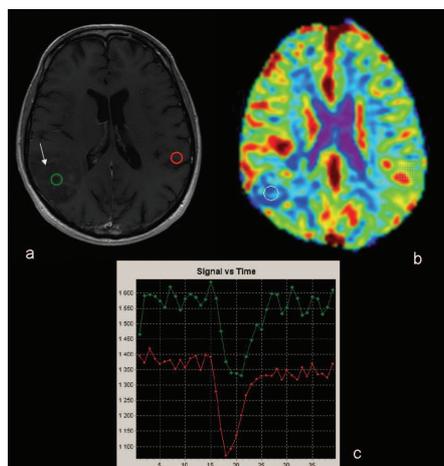
*Courbe de premier passage. Cette courbe de premier passage décrit l'évolution de l'intensité du signal en fonction du temps. (1) on observe un plateau ou ligne de base ; après un certain délai par rapport à l'injection, l'embolie met de 15 à 20 secondes pour arriver dans les capillaires cérébraux, (2) une chute brutale de l'intensité du signal associé à l'arrivée du produit de contraste dans les capillaires apparaît. En (3) l'intensité du signal atteint un pic correspondant à la concentration maximale de produit de contraste dans les capillaires. Enfin, un retour progressif de l'intensité du signal (4) vers la ligne de base s'effectue (5).*

Les paramètres observés et calculés à partir de cette courbe de premier passage sont :

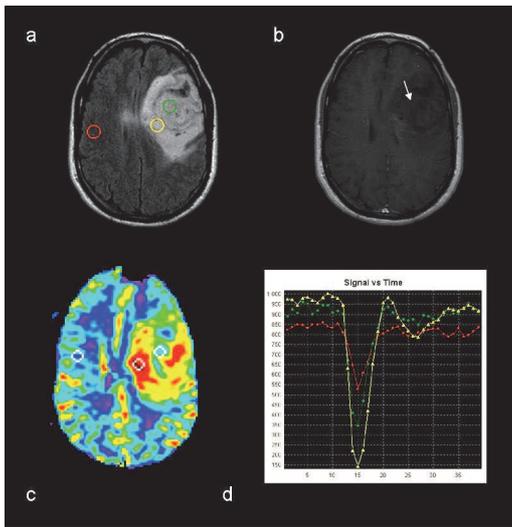
- T0 : temps d'arrivée du produit de contraste dans la coupe après injection
- TTP (Time To Peak ; Temps jusqu'à la valeur crête) : temps correspondant au maximum de la variation de contraste
- TTM (temps de transit moyen): Amplitude du pic : pourcentage de perte d'intensité de signal maximale
- VSC (volume sanguin cérébral régional) : index de volume sanguin cérébral déterminé par l'aire sous la courbe de décroissance du signal
- DSC (débit sanguin cérébral régional) : index de débit sanguin cérébral correspondant au rapport VSC/TTM.

Ces différents paramètres, notamment le VSC et le DSC, peuvent être également représentés par une image paramétrique couleur, à corrélérer aux images morphologiques. Deux indications majeures se dégagent alors :

- une baisse du VSC ou DSC, témoignant d'une hypoperfusion, élément recherché dans le cadre d'un accident ischémique cérébral aigu par éventuelle occlusion artérielle,
- une augmentation significative du VSC ou DSC dans une zone d'intérêt dont la morphologie oriente vers un processus tumoral. Cette augmentation témoigne d'une majoration de la concentration capillaire entrant dans le cadre d'une néo angiogenèse, qui ne peut être visualisée sur les seules séquences morphologiques.



*Gliome de bas grade du carrefour droit. a) Coupe axiale T1 post gadolinium. Pas de rehaussement de signal T1 de la lésion. (b-c) Cartographie de perfusion: le rapport des mesures du volume sanguin régional rCBVmax est de 0,30 représentatif d'une hypo vascularité relative de la zone tumorale et d'une hypercellularité sans angiogenèse.*



Transformation anaplasique d'un gliome de bas grade. a) coupe axiale T2 FLAIR montrant une lésion hétérogène fronto-insulaire gauche sans rehaussement de signal post T1 Gadolinium (b). (c-d) La cartographie de perfusion montre une couronne périphérique de haute densité vasculaire avec une mesure de VSCrmax de 2,53 indiquant la présence d'une angiogenèse tumorale alors qu'au centre de la tumeur la valeur de VSCrmax mesurée est de 1,37 (pas d'hyper vascularité significative).

**ANALYSE CORRELATIVE DES DONNEES VOLUMETRIQUES,  
SPECTROSCOPIQUES ET PERFUSIONNELLES, DANS LA SURVEILLANCE  
IRM DES GLIOMES DE BAS GRADE.**

## 1 - INTRODUCTION :

Les tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC), dont les gliomes sont le type histologique le plus fréquent (30 à 50%) (1) (2) , représentent un groupe hétérogène de lésions bénignes, malignes ou inéluctablement évolutives. Elles correspondent, en France, à 2 % de tous les cancers, selon des données de l'Institut National du Cancer (INCa) de 2012.

Les gliomes de bas grade, développés aux dépens de cellules gliales, sont représentés par les grade I et II de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Annexe 1). (3) Les gliomes de grade I englobent les astrocytomes pilocytiques, les gangliogliomes, les astrocytomes sous épendymaires à cellules géantes, ainsi que les tumeurs dysembryoplasiques neuro-épithéliales (rattachées au groupe des tumeurs mixtes glioneuronales). Il s'agit généralement de tumeurs bénignes, le plus souvent pédiatriques, et dont l'exérèse chirurgicale seule peut permettre une rémission pendant plusieurs années. (3)

Les gliomes de grade II (GGII), qui représentent 15 % des TPSNC, ont une problématique plus complexe du fait de leur caractère infiltrant et de leur dégénérescence inéluctable. (1) En France, leur prévalence est de 9/100 000 habitants avec une incidence de 1/100 000 habitants, et leur pic d'incidence se situe vers 35 ans.(1)

Il s'agit de tumeurs gliales primitives, astrocytome diffus, oligoastrocytome ou oligodendrogliome, fréquemment localisées proches ou au sein de zones fonctionnelles. (4) Leur croissance initiale est lente, le long des faisceaux de substance blanche (5), évaluée à 3,5 millimètres par an en moyenne. (6) La phase d'évolution initiale est asymptomatique, elle a été estimée à 14 ans (+/- 7,8) selon Pallud et al. (7) Il s'ensuit une phase pauci symptomatique avec la survenue de crises épileptiques, révélatrices de la maladie dans 80% des cas (8) puis une altération progressive cognitive et sensorimotrice. De façon difficilement prévisible à l'échelon individuel, l'évolution se fait vers l'acquisition de mutations au sein du génotype tumoral à l'origine d'une transformation clinique et radiologique vers un phénotype malin. (9) La transformation en tumeur de haut grade est inéluctable, survenant en 5 à 7 ans dans 50% des cas, avec une médiane de survie estimée à 10 ans. (1)(10)(11)

De ce fait, la prise en charge des GG II a évolué vers une attitude plus active. En effet, différentes séries chirurgicales ont prouvé qu'une résection étendue (subtotale, totale, voir supra totale), en s'aidant d'une cartographie fonctionnelle en condition éveillée, augmentait de façon significative la survie à long terme, en retardant la transformation maligne. (12)(13) L'équipe de Mandonnet a montré que le taux de croissance spontanée de la tumeur ne se modifiait pas après résection chirurgicale. (14) La chirurgie itérative, dans les limites fonctionnelles, est ainsi devenue une pratique établie dans les centres spécialisés. (15)

Deux éléments rendent donc l'imagerie, en particulier l'IRM, incontournable pour le suivi des patients : l'évolution à bas bruit pendant plusieurs années (phase silencieuse et phase pauci-symptomatique) et la grande dispersion des délais de transformation anaplasique.

De façon générale, le gliome de bas grade apparaît comme une lésion infiltrante en hyposignal T1 et hypersignal T2 FLAIR, non rehaussée par le gadolinium. A ce jour, la recherche d'une prise de contraste (16) et la mesure de l'évolution volumétrique (11) sur une IRM conventionnelle (1) constituent les deux piliers de la surveillance en IRM. Certains auteurs ont effectivement montré que l'apparition d'un rehaussement de signal T1 post gadolinium au cours de la surveillance était prédictive de sa transformation anaplasique (17), d'autres suggèrent que la majoration d'une prise de contraste pré existante est significativement associée à un plus mauvais pronostic. (18) La méthode la plus utilisée pour évaluer l'évolution du volume tumoral consiste à mesurer les trois plus grands diamètres dans les trois plans de l'espace sur deux IRM successives. Cependant, cette méthode très pratique d'un point de vue clinique est trop approximative, (plan de coupes différent d'un examen à l'autre, forme tumorale irrégulière). Il apparaît donc indispensable de segmenter, à l'aide d'un logiciel d'imagerie, l'ensemble du volume tumoral. (19) On utilise ensuite une formule simple pour calculer un diamètre équivalent à partir du volume :  $D = (2V)^{1/3}$ , permettant de calculer la pente de croissance du diamètre tumoral. (6)(10)(20) Par ailleurs, nous savons également que certains oncotypes de bas grade (entre 10 et 15 %) montrent un rehaussement à l'injection et qu'environ 20% des gliomes de haut grade (III et IV) ne se rehaussent pas. (21)

L'enjeu est donc aujourd'hui de prédire l'évolution et la transformation anaplasique de ces tumeurs dites « imprévisibles », l'IRM multimodale offrant un potentiel diagnostique supplémentaire grâce à l'apport de l'imagerie de perfusion et de la spectroscopie par résonance magnétique (SRM).

L'IRM de perfusion donne accès à des informations sur la microcirculation capillaire des tissus. (22) Les paramètres quantitatifs essentiels qu'elle évalue sont les volumes sanguins et des données temporelles. Ceci permet en neuro-oncologie d'évaluer la néo angiogenèse et la vascularisation tumorale. Plusieurs équipes ont montré l'existence d'une corrélation entre la perfusion et l'hypervascularisation histopathologique (23) , entre la perfusion et l'expression du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et entre le volume sanguin cérébral relatif (VSCr) et le grade histopathologique des gliomes. (24) (25) (26)

L'imagerie spectroscopique, quant à elle, permet une exploration non invasive et in vivo de la composition moléculaire des tissus, en identifiant certains métabolites. Elle apporte ainsi des informations sur le métabolisme tumoral. Contrairement aux autres séquences IRM qui se basent sur la détection du signal des protons de l'eau pour reconstruire les images, la spectroscopie du proton (SRM-<sup>1</sup>H) va soustraire le signal de l'eau pour détecter le signal des métabolites d'intérêt, qui sera rendu sous forme d'un spectre. Le spectre typique, mais non spécifique d'un gliome de bas grade montre une Choline (Cho) élevée (reflétant une augmentation du turnover membranaire et de la densité cellulaire), et une diminution du N-acetyl-aspartate (NAA) (reflétant la perte neuronale).(27) (28)

La Créatine (Cr) est un marqueur de densité cellulaire, elle est en règle générale relativement stable dans la plupart des pathologies et est donc utilisée comme référence pour le calcul de ratios, notamment le rapport Cho/Cr. Le rapport Cho/NAA appelé aussi CNI (Choline to NAA Index), est également largement utilisé. Il permet de s'affranchir de la référence à la Créatine. Son augmentation est variable en fonction du degré d'agressivité tumorale. (29) La présence de lactates et de lipides (glycolyse anaérobie et altérations membranaires) est associée à une plus importante activité proliférative et à un comportement plus agressif : ce profil définissant le grade II +. (30)

Plusieurs équipes ont déjà montré l'existence de corrélations entre les données de la spectroscopie, le « grading » et l'évolution des gliomes de grade II. (31)(32)(33)(34) Il existe à ce jour de nombreuses publications suggérant ces paramètres spectroscopiques comme des indicateurs de progression. (35)(36)(37)(27)

Les altérations de profil métabolique permettent d'approcher le point de commutation métabolique, où le métabolisme du gliome devient superposable à celui observé dans les glioblastomes. (38) (39) La précession de ces altérations métaboliques relativement aux modifications morphologiques, volumétriques, a été établie chez des patients sous Temodal®. (40) Ainsi se dessine une relation d'ordre temporel entre ces modifications. (41) Il reste cependant à préciser le lien entre ces altérations métaboliques et les modifications volumétriques, dans le but d'anticiper d'éventuelles adaptations thérapeutiques.

Le postulat de cette étude est qu'il existe des modifications morphologiques des gliomes de bas grade (grade II selon la classification de l'OMS) induites par une évolution de leur activité métabolique dans le temps.

Notre objectif principal est d'évaluer la corrélation entre les modifications métaboliques évaluées par spectroscopie (rapports CNI et Cho/Cr), les modifications du VSCr évaluées par la perfusion, et l'évolution morphologique des gliomes de bas grades, lors de leur surveillance.

L'objectif secondaire est de montrer l'existence d'une corrélation entre la variation des lactates et la variation du volume ou du VSCr sur les examens successifs.

## 2- MATERIEL ET METHODE :

### **2-1 Type d'étude :**

Nous avons réalisé une étude prospective, longitudinale, monocentrique, dans le service de Radiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, entre mars 2012 (date de début de la mise en place des IRM multimodales de surveillance) et juillet 2015.

### **2-2 Population :**

Afin de déterminer notre population, nous avons relu toutes les IRM multimodales réalisées dans notre service durant la période de l'étude.

#### *Critères d'inclusion :*

- Personne de plus de 18 ans,
- Avec un diagnostic de GGII soit prouvé histologiquement (par biopsie ou résection chirurgicale), soit posé de façon collégiale en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).
- Ayant au moins 3 IRM multimodales consécutives sans modification thérapeutique dans son suivi.

#### *Critères d'exclusion :*

- Patient suivi pour tout autre type de tumeur cérébrale.
- Patient présentant une contre indication à l'injection de gadolinium.
- Spectres de métabolites de mauvaise qualité, de façon récurrente.
- Lésion tumorale extrêmement remaniée, ne permettant pas une analyse volumique reproductible.

### **2-3 Objectifs:**

#### Objectif principal :

- Analyse corrélative entre la variation des rapports spectroscopiques Cho/Cr, Cho/NAA à un instant t donné et la variation du volume tumoral sur les examens successifs.

- Analyse corrélative entre la variation des rapports spectroscopiques Cho/Cr, Cho/NAA à un instant t donné et la variation du VSCr sur les examens successifs.

*Objectif secondaire :*

- Analyse corrélative entre la variation des lactates à un instant t donné et la variation du volume sur les examens successifs.

- Analyse corrélative entre la variation des lactates à un instant t donné et la variation du VSCr sur les examens successifs.

#### ***2-4 Données IRM : acquisitions et paramètres des séquences IRM***

Chaque patient était suivi de façon régulière, tous les 3 ou 6 mois sur décision de la RCP, par IRM multimodale dans le service de Radiologie du CHU de Poitiers. Tous les examens ont été réalisés sur une IRM Siemens Magnetom Verio 3 Tesla (Siemens, Erlangen, Germany), avec une antenne tête Sensenhead 32 canaux.

Pour l'ensemble des patients, le même protocole était réalisé et répété à chaque visite. Ce protocole multimodal comprenait les séquences suivantes : un sagittal 3D Flair, un axial T1 spin echo , un tenseur de diffusion (DTI) , une perfusion, un axial 3D T1 après injection de Gadolinium, la spectroscopie et un axial spin echo T1 post gadolinium. Nous ne détaillerons ci dessous uniquement les séquences auxquelles nous nous sommes intéressés pour notre travail.

- Sagittal 3 D FLAIR : (TR 5000 ms, TE 395 ms, TI 1800 ms, FOV 270 mm, épaisseur de coupe 1 mm, voxel 1x1x1 mm, nombres de coupes 176, temps d'acquisition 6 min 27).
- Perfusion : ( TR 1750 ms, TE 29 ms, EPI factor 128, FOV 245, épaisseur de coupe 4 mm , voxel 1,9x1,9x4 mm, nombre d'excitations 1, nombres de coupes 29 x 75 répétitions, temps d'acquisition 2 min 18). L'acquisition des images débutait de façon simultanée avec l'injection de contraste. Tous les patients recevaient une dose standard de 2 ml/kg d'Acide Gadotérique (Dotarem, Guerbet®), par le biais d'un injecteur automatique avec un débit de 6 ml/s, suivie d'un bolus de 30 ml de sérum physiologique.

- Axial 3D T1 post gadolinium : ( TE 2,93 ms, TR 1900 ms, TI 900 ms, FOV 255 mm, épaisseur de coupe 1 mm, voxel 1x1x1 mm, nombre de coupes 192, temps d'acquisition 3 min 25). Cette séquence nous permettait de noter ou non la présence d'une prise de contraste tumorale.
- Spectroscopie mono voxel : L'examen comportait une acquisition à TE court (35 ms)(TR 1500 ms, TE 35 ms, VOI 15x15x15 mm, 96 scans, temps d'acquisition 4 min) et une acquisition à TE long (135 ms) (TR 1500 ms, TE 135 ms, VOI 15x15x15 mm, temps d'acquisition 4 min), sur la région de référence. Le voxel était positionné, par le manipulateur expérimenté, après avis de l'interne de radiologie, sur la partie la plus active de la tumeur (zone hétérogénéité maximale ou prise de contraste) sur les examens initiaux ; puis toujours au même endroit à chaque acquisition (screen PACS).

Le premier examen était nommé T1, il s'agissait soit de la première IRM entrant dans le cadre de surveillance multimodale d'un patient, soit le premier examen après mise en place d'une thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie). Les examens ultérieurs (T2, T3, T4, T5, etc..) étaient réalisés dans les mêmes conditions, sans qu'il n'y ait eu de modification thérapeutique.

## ***2-5 Post-traitement des données***

- **Volumétrie** : la séquence 3D FLAIR après reconstruction dans les trois plans de l'espace, nous a permis de réaliser la volumétrie des lésions. Cette volumétrie a été effectuée à partir du logiciel de post traitement Adwance viewer© de Vital System Vitrea®, avec le mode « Painting ». Chaque volumétrie a été traitée par le même médecin radiologue, pour toutes les IRM. Le même fenêtrage était mis en place pour chaque tumeur sur les examens successifs du patient.
- **Perfusion** : le traitement des images de perfusion a été réalisé au moyen du logiciel DPtools© (Denis Ducreux, Hopital le Kremlin Bicêtre, Paris) par la même personne. Le post-traitement permet d'obtenir le volume sanguin cérébral maximal VSCmax au sein de la lésion. Pour ce faire, la lésion était échantillonnée par plusieurs ROI sur plusieurs plans de coupes différents, seule la valeur la plus élevée était retenue. Le volume sanguin cérébral relatif VSCr était calculé avec

une ROI de référence placé au niveau du parenchyme sain, au mieux controlatéral, dans de la substance blanche ou substance grise, de façon à reproduire au mieux la localisation de la tumeur. La taille des ROI était de 90 mm<sup>3</sup>.

- **Spectroscopie** : dans cette étude, le post-traitement des spectres a été réalisé via les consoles Siemens® et le logiciel LCmodel intégré®. Le post-traitement incluait une correction de phase et de la ligne de base nécessaire à la détermination de l'aire sous les pics des métabolites considérés. Pour chaque examen et suivi, ont été relevées les concentrations relatives des rapports de métabolites suivantes: Cho/NAA et Cho/Cr ; l'analyse du spectre a permis également d'indiquer la présence ou non de lipides libres et de lactates. Avant de pouvoir valider ces paramètres, les spectres devaient rassembler les critères de qualités nécessaires, à savoir l'absence d'artéfacts, un rapport signal sur bruit satisfaisant et une résolution spectrale satisfaisante. En cas de difficulté d'analyse, les examens étaient relus avec un neuro-radiologue spécialisé.

## ***2-6 Analyse statistique :***

L'analyse statistique à été réalisée avec le logiciel Statistical Analysis System© (SAS) en collaboration avec le Pr Ingrand (Unité d'épidémiologie, de Biostatistique et Registre des cancers – Service Santé Publique – Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers).

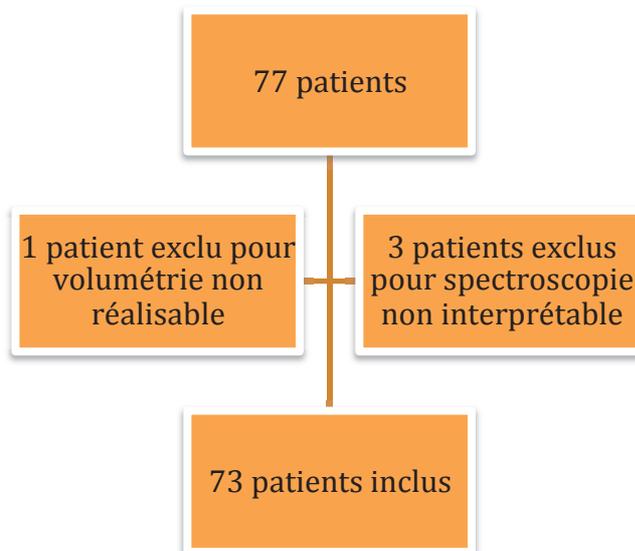
Le test de corrélation de Spearman a été utilisé pour l'analyse univariée.

### 3- RESULTATS :

#### **3-1 Analyse descriptive :**

Au total 73 patients ont été inclus. Tous étaient suivis par IRM cérébrale multimodale pour un gliome de bas grade (grade II selon la Classification OMS), prouvé histologiquement sauf pour 2 cas. Effectivement 2 des 73 patients n'ont jamais eu de preuve anatomopathologique (geste chirurgical trop risqué), leur diagnostic avait été posé en RCP.

Seulement 4 patients porteurs de GG II ont au préalable été exclus, pour spectroscopie ininterprétable ou volumétrie non réalisable en raison d'une tumeur beaucoup trop remaniée et hétérogène. (Figure 1)



*Figure 1 : Diagramme de flux*

L'âge moyen était de 47,3 ans +/- 12,3 (18 – 86 ans), le sex ratio de 1,3 avec 43 % de femmes et 56 % d'hommes.

Sur les 73 patients inclus, 6 étaient sous surveillance simple, (4 patients avaient eu une biopsie diagnostique, pour deux autres le diagnostic avait été posé en RCP), 22 sous chimiothérapie, et 45 avaient bénéficié d'une chirurgie. (Figure 2)

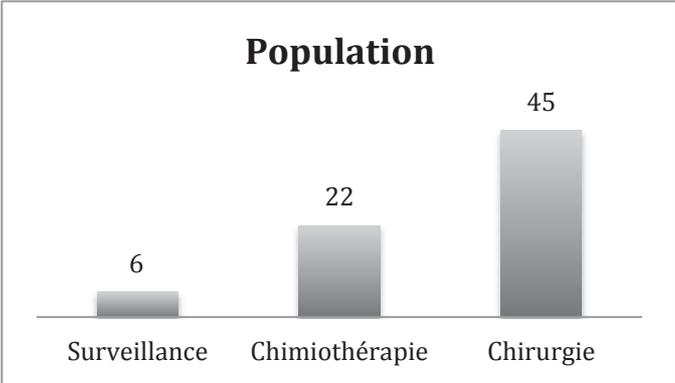


Figure 2 : Représentation du statut thérapeutique de la population (en nombre de patients).

Sur les 73 patients suivis : 2 n'avait pas de diagnostic anatomopathologique, 55 des patients étaient porteurs d'un oligodendrogliome, 6 d'un astrocytome et 10 d'un oligoastrocytome. (Figure 3)

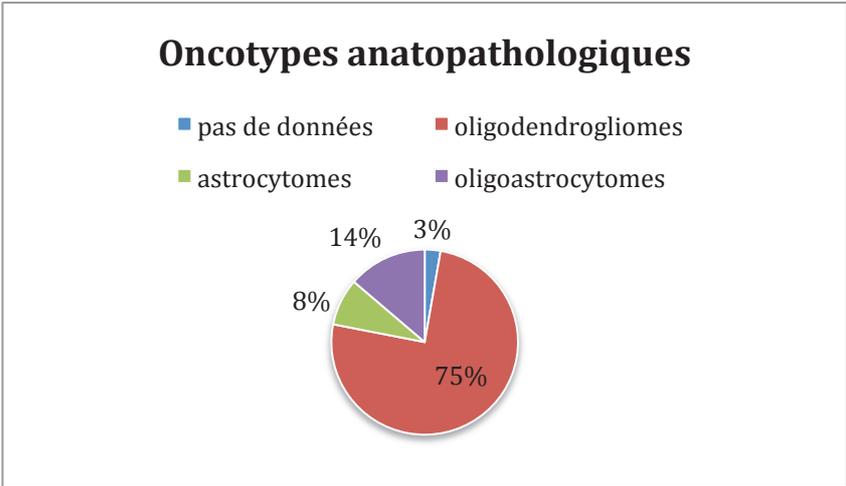


Figure 3 : Représentation des oncotypes anatomopathologiques.

31 des tumeurs étaient de localisation hémisphérique droite, 35 de localisation hémisphérique gauche et 7 bi-hémisphériques. (Figure 4)

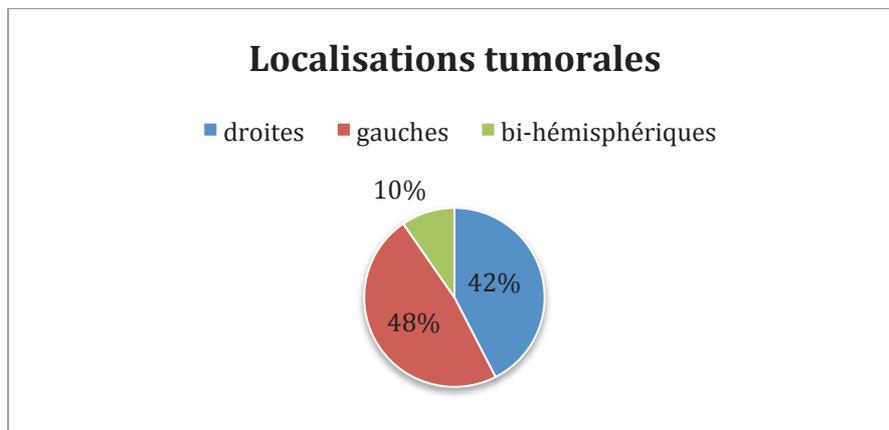


Figure 4 : Représentation des localisations tumorales de la population.

Les localisations lobaires frontales et fronto-temporales étaient nettement prédominantes (42,5 et 27,4%). (Figure 5)

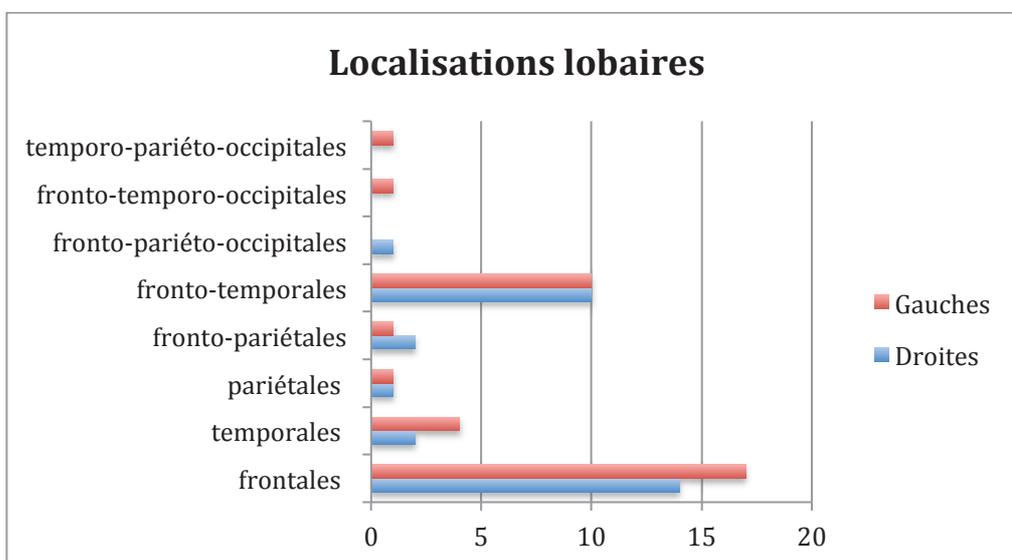
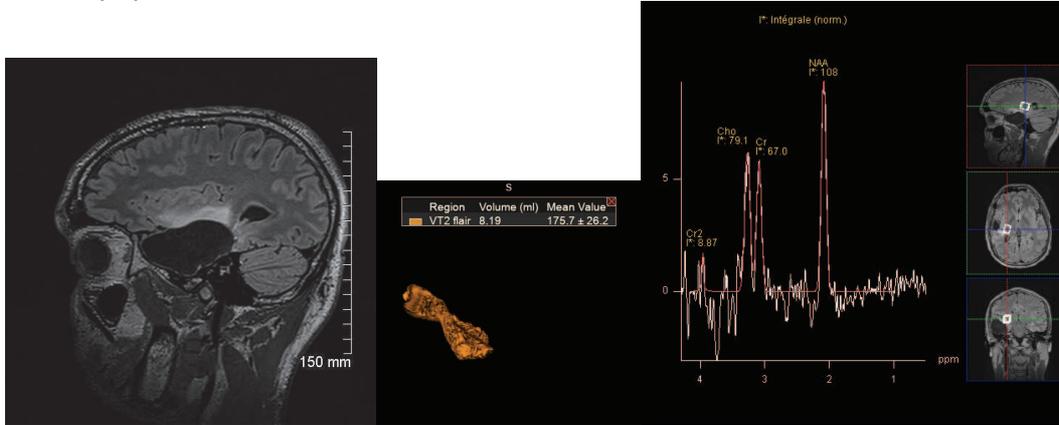


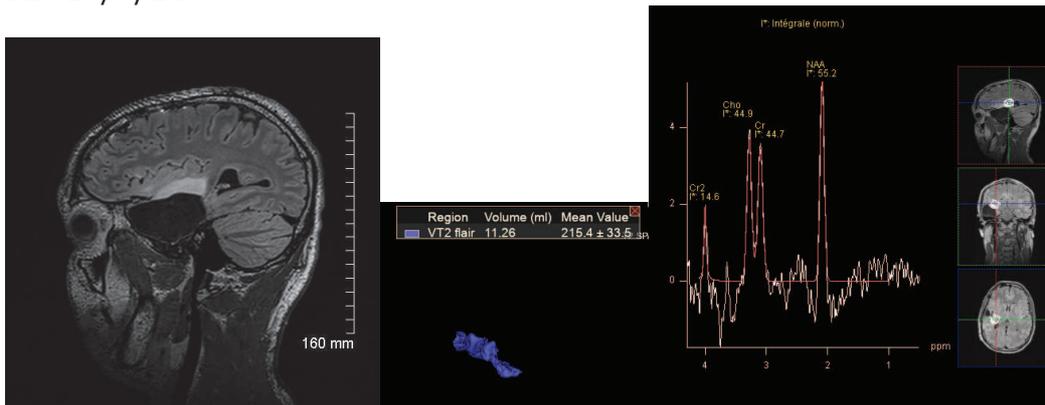
Figure 5 : Représentation des localisations tumorales lobaires de la population (en nombre de patients).

**Exemple 1 : Patient de 24 ans suivi pour un astrocytome fronto-temporal droit, opéré fin 2013.**

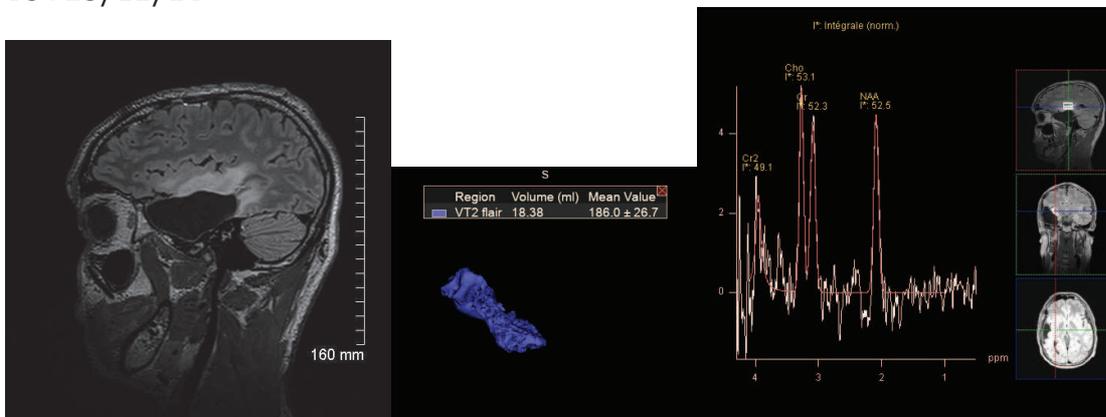
T1 : 18/4/14



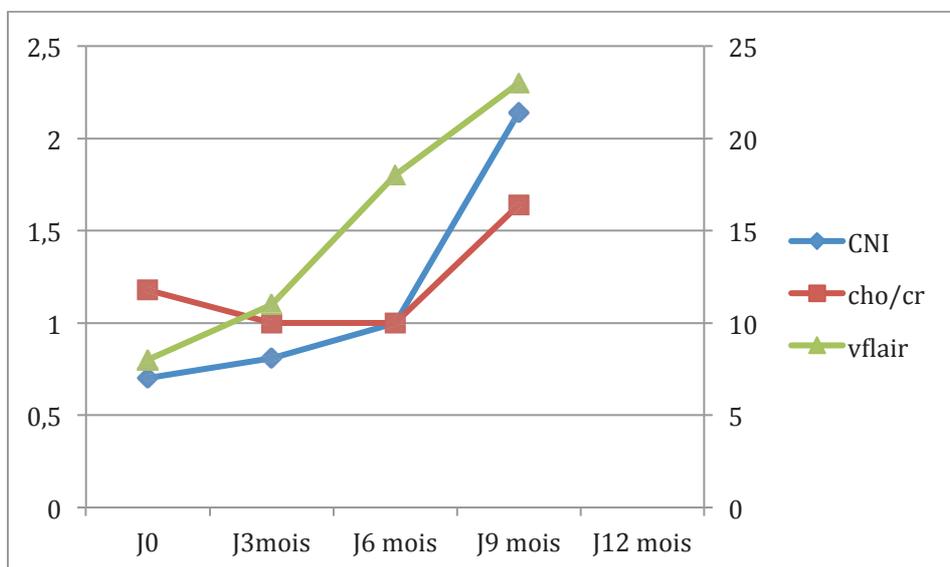
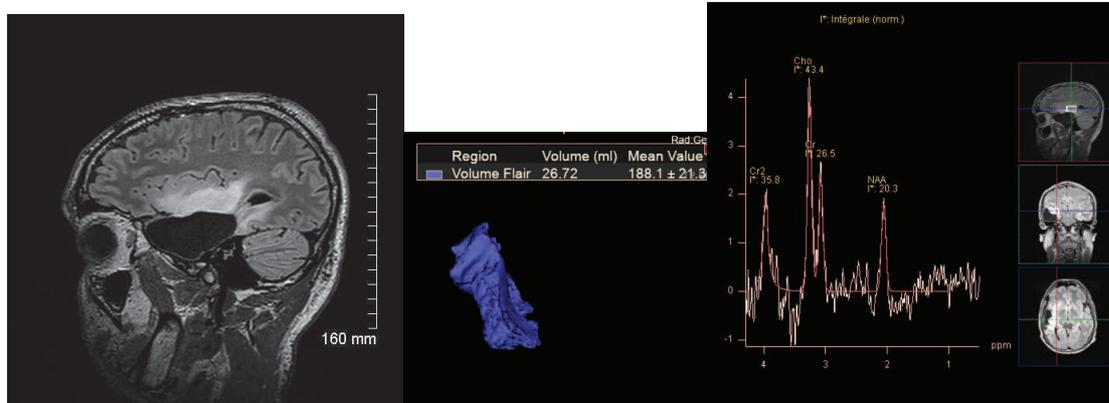
T2 : 15/7/14



T3 : 25/11/14

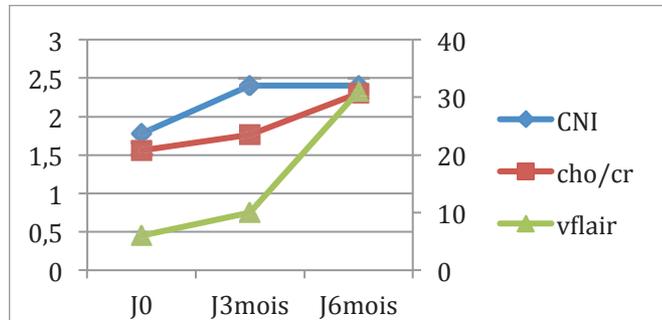
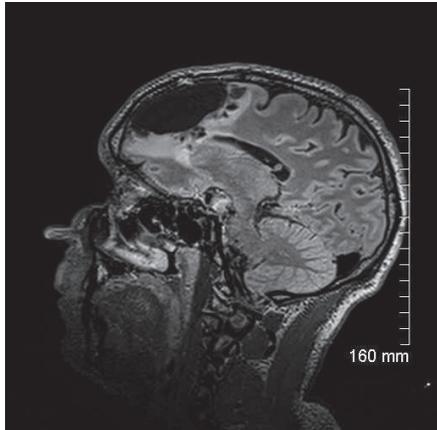


T4 : 20/2/15



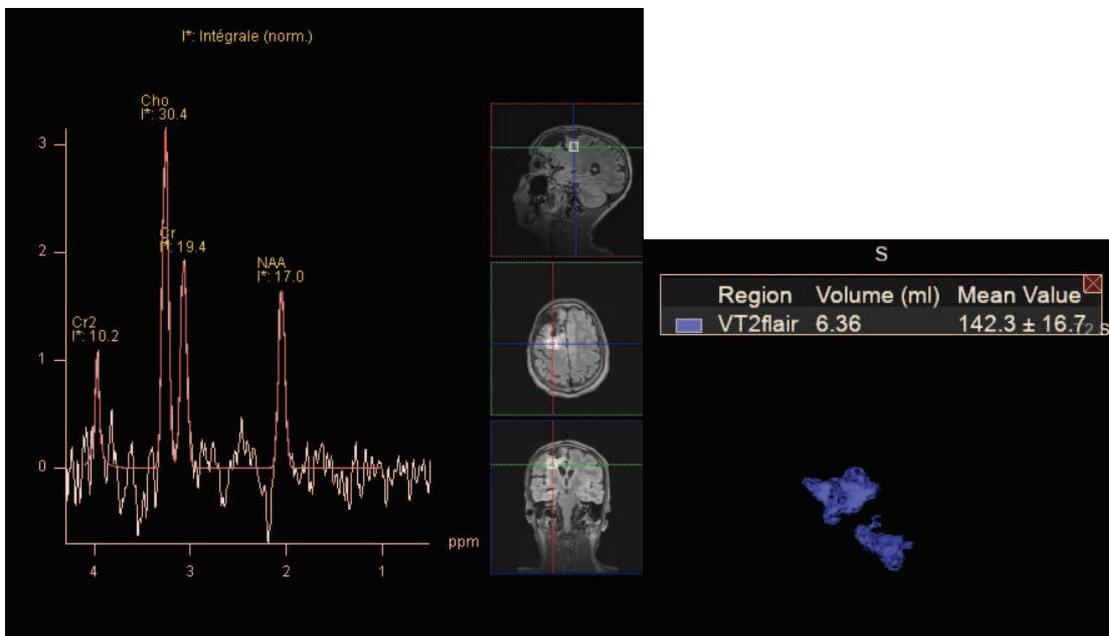
*Courbes de représentation des rapports CNI, Cho/Cr et Volume Flair au cours du temps. (Ordonnées de gauche : valeurs des rapports métaboliques. Ordonnées de droite volume en ml. Abscisses : temps.)*

**Exemple 2 : Patient de 25 ans suivi pour un oligoastrocytome grade II opéré en mai 2013**

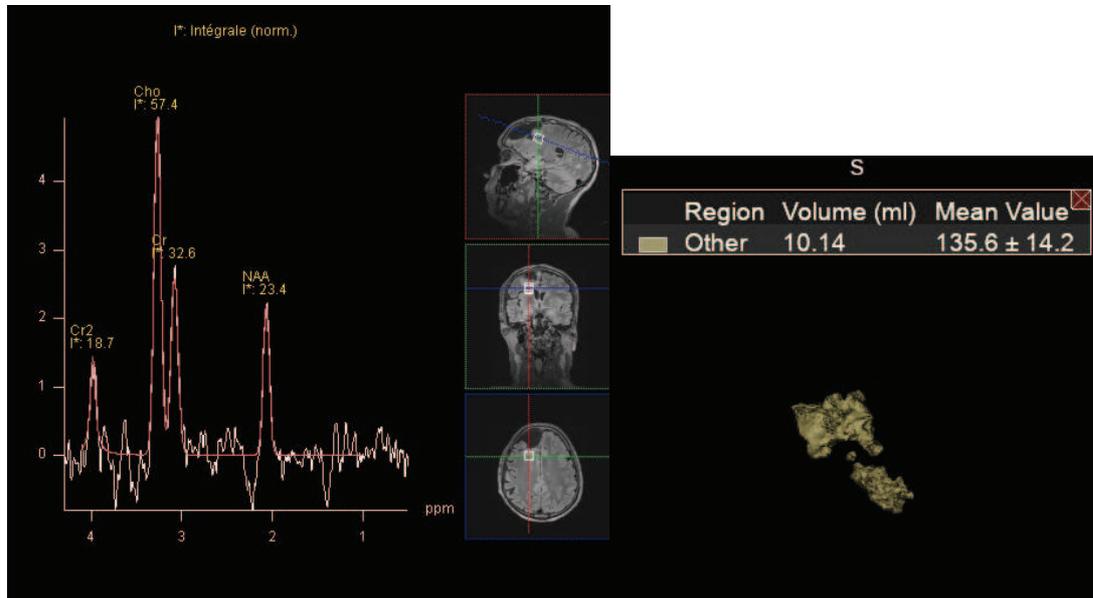


*Courbes de représentation des rapports CNI, Cho/Cr et Volume Flair au cours du temps. (Ordonnées de gauche : valeurs des rapports métaboliques. Ordonnées de droite volume en ml. Abscisses : temps.)*

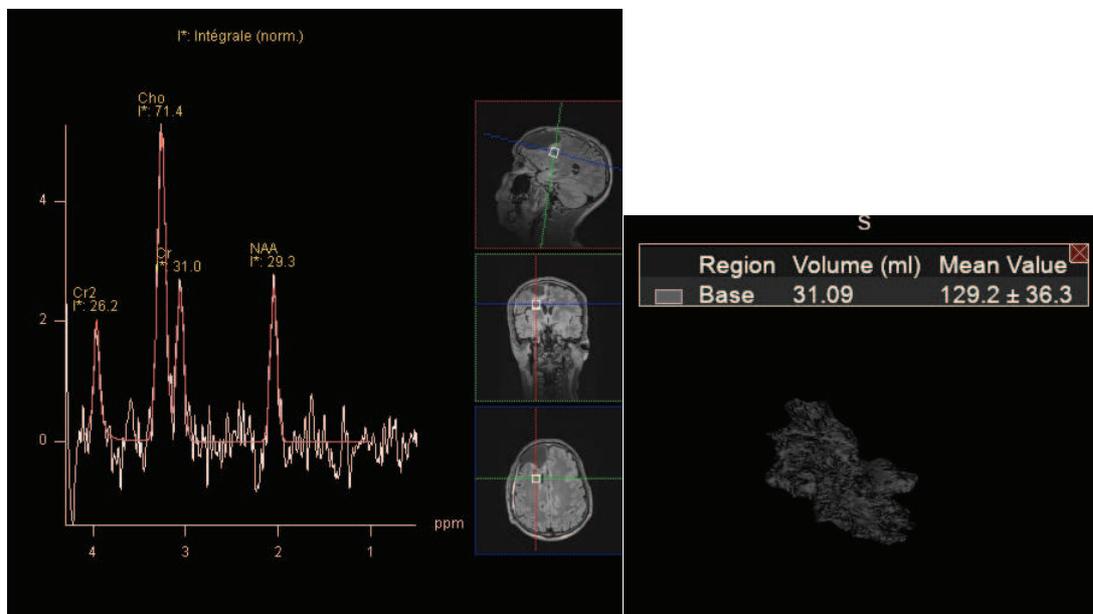
T1 : 26/8/13



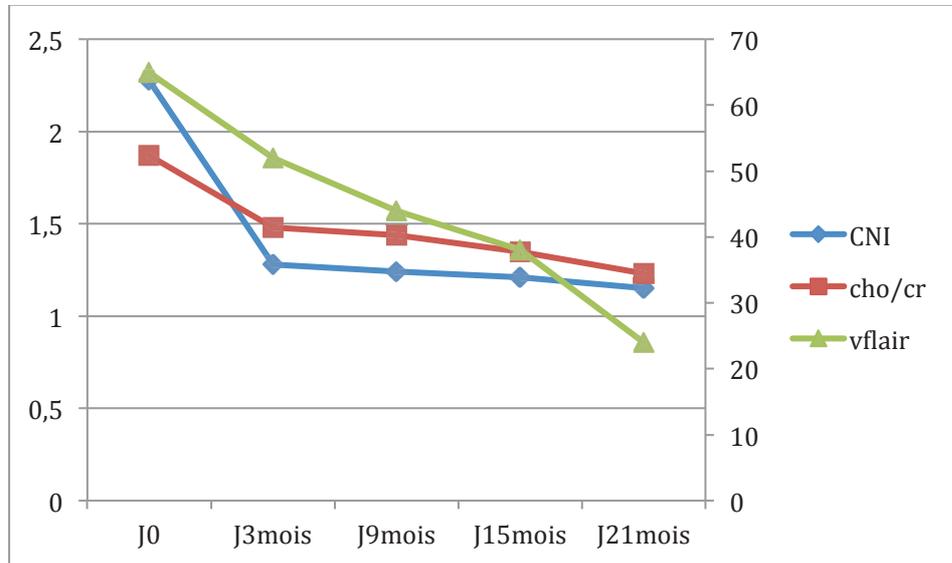
T2 : 9/12/13



T3 : 4/2/14



**Exemple 3 : Patiente de 53 ans, suivie pour un oligodendrogliome. Début de la chimiothérapie par Témodal en janvier 2012.**



*Courbes de représentation des rapports CNI, Cho/Cr et Volume Flair au cours du temps. (Ordonnées de gauche : valeurs des rapports métaboliques. Ordonnées de droite volume en ml. Abscisses : temps.)*

Pour l'analyse statistique de notre étude, il a été décidé de ne garder que les données des 5 premiers examens IRM de chaque patient (effectif trop faible pour les examens ultérieurs).

Le suivi moyen à T2 était de 131 jours, à T3 de 258 jours, à T4 de 383 jours, et à T5 de 510 jours. (Tableau 1)

Variable	N	Moyenne	Std Dev	Minimum	Maximum
$\Delta T1\_T2$	73	131 jours	58,8	35	301
$\Delta T1\_T3$	73	258,1 jours	93,8	95	493
$\Delta T1\_T4$	63	383,7 jours	119,8	123	729
$\Delta T1\_T5$	50	510,2 jours	151,7	229	938
$\Delta T2\_T3$	73	127,1 jours	53,2	28	361
$\Delta T2\_T4$	63	258,3 jours	90,8	82	619
$\Delta T2\_T5$	50	386,3 jours	122,9	161	770
$\Delta T3\_T4$	63	137,7 jours	70,2	28	500
$\Delta T3\_T5$	50	268,7 jours	94,8	106	558

Tableau 1 : Descriptif des délais entre chaque temps d'examen. ( $\Delta$  = delta = temps écoulé entre les deux temps d'examen, N= effectif).

Pour chaque patient, il a été colligé plusieurs variables : (Tableau 2, 3 et 4)

- la variation du rapport CNI entre l'examen 1 (T1) et l'examen 2 (T2) nommé  $\Delta CNI1\_2$ ,
- la variation du rapport Cho/Cr entre l'examen 1 (T1) et l'examen 2 (T2) nommé  $\Delta Cho/Cr1\_2$ ,
- la variation du volume entre différents temps d'examen,  $\Delta VFlair1\_2$  représente la variation de volume entre T1 et T2,  $\Delta VFlair2\_3$  représente la variation de volume entre T2 et T3, etc...
- la variation du volume sanguin cérébral relatif entre différents temps d'examen,  $\Delta VSCr1\_2$  représente la variation de volume entre T1 et T2,  $\Delta VSCr2\_3$  représente la variation de volume entre T2 et T3, etc...
- la variation des lactates cotée de façon binaire : émergence (+1), disparition (-1), stabilité (0).

Variable	N	Moyenne	Std Dev	Minimum	Maximum
$\Delta$ CNI1_2	70	-0,33	0,85	-5,30	0,88
$\Delta$ Cho/Cr1_2	70	-0,22	0,55	-2,96	0,56
$\Delta$ VFlair1_2	73	-0,75	11,97	-78	39
$\Delta$ VFlair1_3	73	-0,35	16,17	-101	33
$\Delta$ VFlair1_4	63	2,71	35,95	-118	202
$\Delta$ VFlair1_5	50	1,70	25,73	-99	61
$\Delta$ VFlair2_3	73	0,41	9,37	-36	32
$\Delta$ VFlair2_4	63	3,51	31,64	-102	201
$\Delta$ VFlair2_5	50	1,30	25,73	-97	61
$\Delta$ VFlair3_4	63	3,54	27,52	-96	186
$\Delta$ VFlair3_5	50	1,76	19,99	-91	61
$\Delta$ VFlair4_5	50	1,52	14,00	-68	54

Tableau 2 : Description des écarts de variation  $\Delta$  des différentes variables CNI, Cho/Cr et VFlair. (CNI= Cho/NAA, VFlair = volume Flair, N= effectif, Std Dev = déviation standard)

Variable	N	Moyenne	Std Dev	Minimum	Maximum
$\Delta$ CNI1_2	70	-0,33	0,85	-5,30	0,88
$\Delta$ Cho/créat1_2	70	-0,22	0,55	-2,96	0,56
$\Delta$ VSCr1_2	73	-0,11	0,79	-5,77	0,50
$\Delta$ VSCr1_3	73	-0,05	1,00	-6,31	1,50
$\Delta$ VSCr1_4	63	0,07	1,30	-6,29	4,11
$\Delta$ VSCr1_5	50	0,12	1,29	-6,30	4,39
$\Delta$ VSCr2_3	73	0,06	0,40	-1,34	1,50
$\Delta$ VSCr2_4	63	0,20	0,83	-1,35	4,08
$\Delta$ VSCr2_5	50	0,27	0,88	-1,40	4,37
$\Delta$ VSCr3_4	63	0,15	0,60	-0,76	2,99
$\Delta$ VSCr3_5	50	0,26	0,84	-0,66	4,44
$\Delta$ VSCr4_5	50	0,19	0,64	-0,44	3,01

Tableau 3 : Description des écarts de variations  $\Delta$  des différentes variables CNI, Cho/Cr et VSCr. (CNI= Cho/NAA, VSCr = volume sanguin cérébral relatif, N= effectif, Std Dev = déviation standard)

$\Delta$ Lactates1_2	Fréquence	Pourcentage
NC	2	2,74 %
Disparition (-1)	8	10,96%
Stable (0)	50	68,49%
Emergence (+1)	13	17,81%

Tableau 4 : Descriptif de la variation  $\Delta$  des lactates entre l'examen T1 et l'examen T2.  
Codage binaire.

### 3-2 Analyse univariée :

CNI et Volume :

$\Delta$ CNI1_2	N	Rho	p
$\Delta$ VFlair1_2	70	0,17	0,14
$\Delta$ VFlair1_3	70	0,31	<b>0,008</b>
$\Delta$ VFlair1_4	60	0,35	<b>0,006</b>
$\Delta$ VFlair1_5	47	0,10	0,50
$\Delta$ VFlair2_3	70	0,24	<b>0,04</b>
$\Delta$ VFlair2_4	60	0,25	<b>0,05</b>
$\Delta$ VFlair2_5	47	0,06	0,65
$\Delta$ VFlair3_4	60	0,28	<b>0,02</b>
$\Delta$ VFlair3_5	47	-0,03	0,81
$\Delta$ VFlair4_5	47	-0,17	0,23

Tableau 5 : Corrélations de la variation  $\Delta$  du rapport CNI entre les temps T1 et T2 et la variation de volume entre différents temps d'examens. (Rho = Coefficient de corrélation, p = niveau de signification observé, N = effectif).

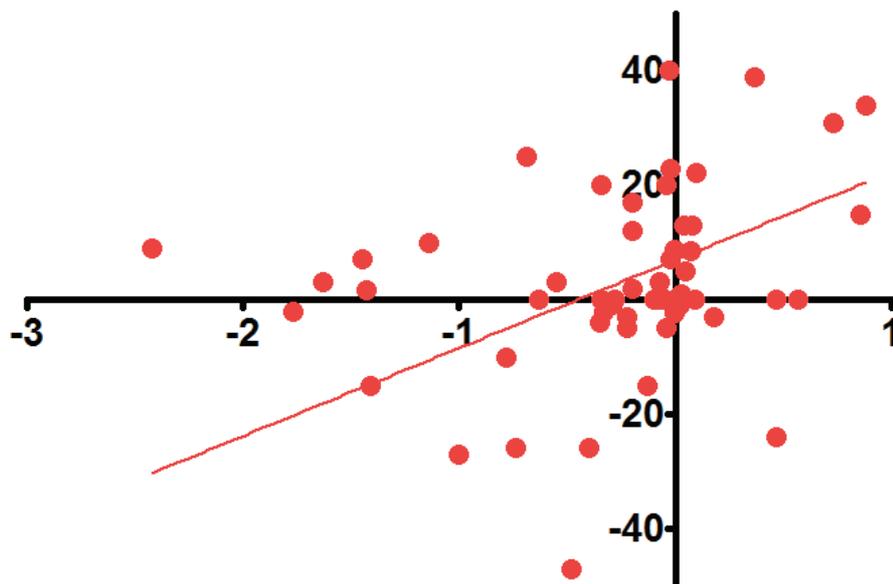
Entre T1 et T2, il n'existe pas de corrélation significative entre notre variation de CNI ( $\Delta$ CNI 1-2) (en moyenne de -0,33) et notre variation de volume ( $\Delta$ VFlair) (en moyenne de -0,75).

Cependant, on observe une corrélation significative entre la variation du CNI des deux premiers examens et la variation du Volume Flair entre T1 et T3 (coefficient de

corrélation  $Rho = 0,31$   $p=0,0086$ ) et entre T1 et T4 (coefficient de corrélation  $Rho = 0,35$   $p=0,006$ ). Au temps T5, il n'existe plus de corrélation significative entre  $\Delta VFlair$  1\_5 et  $\Delta CNI$ 1\_2 ( $Rho=0,09$   $p=0,5$ ).

De même, le  $\Delta VFlair$  2\_3 et  $\Delta VFlair$  2\_4 est corrélé de façon significative à la variation du CNI entre T1 et T2 ( $Rho=0,24$   $p=0,04$  et  $Rho=0,25$   $p=0,05$ ). On retrouve la même corrélation entre  $\Delta VFlair$ 3\_4 et  $\Delta CNI$ 1\_2 ( $Rho=0,28$   $p=0,02$ ).

L'analyse montre donc qu'il existe une corrélation significative entre la variation du CNI à un temps t donné et la variation du volume à moyen terme, cette corrélation étant maximale à 258 jours en moyenne.



*Diagramme de corrélation entre la variation du volume Flair entre T1 et T4 (ordonnées), et la variation du CNI entre T1 et T2 (abscisses) montrant une relation linéaire positive.*

$$\Delta VFlair_{1_4} = 15,4 \Delta CNI_{1-2} + 6,9$$

Ces derniers résultats sont soulignés par le fait que l'on retrouve une corrélation significative de ces deux paramètres entre T2 et T3 (J131-J258 en moyenne), T2 et T4 (J131-J286 en moyenne) et T3 et T4 (J258-J383 en moyenne). Au delà de 510 jours, ce lien n'est plus significatif dans notre étude. (*Tableau 5*)

*Choline/Créatine et Volume :*

$\Delta\text{Cho/cr�at1}_2$	N	Rho	p
$\Delta\text{VFlair1}_2$	70	0,25	<b>0,03</b>
$\Delta\text{VFlair1}_3$	70	0,28	<b>0,01</b>
$\Delta\text{VFlair1}_4$	60	0,25	<b>0,04</b>
$\Delta\text{VFlair1}_5$	47	0,17	0,25
$\Delta\text{VFlair2}_3$	70	0,24	0,16
$\Delta\text{VFlair2}_4$	60	0,11	0,39
$\Delta\text{VFlair2}_5$	47	0,12	0,39
$\Delta\text{VFlair3}_4$	60	0,11	0,38
$\Delta\text{VFlair3}_5$	47	-0,001	0,99
$\Delta\text{VFlair4}_5$	47	-0,01	0,93

*Tableau 6 : Corrélations de la variation du rapport Cho/Cr entre T1 et T2 et la variation de volume entre différents temps d'examens.*

L'étude de la cor relation (Tableau 6) entre la variation du rapport Cho/Cr et la variation du volume Flair entre T1 et T2 retrouve un coefficient de cor relation Rho de 0,25(p=0,03), avec  $\Delta\text{VFlair1}_3$  Rho 0,27 (p=0,03), avec  $\Delta\text{VFlair1}_4$  Rho=0,25 (p=0,04), avec  $\Delta\text{VFlair1}_5$  Rho=0,17 (p=0,25).

L'analyse montre donc, que là aussi, la variation du rapport Cho/Cr entre deux examens donnés   un temps t est cor l e   la variation du volume   moyen terme (entre 0 et 383 jours en moyenne).

*CNI, Cho/Cr et VSCr :*

$\Delta$ CNI1_2	N	Rho	p
$\Delta$ VSCr1_2	70	0,16	0,16
$\Delta$ VSCr1_3	70	0,01	0,92
$\Delta$ VSCr1_4	60	0,09	0,49
$\Delta$ VSCr1_5	47	0,01	0,90
$\Delta$ VSCr2_3	70	-0,03	0,75
$\Delta$ VSCr2_4	60	0,07	0,56
$\Delta$ VSCr2_5	47	0,01	0,90
$\Delta$ VSCr3_4	60	0,20	0,12
$\Delta$ VSCr3_5	47	0,04	0,76
$\Delta$ VSCr4_5	47	0,12	0,38

*Tableau 7 : Corrélations entre la variation du rapport CNI entre les temps T1 et T2 et la variation du Volume Sanguin Cérébral relatif entre différents temps d'examens.*

$\Delta$ Cho/créat1_2	N	Rho	p
$\Delta$ VSCr1_2	70	-0,02	0,98
$\Delta$ VSCr1_3	70	-0,02	0,83
$\Delta$ VSCr1_4	60	0,03	0,76
$\Delta$ VSCr1_5	47	0,01	0,37
$\Delta$ VSCr2_3	70	0,08	0,48
$\Delta$ VSCr2_4	60	0,12	0,32
$\Delta$ VSCr2_5	47	0,17	0,25
$\Delta$ VSCr3_4	60	0,08	0,53
$\Delta$ VSCr3_5	47	0,16	0,27
$\Delta$ VSCr4_5	47	0,16	0,28

*Tableau 8 : Corrélations entre la variation du rapport Cho/Cr entre les temps T1 et T2 et la variation du Volume Sanguin Cérébral relatif entre différents temps d'examens.*

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre la variation des rapports métaboliques CNI ou Cho/Cr entre T1 et T2, et la variation du Volume Sanguin Cérébral relatif aux temps ultérieurs. (Tableau 7 et 8)

*Lactates et Volume :*

$\Delta$ lactates1_2	N	Rho	p
$\Delta$ VFlair1_2	71	0,04	0,73
$\Delta$ VFlair1_3	71	-0,04	0,67
$\Delta$ VFlair1_4	61	-0,13	0,31
$\Delta$ VFlair1_5	48	0,01	0,92
$\Delta$ VFlair2_3	71	0,06	0,58
$\Delta$ VFlair2_4	61	-0,10	0,43
$\Delta$ VFlair2_5	48	-0,01	0,96
$\Delta$ VFlair3_4	61	-0,16	0,19
$\Delta$ VFlair3_5	48	-0,03	0,82
$\Delta$ VFlair4_5	48	-0,05	0,72

*Tableau 9 : Corrélations entre la variation du volume entre différents temps d'examens et l'émergence de lactates entre les temps T1 et T2.*

Là encore, nos résultats ne nous ont pas permis de mettre en évidence de façon significative, une éventuelle corrélation entre l'émergence de lactates à un temps t donné et la variation de volume sur les examens ultérieurs. (Tableau 9)

*Lactates et VSCr :*

<b><math>\Delta</math>Lactates1_2</b>	<b>N</b>	<b>Rho</b>	<b>p</b>
$\Delta$ VSCr1_2	71	0,05	0,67
$\Delta$ VSCr1_3	71	-0,13	0,26
$\Delta$ VSCr1_4	61	-0,01	0,90
$\Delta$ VSCr1_5	48	0,09	0,51
$\Delta$ VSCr2_3	71	-0,15	0,18
$\Delta$ VSCr2_4	61	0,02	0,83
$\Delta$ VSCr2_5	48	0,11	0,44
$\Delta$ VSCr3_4	61	0,01	0,90
$\Delta$ VSCr3_5	48	0,15	0,30
$\Delta$ VSCr4_5	48	-0,11	0,42

*Tableau 10 : Corrélations entre la variation du Volume Sanguin Cérébral entre différents temps d'examens et l'émergence de lactates entres les temps T1 et T2.*

Aucune corrélation significative entre l'émergence de lactates à un temps t donné et la variation de volume sur les examens ultérieurs n'a été retrouvée. (Tableau 10)

#### 4- DISCUSSION :

##### *Population :*

L'analyse descriptive de notre population est en accord avec les données de la littérature. En effet, l'âge moyen de nos patients n'est que de 47,3 ans quand l'équipe de Capelle trouve un âge médian au diagnostic de 37 ans sur 1097 cas. (42) Notre ratio hommes / femmes est respecté : 1,3 dans notre étude pour 1,32 dans la littérature. (1)(43)

Les localisations tumorales de nos patients rejoignent les données de l'équipe de Duffau et Capelle de 2004 (4), à savoir une nette prédominance aux régions frontales.

Notre méthode de segmentation automatique sur la séquence 3D Flair est également en accord avec la méthodologie utilisée dans la littérature. (11) (43) (19) (44) (45)(46)

##### *Réponses à l'objectif principal:*

Nous avons montré que la variation du CNI entre deux examens à un temps t donné, prédit une variation du volume aux cours des examens ultérieurs, et ce en moyenne entre J130 et J386. Au delà de ce délai, nos résultats ne sont plus significatifs, très probablement en raison d'un effectif réduit à T5 (n=47), et d'une dispersion des délais. La corrélation est cependant maximale pour un délai de 258 jours, soit en moyenne 8,5 mois.

Notre étude montre que le CNI prédit l'évolution volumétrique de la lésion, quel que soit le moment de la maladie du patient. En effet pour certains de nos patients, le temps T1 correspondait seulement à la mise en place de la surveillance par IRM multimodale dans notre service, pour d'autres il correspondait au début d'un suivi après résection chirurgicale ou après mise en place d'une chimiothérapie.

De plus, cette corrélation statistique varie dans le même sens, ainsi un CNI qui diminue entre T1 et T2, prédit une diminution du volume lésionnel, et un CNI qui augmente prédit une augmentation volumétrique.

Ces données sont le reflet d'une population homogène en grade mais dont le statut thérapeutique est différent (sous surveillance, post-chirurgie ou sous chimiothérapie).

Ces résultats vont dans le sens des nombreuses études : notamment l'équipe de Mac Knight qui a montré que le CNI augmentait avec la formation des foyers anaplasiques (31), et les équipes de Stadlbauer (32) et Bradac (33) qui proposaient de différencier les bas grades des hauts grades à l'aide de ce paramètre spectroscopique. Alimenti et al, ont montré que le rapport NAA/Cho était le meilleur marqueur d'une progression des GG II sans traitement. (36) Miller et al ont montré en 1996, qu'une diminution du CNI était observé chez les patients répondeurs sous Temodal®. (47) Ceci a été confirmé en 2011, par l'équipe de Guillevin, qui montrait que la diminution du CNI était corrélée de façon significative à une diminution du volume tumoral, et ce de façon plus précoce, chez les patients sous Temodal®. (40)

De façon similaire, nos résultats montrent que la variation du rapport Cho/Cr est prédictive de l'évolution du volume tumoral à moyen terme (entre J0 et J383 en moyenne). Cette corrélation est maximale pour un délai de 127 jours en moyenne, soit environ 4 mois. Au delà de ce délai nos résultats ne sont pas significatifs probablement en rapport avec les mêmes limites que le CNI (effectif réduit à T5 et dispersion des délais). Là encore, ces données sont en accord avec la littérature. Tout comme le CNI, Mac Knight a montré que le rapport Cho/Cr augmentait avec la survenue de foyers anaplasiques. (31) L'équipe de Sahin a montré qu'un taux de Cho/Cr > 1,3 était significativement associé à un gliome haut grade (34), celle de Zeng proposait un cut off de 2,04. (48) En 1997, Tedeschi et al, montrait déjà que le taux de Choline (normalisé sur la créatine hétéro-latérale homonyme) coïncidait avec la dégénérescence maligne des gliomes de bas grades, et qu'un taux d'augmentation supérieur à 30 % pouvait être utilisé comme un indicateur de progression. (35) Lors d'un suivi longitudinal en 2010, Hlail et al, confirmait ces données en montrant qu'un taux de Cho/Cr > 2,4 était associé à un risque de transformation de 83 % à 15,4 mois et que l'élévation du ratio Cho/Cr

semblait débiter 15 mois avant celle du VSCr (37)(49) ; tout comme Bulik et al en 2013. (27)

L'étude menée par Guillevin et al, en 2011 sur des patients sous Temodal®, montrait en plus de la diminution du CNI, que la diminution du rapport Cho/Cr précédait celle du volume chez les patients répondeurs. (40) Hattingen et al, ont utilisé le Créatine normalisée (au parenchyme sain) en 2008, pour démontrer que c'était un facteur prédictif de la progression tumorale et de la transformation maligne. (50)

On notera que dans notre étude que les corrélations entre le CNI et la volumétrie étaient plus forte qu'entre le rapport Cho/Cr et cette même volumétrie, ce qui appelle deux remarques. Le CNI est en effet un marqueur dual, l'incrément de Choline marquant la prolifération tumorale et la décroissance de NAA l'infiltration tumorale. La normalisation de la résonance de Choline a été effectuée dans cette étude en intra lésionnel et non sur la créatine hétéro-latérale homonyme.

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence, de façon significative, une corrélation entre la variation du CNI ou du rapport Cho/Cr à un temps t donné et le volume sanguin cérébral relatif. Ceci est lié au moins pour partie au fait que très peu des gliomes que nous avons suivi avaient un VSCr élevé. Dans notre étude, le VSCr moyen était de 1,15 sur les 5 examens de surveillance sélectionnés pour l'analyse statistique. Contrairement à nous, l'étude de Hlaihel et al (37) a montré que l'augmentation du rapport Cho/Cr semblait corrélée à une augmentation du VSCr dans un délai de 12 mois.

#### *Réponses à l'objectif secondaire :*

De la même manière, nous n'avons pas pu trouver de façon significative l'existence d'une éventuelle corrélation entre l'émergence des lactates à un temps donné et l'évolution du volume tumoral ou du VSCr sur les examens ultérieurs. Ceci pourrait être en partie expliqué par le fait que trop peu de patients ont effectivement présenté une apparition de lactates entre ces deux examens (n=13). Contrairement à nous, dans des études antérieures, Guillevin et al, montraient que l'émergence des lactates était prédictive d'une augmentation du VSCr sur une cohorte de 31 patients (41), et que les

lactates apparaissaient comme un facteur indépendant d'une activité proliférative (28). L'équipe de Law quant à elle, montrait déjà en 2003 et 2006, qu'une augmentation du VSCr au delà de 1,75 s'accompagnait d'une progression volumique et d'une diminution de la survie sans progression. (51) Ce taux supérieur à 1,75 étant prédictif d'une lésion de haut grade avec une sensibilité de 95% et une valeur prédictive positive de 87% (23).

*Limites et axes pour des études futures :*

Une des principales limites de l'étude est en rapport avec la dispersion des délais d'examen. En effet, tous nos patients n'ont pas bénéficié du même suivi (IRM tous les 3 mois ou tous les 6 mois). Le rythme de surveillance des patients atteints d'un gliome de grade II proposé par l'HAS en 2010 est une IRM tous les 6 mois environ ; cependant le suivi peut être plus rapproché à l'appréciation du spécialiste qui suit le patient (neurologue, oncologue ou neurochirurgien) en fonction des données cliniques ou de l'imagerie.

Bien que notre étude ait été réalisée sur une grande cohorte, le temps de suivi maximal (T5) pour l'analyse, limité à 510 jours en moyenne, est apparu comme une limite, elle même liée aux limites temporelles de notre étude. Comme nous l'avons déjà précisé ci dessus, l'évolution d'un GG II est lente sur une longue période ; une étude sur un suivi à plus long terme, à intervalle régulier et homogène de ces patients serait souhaitable.

Une autre question soulevée par ces résultats est celle de la disparition des lactates chez 8 de nos patients entre T1 et T2. Chez 6 d'entre eux cette disparition coïncidait avec les premiers mois de chimiothérapie, ce qui va dans le sens d'une réponse thérapeutique. Pour un autre, cette disparition (entre T1 et T2) coïncidait avec des IRM réalisées à 3 mois et 6 mois d'une résection chirurgicale. Pour ce patient, on pourrait se poser la question d'une éventuelle corrélation entre l'acte chirurgical, qui représente un stress cellulaire important, et l'apparition de lactates. Nous supposons que ces derniers aient été probablement induits par le geste plutôt que par l'évolution tumorale. Enfin, pour un patient, nous n'avons pas d'explication.

La segmentation automatique du volume sur la séquence 3D FLAIR nous apparaît comme une autre limite de l'étude. En effet pour certaines lésions trop remaniées (plages kystisées multiples), le calcul du volume est apparu trop aléatoire, d'où l'exclusion d'un de nos patients avant l'analyse. Il serait intéressant l'évaluer la reproductibilité intra et inter observateur de cette technique.

L'hétérogénéité tumorale doit également entrer en compte dans l'interprétation de nos données, les voxels étant placés toujours au même endroit sur une lésion dans son suivi pour une meilleure reproductibilité, ceci a pu nous faire passer à côté de régions tumorales plus évolutives. (52) L'avenir est-il celui de la spectroscopie multivoxel, qui malgré un temps d'acquisition beaucoup plus long et un post-traitement plus délicat, permettrait une étude des différentes régions d'une lésion hétérogène ?

## 5- CONCLUSION :

Notre étude a démontré l'existence d'une corrélation entre la variation des rapports spectroscopiques (CNI et Cho/Cr) à un temps  $t$  donné et la variation du volume sur les examens ultérieurs à moyen terme. Cette corrélation, d'autant plus forte qu'elle est asynchrone, assoit la précession temporelle du métabolisme relativement au volume tumoral évoquée dans l'introduction.

Fait important, ce temps  $t$  peut correspondre à n'importe quel moment de la maladie dans la vie d'un patient, et quel que soit son statut thérapeutique en cours (surveillance, post-chirurgie, sous chimiothérapie).

Nous prévoyons d'autres analyses, en vue de déterminer le seuil de variation pour lequel nos rapports spectroscopiques CNI et Cho/Cr prédisent une évolution morphologique. La réalisation d'ajustements temporels pourront peut être nous permettre de chiffrer avec plus de précision le délai de cette modification.

La problématique de la dispersion des délais, notée dans notre étude, renvoie à celle, plus générale, de la standardisation de la surveillance des GG II en imagerie. En effet, la grande dispersion des délais de transformation est la limitation majeure du suivi par la seule volumétrie, pourtant outil de référence actuel.

La spectroscopie effectuée lors de la surveillance rhemnologique des patients porteurs d'un gliome de grade II est donc un outil précieux pour leur suivi longitudinal, nos résultats confirmant que le profil métabolique de ces tumeurs se modifie avant même sa croissance morphologique. La détermination du point de commutation métabolique de ces gliomes, c'est à dire le bio-marquage de leur transformation anaplasique (point essentiel de leur prise en charge thérapeutique), ne peut être exploré que par l'imagerie métabolique, ici la spectroscopie et la perfusion.

Cet aspect doit donc être aujourd'hui pris en compte dans une prise en charge multidisciplinaire et spécialisée, s'agissant notamment de l'imagerie. (53)(15)

## BIBLIOGRAPHIE :

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2011 Nov;21(6):633–44.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol*. 2014 Oct;16 Suppl 4:iv1–63.
3. Osborn AG, Salzman KL, Thurnher MM, Rees JH, Castillo M. The new World Health Organization Classification of Central Nervous System Tumors: what can the neuroradiologist really say? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 May;33(5):795–802.
4. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2622–6.
5. Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol*. 2006 Jun;78(2):179–85.
6. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillevin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2006 Sep;60(3):380–3.
7. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Badoual M, Duffau H, Mandonnet E. The silent phase of diffuse low-grade gliomas. Is it when we missed the action? *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Dec;155(12):2237–42.
8. Kurzwelly D, Herrlinger U, Simon M. Seizures in patients with low-grade gliomas--incidence, pathogenesis, surgical management, and pharmacotherapy. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2010;35:81–111.
9. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol*. 2010 Dec;177(6):2708–14.
10. Mandonnet E, Delattre J-Y, Tanguy M-L, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003 Apr;53(4):524–8.
11. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 2013 May;15(5):595–606.
12. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994 Sep 15;74(6):1784–91.
13. Duffau H. [Management of low-grade gliomas]. *Rev Prat*. 2006 Oct 31;56(16):1771–7.
14. Mandonnet E. Mathematical modeling of glioma on MRI. *Rev Neurol (Paris)*. 2011 Oct;167(10):715–20.
15. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncol*. 2015 Mar;17(3):332–42.
16. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res*. 2009 Nov;31(9):931–9.
17. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, Flom RA, Hodak JA, Coons SW, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology*. 1990 Feb;174(2):411–5.
18. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillevin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol*. 2009 Apr;11(2):176–82.
19. Clarke LP, Velthuizen RP, Clark M, Gaviria J, Hall L, Goldgof D, et al. MRI measurement of brain tumor response: comparison of visual metric and automatic segmentation. *Magn Reson Imaging*. 1998 Apr;16(3):271–9.

20. Mandonnet E, Pallud J, Clatz O, Taillandier L, Konukoglu E, Duffau H, et al. Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: principles and applications to management paradigm. *Neurosurg Rev.* 2008 Jul;31(3):263–9.
21. Scott JN, Brasher PMA, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology.* 2002 Sep 24;59(6):947–9.
22. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Dec;171(6):1479–86.
23. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Dec;24(10):1989–98.
24. Maia ACM, Malheiros SMF, da Rocha AJ, da Silva CJ, Gabbai AA, Ferraz FAP, et al. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Apr;26(4):777–83.
25. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging. *Radiology.* 1999 Jun;211(3):791–8.
26. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Feb;25(2):214–21.
27. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Feb;115(2):146–53.
28. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2008 Apr;87(2):181–7.
29. Guillevin R, Menuel C, Martin-Duverneuil N, Chiras J. Apport des nouvelles modalités d'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic et la prise en charge des gliomes. *Neurologie.com.* 2009 Nov 1;1(7):174–80.
30. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2008 Apr;87(2):181–7.
31. McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP, et al. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *J Neurosurg.* 2007 Apr;106(4):660–6.
32. Stadlbauer A, Gruber S, Nimsy C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, et al. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* 2006 Mar;238(3):958–69.
33. Bradac O, Vrana J, Jiru F, Kramar F, Netuka D, Hrabal P, et al. Recognition of anaplastic foci within low-grade gliomas using MR spectroscopy. *Br J Neurosurg.* 2014 Oct;28(5):631–6.
34. Sahin N, Melhem ER, Wang S, Krejza J, Poptani H, Chawla S, et al. Advanced MR imaging techniques in the evaluation of nonenhancing gliomas: perfusion-weighted imaging compared with proton magnetic resonance spectroscopy and tumor grade. *Neuroradiol J.* 2013 Oct;26(5):531–41.
35. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg.* 1997 Oct;87(4):516–24.
36. Alimenti A, Delavelle J, Lazeyras F, Yilmaz H, Dietrich P-Y, de Tribolet N, et al. Monovoxel 1H magnetic resonance spectroscopy in the progression of gliomas. *Eur Neurol.* 2007;58(4):198–209.
37. Hlaiheli C, Guilloton L, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Cotton F. Predictive value of multimodality MRI using conventional, perfusion, and spectroscopy MR in anaplastic transformation of low-grade oligodendrogliomas. *J Neurooncol.* 2010 Mar;97(1):73–80.

38. Griguer CE, Oliva CR, Gillespie GY. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines. *J Neurooncol.* 2005 Sep;74(2):123–33.
39. Colen CB, Shen Y, Ghoddoussi F, Yu P, Francis TB, Koch BJ, et al. Metabolic targeting of lactate efflux by malignant glioma inhibits invasiveness and induces necrosis: an in vivo study. *Neoplasia N Y N.* 2011 Jul;13(7):620–32.
40. Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, Capelle L, Costalat R, Abud L, et al. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer.* 2011 Jun 7;104(12):1854–61.
41. Guillevin R, Menuel C, Abud L, Costalat R, Capelle L, Hoang-Xuan K, et al. Proton MR spectroscopy in predicting the increase of perfusion MR imaging for WHO grade II gliomas. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2012 Mar;35(3):543–50.
42. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg.* 2013 Jun;118(6):1157–68.
43. Bynevelt M, Britton J, Seymour H, MacSweeney E, Thomas N, Sandhu K. FLAIR imaging in the follow-up of low-grade gliomas: time to dispense with the dual-echo? *Neuroradiology.* 2001 Feb;43(2):129–33.
44. Schmitt P, Mandonnet E, Perdreau A, Angelini ED. Effects of slice thickness and head rotation when measuring glioma sizes on MRI: in support of volume segmentation versus two largest diameters methods. *J Neurooncol.* 2013 Apr;112(2):165–72.
45. Angelini ED, Delon J, Bah AB, Capelle L, Mandonnet E. Differential MRI analysis for quantification of low grade glioma growth. *Med Image Anal.* 2012 Jan;16(1):114–26.
46. Sorensen AG, Patel S, Harmath C, Bridges S, Synnott J, Sievers A, et al. Comparison of diameter and perimeter methods for tumor volume calculation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):551–7.
47. Miller BL, Chang L, Booth R, Ernst T, Cornford M, Nikas D, et al. In vivo 1H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci.* 1996;58(22):1929–35.
48. Zeng Q, Liu H, Zhang K, Li C, Zhou G. Noninvasive evaluation of cerebral glioma grade by using multivoxel 3D proton MR spectroscopy. *Magn Reson Imaging.* 2011 Jan;29(1):25–31.
49. C. Hlaiheli LG. Suivi longitudinal en spectroscopie des gliomes de bas grade. *J Radiol - J RADIOL.* 2008;89(10):1233–1233.
50. Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. *Neuroradiology.* 2008 Sep;50(9):759–67.
51. Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, et al. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging--prediction of patient clinical response. *Radiology.* 2006 Feb;238(2):658–67.
52. Furuya S, Naruse S, Ide M, Morishita H, Kizu O, Ueda S, et al. Evaluation of metabolic heterogeneity in brain tumors using 1H-chemical shift imaging method. *NMR Biomed.* 1997 Jan;10(1):25–30.
53. Mariş D, Nica D, Mohan D, Moisa H, Ciurea AV. Multidisciplinary management of adult low grade gliomas. *Chir Buchar Rom* 1990. 2014 Oct;109(5):590–9.

ANNEXE 1

**CLASSIFICATION OMS**

	<b>Astrocytome</b>	<b>Oligodendrogliome</b>	<b>Mixte</b>
<b>Grade I</b>	Astrocytome pilocytique		
<b>Grade II</b>	Astrocytome	Oligodendrogliome	Oligoastrocytome
<b>Grade III</b>	Astrocytome anaplasique	Oligodendrogliome anaplasique	Oligoastrocytome anaplasique
<b>Grade IV</b>	Glioblastome		





UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



## RESUME

**Objectif :** Etudier les corrélations entre les paramètres IRM métaboliques et, morphologiques dans la surveillance des gliomes de bas grade (grade II OMS).

**Matériel et méthodes :** Etude longitudinale prospective, entre mars 2012 et juillet 2015 au CHU de Poitiers. Les patients inclus étaient porteurs d'un gliome grade II et avaient au minimum 3 IRM multimodales consécutives sans modification thérapeutique. Paramètres étudiées : CNI, Cho/Cr, lactates, le VSCr, et volume tumoral (T2 FLAIR).

Analyse univariée (corrélation de Spearman).

**Résultats :** 73 patients inclus (55 oligodendrogliomes, 10 oligoastrocytomes, 6 astrocytomes, et 2 sans preuve anatomopathologique). L'analyse s'est limitée à 5 examens de suivi. Nous avons mis en évidence l'existence d'une corrélation significative entre les variations métaboliques à un temps t donné et la variation du volume tumoral aux examens ultérieurs,. Ce temps t peut correspondre à n'importe quel moment de la maladie dans la vie d'un patient, et quel que soit son statut thérapeutique en cours (surveillance, post-chirurgie, sous chimiothérapie). L'ordre de grandeur de cette prédictivité est en moyenne de 4 mois pour le Cho/Cr et de 8,5 mois pour le CNI.

**Conclusion :** La spectroscopie proton est donc un outil précieux, non invasif et complémentaire de la volumétrie, pour le suivi des gliomes de grade II. L'évolution de leur profil métabolique prédit l'évolution du volume tumoral à moyen terme.

**Mots clés :** Gliomes grade II OMS, IRM, spectroscopie, suivi.