



Parametric Response Map as a new MRI approach for the characterization of post-traumatic cerebral edema

Jules Grèze

► To cite this version:

Jules Grèze. Parametric Response Map as a new MRI approach for the characterization of post-traumatic cerebral edema. Human health and pathology. 2015. dumas-01152546

HAL Id: dumas-01152546

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01152546>

Submitted on 18 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2015,

n°

**Le suivi voxel-à-voxel de l'imagerie de diffusion : un
nouveau regard sur l'évolution de l'œdème cérébral post
traumatique**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

JULES GREZE

Né le 18 janvier 1985, à Annecy

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE *

Le 28 avril 2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du Jury : M., le Professeur Payen Jean-François

Directeur de Thèse : M., le Docteur et Maitre de Conférence Bouzat Pierre

Membres : M., le Professeur Krainik Alexandre

M., le Docteur Francony Gilles

M., le Docteur Barbier Emmanuel

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Remerciements

A messieurs les membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et de juger mon travail, Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Un grand merci également l'accueil dans la spécialité et pour avoir su me convaincre que l'intérêt se trouvait de l'autre côté du champ opératoire...

A Monsieur le Professeur Alexandre Krainik,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury et de juger mon travail, Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mes remerciements respectueux.

A Monsieur le Maître de Conférences Pierre Bouzat,

Un grand merci pour avoir accepté la direction de la thèse et pour les conseils avisés qui allaient avec. Merci également pour les blagues, la bonne humeur au travail, le pragmatisme et la stimulation intellectuelle que ce soit du côté de la recherche ou de la clinique.

A Monsieur le Docteur Gilles Francony,

Je te remercie pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais également pour m'avoir fait me creuser la tête, m'interroger et me replonger dans les fondamentaux plus d'une fois ! Enfin merci pour ta simplicité et ta gentillesse au quotidien.

A Monsieur Emmanuel Barbier,

Je te remercie pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais également pour m'avoir ouvert si gentiment les portes de l'équipe 5. Merci pour ta patience et pour avoir su guider mon questionnement de « scientifique » novice...

A Benjamin sans qui rien de ce travail n'aurait été possible

A Chloé, pour beaucoup de choses et pour le reste à venir

Résumé :

Introduction: L'étude IRM de l'œdème cérébral (OC) post traumatique est classiquement réalisée par mesure de la valeur moyenne au sein d'une région d'intérêt (ROI) du coefficient de diffusion apparent (ADC). Une technique d'analyse d'image voxel-à-voxel, appelée « parametric response map » (PRM) s'est avérée prometteuse dans l'étude des tumeurs cérébrales. L'objectif de cette étude est de comparer les analyses par PRM et par ROI dans l'étude de l'OC post traumatique chez le rat.

Matériel et Méthodes: 18 rats Wistar ont été traumatisés et 7 rats non traumatisés ont formé le groupe contrôle. Les acquisitions étaient réalisées avant le traumatisme (H.ref), puis jusqu'à 2 heures post trauma. Les analyses étaient réalisées sur ROI corticales et cérébrales. La PRM était réalisée en calculant la différence de valeur d'ADC au sein de chaque voxel entre H.ref et chaque temps post trauma. Les fractions de voxels ayant une augmentation, une diminution ou un ADC stable étaient mesurées et la valeur moyenne d'ADC au sein de la ROI calculée.

Résultats: L'approche classique a retrouvé une différence d'ADC entre rats traumatisés et rats sham au sein de la ROI corticale ($p=0,04$) mais pas au sein de la ROI cérébrale ($p=0,32$). La PRM sur ROI cérébrale a retrouvé cet OC dans le groupe trauma ($p<0,001$) et a permis de préciser son type (vasogénique, cellulaire ou mixte) et sa localisation. La PRM réalisée après le traumatisme a également permis de prédire le type d'OC à H2 avec précision (Sp 100%, Sn 88,9%).

Conclusion: L'analyse PRM est un bon outil pour étudier la complexité de l'OC post traumatique. Elle peut identifier ses différentes composantes et prédire le type d'œdème à H2.

Abstract :

Purpose: i) To characterize the nature of cerebral edema in a rat model of diffuse traumatic brain injury (TBI) using parametric response map (PRM) approach compared to classical averaged apparent diffusion coefficient (ADC) analysis; ii) to see whether early acquisition of PRM could predict the short-term evolution toward vasogenic or cellular edema after trauma.

Materials and Methods: Eighteen rats subjected to diffuse TBI (TBI group) were compared to 7 sham-operated rats (control group). Diffusion-weighted acquisitions were acquired before (H.ref) and immediately after the insult (H0), and at 60 min (H1) and 120 min (H2) later. Mean ADC values and PRM analysis were performed in two regions of interest (ROI): cortex (cortical ROI) and whole brain (Brain ROI). The diagnostic performance of PRM acquired at H0 to predict the nature of brain edema at H2 was assessed using the area under the receiver-operating characteristic curve (AUC-ROC).

Results: Compared to the sham-operated group, TBI group had posttraumatic edema in the cortex ROI using ADC analysis ($p=0.04$). No difference was found between the two groups where considered the brain ROI ($p=0.32$ versus sham-operated). PRM approach could detect the presence of posttraumatic edema even in the brain ROI ($p<0.01$ versus sham-operated). In addition, early PRM analysis could predict the evolution toward vasogenic or cellular edema at H2 (specificity 100%, sensitivity 89%).

Conclusion: These findings indicate that PRM approach might be more accurate than ADC analysis to identify post-traumatic brain edema. A better knowledge of the nature of brain edema after TBI may help physician to personalize the patient management.

Préambule

Les traumatismes crâniens (TC) sont retrouvés dans plus de 50% des accidents mortels et représentent une des premières causes de mortalité chez le sujet jeune (1). On estime qu'ils sont la cause de 50.000 décès et de 235.000 hospitalisations par an aux Etats Unis. Trente-cinq pourcents des survivants présentent des séquelles neurologiques allant du handicap mineur jusqu'à la dépendance. Au-delà des lourdes conséquences individuelles, la prise en charge de ces TC pour la société représente un véritable enjeu de santé publique.

Deux types de lésions apparaissent au décours du TC : les lésions dites primaires, conséquences directes de l'impact : fracture du crâne voire plaie cranio cérébrale, saignement intra ou extra cérébral (hématome extra-dural, sous-dural ou intra-parenchymateux) ou encore cisaillement de la partie axonale des neurones créant des lésions axonales diffuses. La prévention du développement de telles lésions est impossible en dehors de la prévention de la survenue de l'accident en lui-même. Ces lésions cellulaires initiales sont responsables d'un ensemble de phénomènes (excitotoxicité, défaillance énergétique cellulaire, altération de la barrière hémato encéphalique...) conduisant à la formation d'une accumulation d'eau intracérébrale appelée œdème cérébral. Du fait du caractère inextensible de la boîte crânienne, cette augmentation de volume cérébral conduit rapidement à une hypertension intracrânienne (HTIC), responsable d'une perturbation de l'hémodynamique cérébrale et de l'écoulement du liquide céphalorachidien. Ces perturbations vont entraîner l'apparition de phénomènes ischémiques locaux, eux-mêmes responsables de phénomènes œdémateux. Au

final, un cercle vicieux d'aggravation lésionnelle se met en place et l'œdème cérébral (OC) en est la pierre angulaire.

Depuis 1967 et les travaux de l'équipe de Klatzo, il est admis qu'il existe différents type d'OC selon qu'il s'agisse d'une accumulation intracellulaire d'eau (œdème cellulaire ou cytotoxique) ou d'une accumulation d'eau au niveau de l'interstitium extracellulaire (œdème vasogénique) (2). Ces deux entités correspondent à deux mécanismes physiopathologiques distincts : dans le cas de l'œdème cellulaire, la faillite énergétique entraîne un dysfonctionnement des pompes ioniques permettant de maintenir le volume cellulaire constant. Dans le cas de l'œdème vasogénique c'est l'altération fonctionnelle ou anatomique de la barrière hémato encéphalique (BHE) qui est à l'origine de l'accumulation d'eau extracellulaire.

L'IRM est une méthode performante pour apprécier l'importance de l'OC, notamment par la technique de diffusion qui représente le mouvement aléatoire (mouvement Brownien) des molécules d'eau sous l'influence de l'agitation thermique. Cette diffusion dépend de la masse de la molécule, de la viscosité du milieu et de la température. Dans les conditions expérimentales comme en pratique clinique, la température est maintenue stable et la masse de la molécule d'eau ne varie pas. Ainsi la diffusion dépend de la viscosité du milieu, en pratique dépendante elle-même de la micro architecture locale : compartimentation, tortuosité et anisotropie du milieu. Au sein du liquide céphalo rachidien (LCR) par exemple, les molécules sont peu limitées dans leur mouvement et la diffusion est importante, à l'inverse, dans le milieu intracellulaire très cloisonné, la diffusion est réduite.

Du fait de ces propriétés, la diffusion permet l'appréciation de l'OC de par les modifications pathologiques des mouvements d'eau qu'il entraîne. Il est possible de calculer

pour chaque unité de volume étudié (voxel) un coefficient de diffusion apparent de l'eau (ADC), permettant ainsi de réaliser une cartographie de la diffusion au sein d'une région d'intérêt. Par exemple, lors d'un œdème cellulaire, le compartiment cellulaire gonfle et prend plus de place, ce qui augmente les contraintes sur les molécules d'eau extracellulaires. Il en résulte alors une baisse de la diffusion (2). Inversement, lors de l'œdème vasogénique, les mouvements d'eau du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel entraînent un élargissement de l'espace extracellulaire, se traduisant par une diminution des contraintes sur les mouvements des molécules d'eau extra cellulaires et donc par une augmentation de la diffusion et du ADC. Actuellement, de nouvelles hypothèses sur l'interprétation des valeurs d'ADC (composante de diffusion intra ou transcellulaire notamment) se posent et restent à développer (2).

Dans la plupart des essais précliniques qui étudient l'OC par IRM de diffusion, ces valeurs d'ADC sont classiquement obtenues par moyennage de l'ensemble des valeurs contenues au sein d'une région d'intérêt (ROI) spécifique, habituellement incluant le cortex et le caudoputamen. Cette approche largement utilisée a plusieurs faiblesses : elle est incapable de mettre en évidence l'hétérogénéité lésionnelle oedemateuse ainsi que son évolution au cours du temps. Elle suppose également que les lésions cérébrales sont réparties majoritairement dans les ROI définies à priori. Une des caractéristiques du TC est justement de créer une importante hétérogénéité lésionnelle, avec coexistence d'œdème vasogénique et cellulaire, de proportions et de répartition variables au cours du temps (3). Cette approche classique par moyennage au sein de ROI est donc problématique dans ce cadre.

A l'heure actuelle, le développement de nouvelles thérapeutiques anti-œdémateuses et neuroprotectives reste un challenge. Les études pré cliniques nécessitent un modèle de

traumatisme crânien parfaitement maîtrisé ainsi qu'une interprétation adéquate des données de ce modèle. Cette compréhension est rendue difficile par la grande diversité lésionnelle induite par les TC. Les mêmes difficultés ont conduit les chercheurs en oncologie à imaginer de nouveaux outils permettant d'interpréter de façon correcte leurs données. L'équipe de Moffat a proposé une façon d'interpréter les cartes d'ADC basée non pas sur le moyennage des valeurs brutes d'ADC, mais sur une analyse voxel-à-voxel de l'ADC au cours du temps : la fonctionnal diffusion map (FDM). Cette technique par FDM, à la différence de l'approche classique, a permis de prédire avec succès le pronostic tumoral (4). D'autres équipes ont généralisé cette approche voxel-à-voxel à d'autres paramètres IRM comme le débit sanguin cérébral pour prédire avec succès la survie de patients atteints de tumeurs cérébrales (5). Ce suivi voxel-à-voxel d'un paramètre au cours du temps a été baptisé Parametric Response Map (PRM) (cf.notice 1).

Il nous semble que du fait de sa complexité, l'étude de l'OC post traumatique par moyennage de valeur brutes d'ADC au sein de ROI présélectionnées est insuffisante pour refléter l'ensemble des phénomènes induits par le TC. De plus le moyennage peut masquer par « dilution » certains phénomènes peu importants en terme de variation brute d'ADC mais potentiellement importants en terme de physiopathologie tels que la composante vasogénique de l'OC. Il n'y a à l'heure actuelle aucune étude ayant étudié l'apport de la PRM dans le cadre du TC. Pour toutes ces raisons, nous avons formulé l'hypothèse que la PRM pouvait être utilisée dans l'analyse de l'OC post traumatique chez le rat. Le but de notre travail était double : comparer l'approche PRM à l'approche classique dans notre modèle de traumatisme crânien par impact accélération (cf. notice 2), et tester la capacité de l'analyse par PRM à prédire l'évolution œdémateuse deux heures après le TC.

Notice 1,

Analyse PRM

1ere étape : acquisition et recalage de cartes d'ADC à deux temps différents (ex. ici H0 et H1)

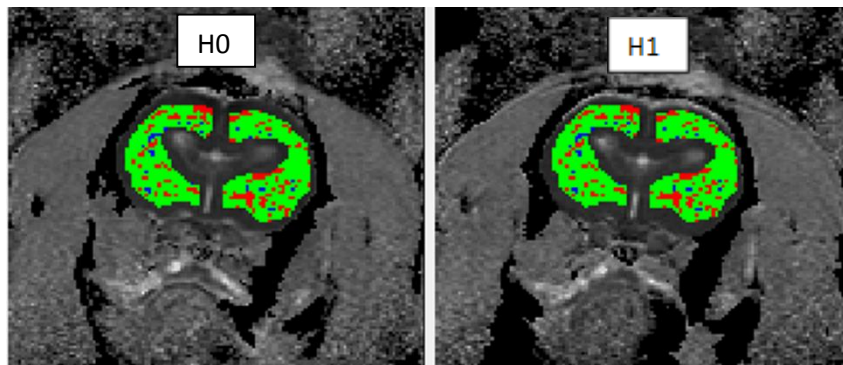
2eme étape : choix d'une région d'intérêt (ROI) au sein de laquelle on appliquera l'analyse PRM

3eme étape : choix d'un seuil d'ADC Δ permettant de définir 3 types de voxels par analyse PRM :

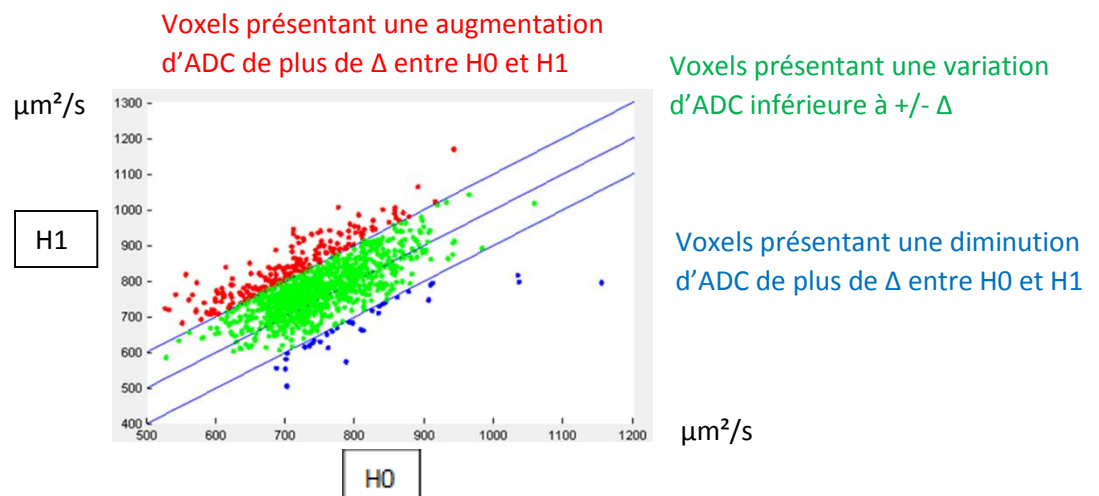
- Voxels **verts** : voxels dont la variation d'ADC est inférieure à Δ entre H0 et H1
- Voxels **rouges** : voxels dont la valeur d'ADC augmente de plus de Δ entre H0 et H1
- Voxels **bleus** : voxels dont la valeur d'ADC diminue de plus de Δ entre H0 et H1

4eme étape : représentation de l'analyse PRM effectuée entre H0 et H1 selon 3 méthodes :

- Représentation anatomique par surimpression de l'analyse PRM sur la carte d'ADC



- Scatter Plot représentant la dispersion des variations d'ADC entre H0 et H1



- Représentation sous forme de proportions de voxels **verts**, **rouges** et **bleus**
(total=100% des voxels de la ROI)

| | H0 | H1 |
|-----------|----|----------|
| PRMr (%) | | 17.0268 |
| PRMg (%) | | 80.2074 |
| PRMb (%) | | 2.7658 |
| Mean_pre | | 742.2178 |
| Mean_post | | 780.3852 |

17% de voxels **rouges**

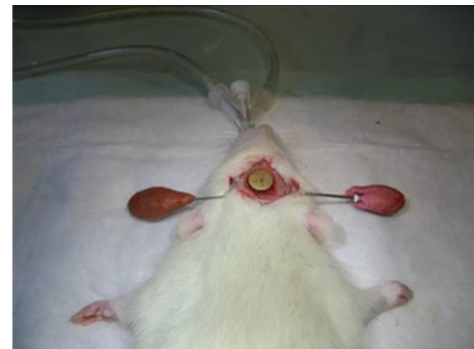
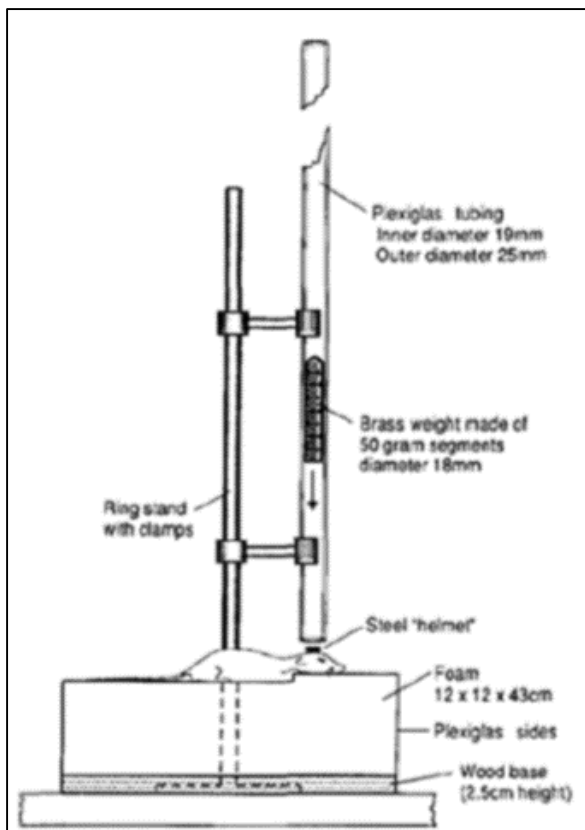
80% de voxels **verts**

3% de voxels **bleus**

Valeur moyenne d'ADC à H0

Valeur moyenne d'ADC à H1

Notice 2, Modèle de traumatisme crânien par protocole impact-accélération



Positionnement du « casque » de protection sur la suture Bregma, scalp ouvert

Positionnement du rat pendant la réalisation du traumatisme

Protocole décrit par Marmarou en 1994 (6,7) :

- Le rat est positionné anesthésié en décubitus ventral sur un support en mousse
- Chute d'une masse de 500g d'une hauteur de 1,5m à travers un cylindre en plexiglas
- Réception sur le crâne du rat préalablement équipé d'un « casque » de protection, positionné au niveau de la suture Bregma
- L'impact induit un mouvement de flexion-extension responsable de **lésions diffuses sans fracture osseuse ni hématome intra parenchymateux**
- Le « casque » est retiré immédiatement après le traumatisme, le scalp suturé et le rat replacé dans l'IRM pour l'acquisition post traumatique immédiate (H0)

Parametric Response Map as a new MRI approach for the characterization of post-traumatic cerebral edema

Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a major public health care issue accounting for 235.000 hospitalizations per year in the U.S. (1). Development of brain edema following TBI is one of the determinants for secondary brain injuries that add to the burden of initial lesions by increasing intra-cranial pressure (ICP) and compromising cerebral hemodynamics. Two types of cerebral edema have been described since 1967: the vasogenic edema related to blood brain barrier leakage and the cellular edema induced by water and electrolytes accumulation inside the cell (2).

Monitoring post-traumatic cerebral edema remains challenging. Apparent diffusion coefficient (ADC) of water measured with diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) is a valid marker to characterize cerebral edema. This parameter may be used to distinguish between the vasogenic edema, as reflected by increased ADC values in the cerebral tissue, and the cellular edema with decreased ADC values (3). In preclinical studies, ADC values are usually averaged across regions of interest (ROI), classically restricted to the cortex area to obtain information about the type of cerebral edema (3–5). However, this approach does not account for the possible heterogeneity of cerebral edema within the brain tissue (6).

In experimental models of TBI, different patterns of ADC over time were observed in identifying the development of post-traumatic brain edema, and the results were not

univocal. Focal TBI models with cortical cryogenic lesion induced vasogenic edema whereas controlled cortical impact models obtained prominent cellular edema within the core lesion and vasogenic edema in the surrounding area (7,8). Following diffuse TBI induced by a weight-drop model, bi-modal evolution course of ADC values was found with an initial increasing of ADC followed by an ADC decrease (3). Other authors found, however, global decrease of ADC in this model (9). Collectively, these results suggest that applying a uniform ADC value may blunt the tissue heterogeneity in brain edema following different TBI models.

The ADC heterogeneity in brain has been addressed recently in tumor studies. A functional diffusion map approach evaluated the ADC modifications over time on a voxel-wise basis in brain cancer patients (10). That study showed that a voxel-based approach was associated with the subsequent evolution of the tumor, i.e., early changes in tumor ADC values could be used as a prognostic indicator of subsequent volumetric tumor response, whereas averaged ADC values in brain tissue had no predictive value (10). Galbán et al. generalized this voxel-based quantification to perfusion MRI and successfully predicted the survival of patients with brain cancer (11). This voxel-based image analysis technique, i.e., the parametric response map (PRM), could be more accurate to assess the heterogeneity of cerebral edema than averaged ADC values after brain insult. Our intent was to implement PRM approach in a rodent model of diffuse TBI and to see whether this approach could detect the two components of the post-traumatic cerebral edema. The aims of this study were to characterize cerebral edema in a rat model of traumatic brain injury with the PRM approach compared to classical ADC analysis; and to see whether early ADC values obtained with PRM could predict vasogenic or cellular cerebral edema two hours after the trauma.

Material and Methods

Experimental Protocol

The study design received approval from the local Internal Evaluation Committee for Animal Welfare and Rights. Experiments were conducted in accordance with French Government guidelines (licenses 380819 and A3851610008). A series of experiments with two groups of adult male Wistar rats (350-450g) was conducted, including a TBI group (n = 18 rats) and a Sham-operated group (n = 7 rats). Anesthesia was induced and maintained with isoflurane (inhaled fraction of 2.0%) during the study period. After tracheal intubation, rats were mechanically ventilated with 60% air–40% oxygen using a rodent ventilator (SAR-830/P, CWE, Ardmore, PA). Catheters were inserted into the femoral artery and vein for blood gases (PaO₂, PaCO₂) and blood pressure monitoring, and for the administration of fluids. Rectal temperature was kept at 36.5±0.5°C using a heating device. As per the initial description of impact-acceleration model (12,13), TBI was induced by dropping a 500g mass through a vertical cylinder from a height of 1.5m onto a metallic disc glued to the skull. The reference time (H.ref) corresponded to the first MRI acquired before trauma in the TBI group or equivalent time in the Sham group.

MRI Measurements

MRI was performed at 7T in a horizontal bore magnet (Bruker Biospec 47/40 USR AV III, Bruker BioSpin, France; IRMaGe facility, Grenoble, France) equipped with actively shielded gradient coils generating gradients of up to 600mT/m. Four anatomical (T2w) and diffusion-weighted images (DWI) were acquired in the TBI group: before the trauma (H.ref), immediately (H0), at 60min (H1), and at 120min (H2) after the insult. The same images protocol was repeated three times in the Sham group: initial (H.ref), at 60min (H1) and at 120min (H2). For the DWI, seven adjacent axial slices (1mm thickness) were acquired between -5 mm and +1 mm relative to the Bregma, using ultrafast echo planar imaging (EPI; repetition time = 2200msec; echo time = 30msec; field of view = 30x30mm²; segments=2; acquisition matrix = 128x128; 16 averages). Parameters of the diffusion sensitization were: duration (δ) = 1.39msec, separation (Δ) = 15msec, $b \sim 0$ sec/mm² (reference) or $b = 800$ sec/mm². The DWI acquisition time lasted about 8min. Then, ADC maps were computed as the mean of the ADCs observed in each of three orthogonal directions.

Image analysis

Two ROI were manually drawn on the ADC maps: one classical ROI including cortex area (Cortex ROI) of each hemisphere and one including the whole brain tissue, excluding ventricle (Brain ROI). As rats in the TBI-group had MRI measurements before and after TBI, images acquired before the trauma were co-registered to T2-weighted images acquired after the trauma using an automated, normalized cross correlation algorithm (co-register function in SPM12 free software, distributed under the terms of the GNU General Public License as published by the Free Software Foundation).

The PRM approach was conducted as follows. First, we calculated the threshold that designated a significant change in ADC within the voxel for each animal. To determine this threshold, we performed two linear least squares regression analyses between ADC values obtained at the reference time point (H.ref) and at each of the two following time points H1 and H2 for each Sham operated animal. The mean threshold and its 95% confidence interval were then determined from these 14 linear regression lines. Second, PRM analysis was applied to each TBI rat using this threshold. We computed pixel-wise the ADC differences between the reference time and H0, H1 or H2. If these intra-voxel ADC differences were comprised within the threshold value as defined above, the voxel was considered as stable and was labeled green (PRM0). Voxels where ADC differences exceeded that threshold were labeled red (PRM+). Conversely, voxels where ADC differences were lower than threshold were labeled blue (PRM-). Results were expressed as the percentage of green, red and blue voxels within the brain ROI. Therefore, three PRM maps over time for the TBI group were obtained: between H.ref and H0 (TBI_{PRM-H0}), between H.ref and H1 (TBI_{PRM-H1}) and between H.ref and H2 (TBI_{PRM-H2}). Two PRM maps over time for the Sham group were obtained: between H.ref and H1 (Sham_{PRM-H1}) and between H.ref and H2 (Sham_{PRM-H2}).

Statistical analyses

Data are expressed as mean \pm SD. Analysis for statistical significance of temporal changes was performed with one-way analysis of variance for repeated measurements (time x groups). Each value was compared with that obtained at the reference time (H.ref) using the Tukey test as a post-hoc test (intragroup analysis). Intergroup analysis was performed using the non-parametric Mann-Whitney test as a post hoc test. (Prism, Graphpad Software Inc., La

Jolla, CA, USA). To assess the accuracy value of early PRM analysis in detecting vasogenic or cytotoxic edema at H2, we used Receiver-Operating Characteristic (ROC) analysis. Areas under the ROC curve (AUC) for all PRM parameters were compared by use of a test for dependent ROC curves (Xlstat, Addinsoft SARL, New York, NY, USA).

Results

Physiological data

Physiological data including weight, mean arterial pressure, pH and PaCO₂ were not significantly different between the two groups at H.ref except for PaO₂ (Table 1).

Classical analysis of ADC

Using the averaged ADC approach, there were no significant ADC changes over time for each group of rats in the Cortex- and Brain- ROI (intragroup analysis). Mean ADC values in the two groups were significantly different in Cortex-ROI at H2 with a mean ADC value lower in the TBI group at H2: $715 \pm 102 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ vs. $781 \pm 42 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ for the Sham group ($p=0.04$; Fig. 1a). For the Brain-ROI, mean ADC values were comparable between the two groups at H2 ($748 \pm 114 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ for the TBI group vs. $801 \pm 49 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ for the Sham group $p=0.32$; Fig. 1b). Except for the ROI-Cortex at H2, mean ADC values were comparable between the TBI and the Sham group for all ROI and all times.

PRM analysis of ADC

Using PRM approach, we first performed PRM analysis in the Sham group to assess the threshold below which 95% of the voxels are considered as stable (PRM0 definition). This threshold was set at $100 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ since the proportion of voxels with ADC variation lower than $100 \mu\text{m}^2/\text{sec}$ was $95 \pm 3\%$ for Sham_{PRM-H1} and $95 \pm 2\%$ for Sham_{PRM-H2}. Performing PRM in the TBI-group using the same threshold, we found visual differences in the nature of brain edema after TBI including voxels with cellular edema (PRM-, Fig.2a), vasogenic edema (PRM+)(Fig.2b), mixed pattern of vasogenic and cellular edema (Fig.2c) or no edema (PRM0) (. The TBI group had a lower proportion of voxels with unchanged ADC values than Sham group: TBI_{PRM-H1} vs. Sham_{PRM-H1} (PRM0: $75 \pm 15\%$ vs. $95 \pm 3\%$, $p < 0.001$; Fig. 3) and TBI_{PRM-H2} vs. Sham_{PRM-H2} (PRM0: $76\% \pm 23$ vs. $95\% \pm 2$, $p = 0.015$; Fig. 3) demonstrating the development of post-traumatic edema. This analysis also showed that cerebral edema could be composed of both PRM+ and PRM- voxels, suggesting that the two types of edema may coexist within the same animal.

To further characterize the development of edema in the TBI group, TBI animals were assigned to one of the two following subgroups according to the evolution of their mean ADC value between H.ref and H2 in the Brain-ROI: 1) animals presenting an increase of ADC were assigned to the vasogenic edema subgroup, and 2) animals presenting a decrease of ADC to the cytotoxic edema subgroup. Using this approach, 11 rats were assigned to the vasogenic edema subgroup, and 7 rats to the cytotoxic edema subgroup. As expected, an intra group analysis revealed a significant change in ADC value within the vasogenic edema subgroup ($p = 0.0014$) with increased ADC values at H0, H1 and H2 compared to H.ref (H.ref vs H0: Mean difference = $-31.1 \mu\text{m}^2/\text{sec}$, $q = 3.9$, 95%CI: $[-61.1, -1.26] \mu\text{m}^2/\text{sec}$; H.ref vs H1: Mean difference = $-45.7 \mu\text{m}^2/\text{sec}$, $q = 5.8$, 95%CI: $[-75.7, -15.8] \mu\text{m}^2/\text{sec}$. H.ref vs. H2: Mean difference = -35.7

$\mu\text{m}^2/\text{sec}$, $q=4.5$, 95%CI: $[-65.7, -5.8] \mu\text{m}^2/\text{sec}$) but not in the cytotoxic subgroup ($p=0.2$). The evolution over time of the mean ADC value differed between the two subgroups, in line with the subgroup definition, ($p<0.01$; Fig. 4) with a mean ADC at H2 lower in the cytotoxic edema subgroup than in the vasogenic edema subgroup (vasogenic subgroup: $802.7\pm33.3 \mu\text{m}^2/\text{sec}$, 95%CI: $[780.4, 825.1] \mu\text{m}^2/\text{sec}$, cytotoxic subgroup: $694.3\pm135.7 \mu\text{m}^2/\text{sec}$, 95%CI: $[551.9, 836.6] \mu\text{m}^2/\text{sec}$, $p<0.01$; Fig. 4). We then performed PRM analysis on these two subgroups. PRM- and PRM+ voxels were found in each subgroup. The vasogenic edema subgroup presented less than 5% PRM- voxels and a sustained more than 15% of PRM+ voxels across the experiment. Conversely, the cytotoxic edema subgroup presented a sustained proportion of more than 25% of PRM- voxels with less than 8% of PRM+ voxels (Fig. 5). Evolutions of PRM- and PRM+ voxels were also significantly different between the two subgroups ($p<0.01$ and $p<0.01$; Fig. 5). Evolutions of PRM- and PRM+ voxels were also significantly different between the two subgroups ($p<0.01$ and $p<0.01$; Fig. 5).

PRM analysis of early ADC maps as biomarker of late cerebral edema

Since vasogenic and cytotoxic cerebral edemas were induced by our TBI model, we evaluated whether early PRM approach at H0 predicted the type of cerebral edema at H2 in the all the animals of the TBI-group. The ROC analysis showed that the proportion of PRM+ voxels at H0 has an excellent accuracy to predict the type of edema at H2 (AUC=0.991, 95% CI: $[0.991, 0.991]$, Fig.6). The threshold to predict vasogenic edema was set at 5% of PRM+ voxels at H0 with a specificity of 100%, a sensibility of 88.9%, a positive predictive value of 100% and a negative predictive value of 85.7%. The ROC analysis also indicated that the

proportion of PRM+ voxels at H0 was more accurate than the proportion of PRM- voxels at H0 to predict the type of edema at H2 (AUC=0.704, 95%CI: [0.437, 0.970], $p<0.01$, Fig.6).

Discussion

In this study, we evaluated brain edema using ADC and the impact-acceleration trauma model. ADC estimates obtained inside several ROI were characterized using either mean value or PRM. In the whole brain, the mean value approach did not detect any difference between the Sham and the trauma animals while PRM did. PRM analysis was also able to detect difference in the temporal evolution of cerebral edema between the trauma animals. In this study, the acceleration-impact trauma induced different evolutions of ADC which we ascribed to different edematous patterns: massive cellular edema, predominant vasogenic edema or mixed pattern. A PRM analysis performed on the early post trauma ADC could be used to predict the type of edema observed two hours later. This suggests that PRM analysis could be used as an imaging biomarker to distinguish specific subgroups in preclinical studies and thereby improve the design of preclinical drug trials.

The impact acceleration model is known to induce diffuse traumatic brain injury (12,13) with diffuse axonal injuries (14). Most of the previously published studies focused on ADC values to assess cerebral edema and limited their investigations to specific small ROIs such as cortex and striatum (3–5). Using a cortical ROI, our findings were consistent with previous studies showing a post traumatic decrease of ADC value at H2 (5). However, when using this classical mean-value approach on a larger ROI, we did not observe any difference between the TBI and the Sham groups, suggesting an absence of cerebral edema in the TBI groups. These results suggest that the mean-value approach can be used to measure change

in ADC only in very specific areas. In addition, ADC values in the cortex at H2 exhibited high standard deviations, suggesting an inter-subject heterogeneity in the development of edema, as previously reported in the literature with this model (3,5). Conversely, the PRM analysis was able to describe the development of cerebral edema in large ROI after diffuse TBI. It also showed that these large ROI contained areas with decreasing ADC and areas with increasing ADC. The presence of two types of ADC variations within the same ROI suggests that the mean ADC approach, which averages out positive and negative ADC changes, may have led to misleading conclusions. Moreover, the mean-value approach is limited to one quantitative estimate (the mean ADC in this case) whereas PRM may also measure the proportion of voxels whose ADC values varies above a predefined threshold.

It was a surprise for us to find almost no difference between the TBI and the Sham animals when comparing mean ADC values across a whole brain ROI. The results of the PRM analysis may explain this absence of difference. In fact, only 15% voxels exhibited ADC changes during the experiment in the TBI group at H2. With a mean-value approach across the entire ROI, significant modifications of ADC in a small proportion of voxels could be hidden by a high proportion of stable voxels (partial volume effect). Our results also show the post traumatic edema is not restricted to one type of edema but that mixed pattern of vasogenic and cellular edemas are generally observed. Mixed edema patterns further reduce the ability of a mean ADC estimate to detect the presence of edema. Our results further suggest that post traumatic edema is not restricted to specific brain areas usually chosen for ROI like cortex or striatum, but could be spread throughout the whole brain (Fig.2). We also observed some animals with a unilateral lesion (Fig.2.a) and some with a bilateral lesion (Fig.2.b). The focus on specific ROI could therefore lead to misinterpretations eluding the complexity of post-traumatic cerebral edema.

One important finding of our study was the presence of PRM+ voxels in almost every animal. This elevation of ADC could be transient, according to previous studies (3), or could be sustained across the experiment. DWI in diffuse brain injury reported initial predominant cellular edema with decreased ADC values (3–5,9). Recently Hudak et al. showed that both cellular and vasogenic edema could coexist in the first post-traumatic week after severe TBI. Interestingly, the vasogenic edema was prominent in these patients (6). In this work, the only parameter that influenced the development of cerebral edema was the severity of the TBI measured by the initial Glasgow Score Scale. In our study, the TBI group evolved in different ways, vasogenic or cellular, while all animals were comparable and subjected to the same TBI protocol. Moreover, physiological data showed no difference between the two subgroups (data not shown) and could not explain the difference of evolution regarding cerebral edema. This finding questioned the individual susceptibility for developing specific edematous response after TBI. Nevertheless, a PRM analysis of early ADC data could predict the evolution of mean ADC value at H2 after diffuse traumatic brain injury. This finding could help for early classifications of animals regarding their edematous status in preclinical studies. The use of more homogeneous groups could certainly improve the evaluation of neuroprotective strategies.

From the clinical standpoint, distinction between vasogenic and cellular edema could be the next key issue for the management of brain injury. In fact, therapeutic options based upon edema's type have been proposed after reversible posterior leukoencephalopathy syndrome for example (15). After severe TBI, recognition of edema could lead to specific therapies like lowering blood pressure or reducing fluid administration after vasogenic edema (16). Moreover, recent studies highlighted the potential beneficial effect of specific molecules like inhibitors of aquaporins on water accumulation after cellular edema (17–19). PRM

analysis is not restricted to the MRI use, indeed in 2012 Galbàn et al. performed with success PRM analysis on whole-lung computed tomography (CT) scans to differentiate between specific chronic obstructive pulmonary disease phenotypes (20). In the clinical practice, MRI access for the severely injured patient is often difficult and CT scans remains the routine exam. Evaluation of PRM on CT scans in neuro critical care has not been performed yet but could be helpful for the clinician. Therefore, PRM analysis could help physicians to manage patients with severe TBI depending on the mechanisms involved in brain edema's formation. Other interest is the use of PRM as an imaging biomarker to test the efficiency of therapies, as previously shown in oncology (21,22). Prognostication of functional outcome in patients suffering from non-traumatic intracerebral hemorrhage could also be relevant for physicians (23).

In conclusion, our findings showed that monitoring post-traumatic cerebral edema by mean ADC values in specific ROIs could be misleading. PRM appears more accurate to detect both vasogenic and cellular edema in a voxel-based approach than classical approach. PRM analysis further highlights that the impact-acceleration model induces several edematous patterns and suggested an individual specificity to the trauma-related cerebral edema. Utilization of PRM may help physicians and researchers to early identify homogenous subgroups regarding cerebral edema.

Synthèse

Notre étude permet de mettre évidence plusieurs données importantes :

- Premièrement, l'analyse PRM sur cartes d'ADC obtenues par IRM de diffusion est plus performante que l'approche classique par ADC moyen pour détecter l'existence d'un phénomène œdémateux post traumatique. En effet, l'approche par moyennage est une approche purement quantitative de l'ADC. Au sein d'une grande région d'intérêt (par ex notre ROI cérébrale), il peut y avoir un phénomène de dilution : les voxels présentant une variation significative d'ADC peuvent être masqués par un grand nombre de voxels restant stable dans le temps (Fig.1). De même, il peut arriver qu'une composante œdémateuse cellulaire coexiste avec une composante œdémateuse vasogénique (ex.Fig.2c). Dans ce cas de figure la résultante en valeur d'ADC peut être nulle et peut conduire à conclure à tort à l'absence d'OC. Les ROI habituellement utilisées dans les études précédentes étaient peu étendues, limitées au territoire cortical. Or, l'analyse PRM est une analyse qualitative qui permet de s'affranchir de ces limites de dilution et de composante œdémateuse mixte. Le modèle d'impact-accelération étant responsable d'un œdème cérébral diffus, nous avons décidé d'appliquer notre analyse PRM sur une ROI englobant la totalité du cerveau à l'exception des ventricules. Les résultats obtenus, contrairement à ceux obtenus par l'approche classique, ont confirmé l'existence d'un œdème cérébral (Fig.3). Cette approche qualitative sur cerveau « total » permet d'appréhender de façon fine la complexité des processus œdémateux post traumatiques, et montre que l'approche

par moyennage est probablement non adaptée et à risque de conclusions erronées dans un modèle de TC diffus.

- Deuxièmement, les résultats qualitatifs des analyses PRM soulignent la complexité lésionnelle résultant d'un traumatisme crânien (TC). Nos données montrent que lorsqu'une population homogène est soumise à un protocole de TC comme l'impact-accelération, étudié et utilisé depuis de nombreuses années en raison de sa reproductibilité et de sa capacité à entraîner un œdème cérébral (OC) diffus, différentes sous populations d'animaux peuvent être individualisées en fonction de la localisation de l'OC (uni ou bilatéral), de son caractère transitoire ou permanent ou de son type : vasogénique, cellulaire ou composite (Fig.2). Ces sous-populations suggèrent l'idée d'une susceptibilité individuelle de développer une réponse particulière secondairement à un TC. Cette question de la susceptibilité individuelle se pose déjà à nous en pratique clinique : certains patients exposés à un traumatisme comparable peuvent évoluer de façon différente. De façon intéressante, cette complexité lésionnelle passe inaperçue lors de l'approche classique par moyennage d'ADC.
- Troisièmement, la PRM est capable de prédire précocement et de façon extrêmement précise le type d'œdème présent à H2 post traumatisme (Fig.5&.6). Cette utilisation de la PRM comme biomarqueur d'imagerie découle des excellents résultats d'études évaluant la réponse au traitement de tumeurs cérébrales (10,11,22). Ce domaine reste à l'heure actuelle très peu exploré dans le cadre du TC. Nos résultats ne font qu'ouvrir une piste de recherche, et mériteraient notamment de corréler la PRM à d'autres end-points pertinents comme l'évolution de l'œdème cérébral à la 24ème heure ou encore le pronostic neurologique. En effet, il a récemment été montré une corrélation entre

pronostic neurologique et PRM chez des patients atteints de rupture d'anévrismes intra crâniens (23).

Nos données suggèrent une utilité de la PRM en clinique comme dans le cadre de la recherche. De par sa capacité à identifier rapidement différentes sous populations et à prédire leur évolution, elle permet de constituer des groupes homogènes de population. Dans le cadre complexe de la recherche sur la neuroprotection pharmacologique, il semble important d'étudier les effets spécifiques de certaines molécules sur tel ou tel contingent œdémateux. Les aquaporines (AQP) par exemple sont de petites molécules perméables à l'eau, localisées dans les pieds astrocytaires, dont l'expression est modulée par le traumatisme et par certains médicaments comme l'érythropoïétine humaine (EPO) ou son dérivé l'EPO recombinante humaine (rhEPO). Les aquaporines étant des canaux à eau, leurs effets sont potentiellement différents sur les contingents œdémateux cellulaires et vasogéniques. Plusieurs essais ont étudiés les effets neuroprotecteur de ces molécules avec des résultats souvent contradictoires (5,24). L'utilisation de la PRM dans ce type d'étude mériterait d'être étudiée. De même, en clinique humaine, la distinction entre œdème vasogénique et cellulaire reste primordiale car elle dicte certains aspects de la prise en charge, avec par exemple une limitation de la pression artérielle et la réduction des apports en cristalloïdes en cas d'œdème vasogénique. L'identification précoce et la prédiction du type d'œdème prédominant dans les heures suivant le traumatisme par PRM pourrait guider le clinicien dans sa prise en charge et permettre une prise en charge personnalisée.

Enfin, le concept de PRM n'est par définition pas limité à l'utilisation par IRM. Une utilisation plus réaliste pour la pratique courante (où l'accès à l'IRM reste limité pour les patients les plus

lourds), serait l'application de cette technique sur les images scannographiques. Cette approche a très récemment fait l'objet d'une étude concluante sur la propension de la PRM, réalisée sur des scanners pulmonaires, à préciser le phénotype pathologique de patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive (20). L'utilisation de la PRM appliqué à images scannographiques mériterait d'être évalué dans la cadre de la neuro-réanimation (surveillance d'hématomes, monitoring de l'œdème cérébral, de l'hydrocéphalie, de vasospasmes artériels...).

De cette étude, il ressort que l'analyse PRM est un bon outil pour étudier la complexité de l'œdème cérébral post traumatique. Nos données montrent qu'un même protocole expérimental peut engendrer des évolutions différentes, que la PRM permet de les identifier et de prédire précocement le type d'œdème cérébral à H2. La PRM pourrait permettre d'identifier certaines sous populations spécifiques dans le cadre d'essais thérapeutiques, en préclinique comme en clinique.

Table

Table 1. Physiological data for the two groups of rats: sham-operated (n = 7 rats) and TBI (n = 18 rats). Data were collected at baseline (H.ref).

| Variables | Sham group | TBI group | p value |
|---------------------------|------------|-----------|---------|
| Weight (g) | 408±78 | 450±58 | 0.16 |
| MABP (mm Hg) | 105±12 | 109±14 | 0.35 |
| Arterial pH | 7.38±0.1 | 7.39±0.10 | 0.69 |
| PaO ₂ (mm Hg) | 103±17 | 157±27 | 0.01 |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 39±12 | 31±6 | 0.11 |
| H0- T° (°C) | 36.6±0.9 | 36.4±0.7 | 0.31 |
| H1- T° (°C) | 37.3±0.5 | 36.9±0.6 | 0.09 |
| H2- T° (°C) | 37.6±0.4 | 37±0.8 | 0.26 |

Data are expressed as mean ± SD. MABP, mean arterial blood pressure; EtCO₂, end-tidal pressure of CO₂.

Figures

Fig.1. Time course evolution of averaged ADC values in two regions of interest: cortex (a) and whole brain (b) in TBI and sham rats (* $P < 0.05$ versus TBI rats). Data are expressed as mean \pm SD.

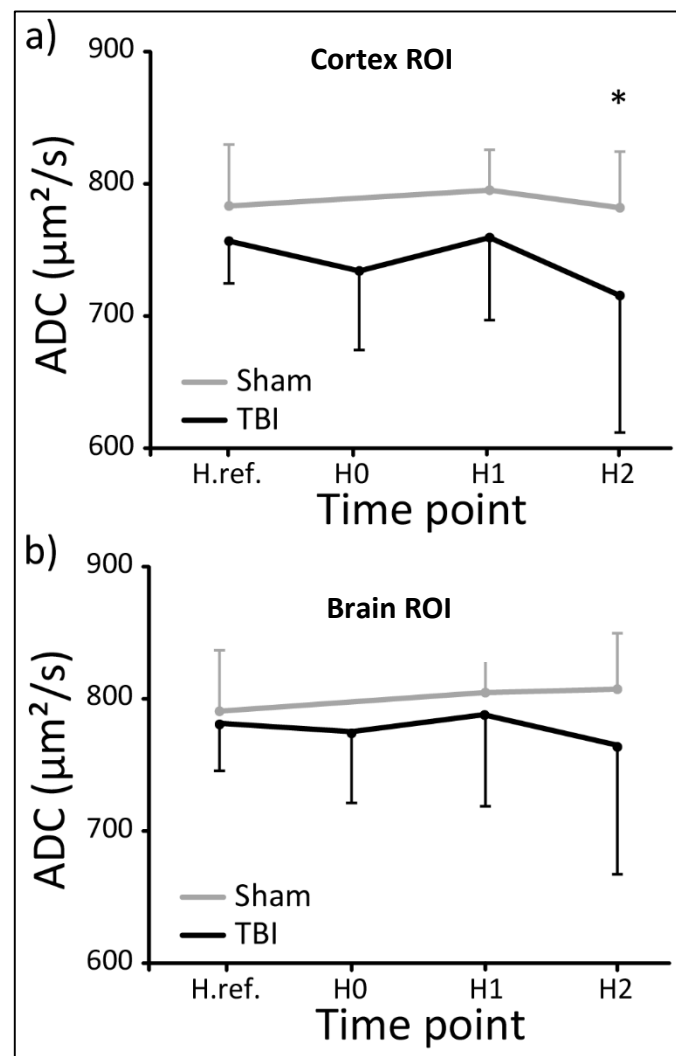


Fig.2. PRM analysis suggests edematous process and reveals different patterns. Three different animals are represented: a) PRM- pattern, b) PRM+ pattern, c) Mixed pattern. The PRM analysis was performed at H1. Displayed images correspond to the PRM color-coded ROI (PRM0 voxels in green, PRM+ voxels in red, PRM- voxels in blue) superimposed onto the ADC map. For each image, the representative scatter plot showing the distribution of ADC at H.ref (horizontal axis) compared with H1 (vertical axis).

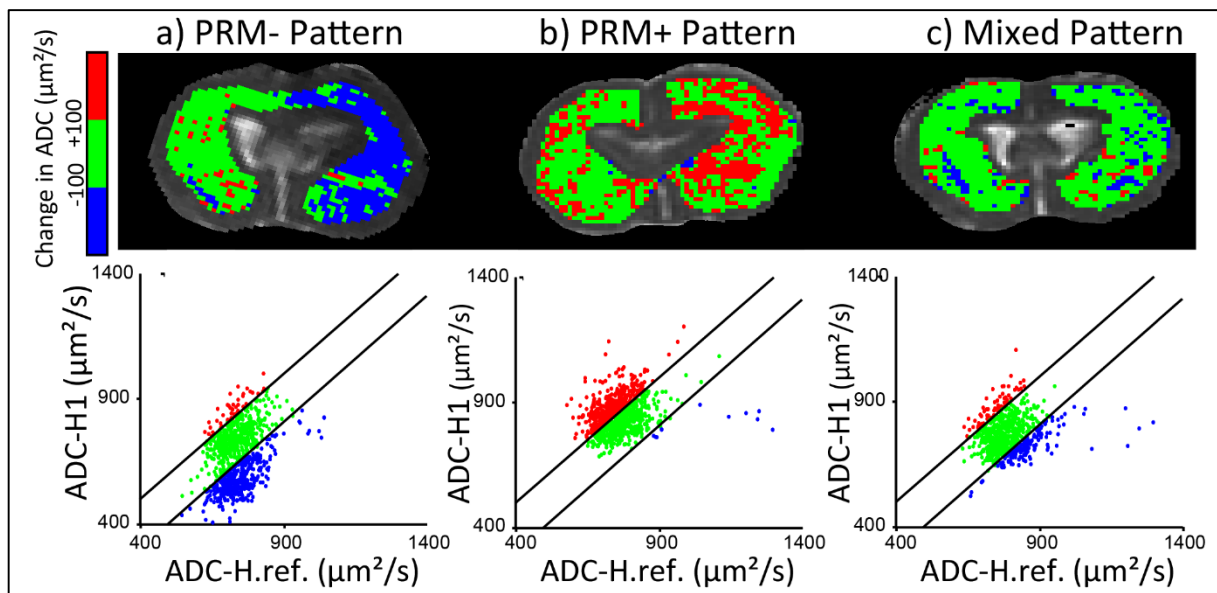


Fig. 3. Qualitative representation of PRM voxels in TBI (a) and Sham (b) rats. Proportion of PRM0 voxels is significantly lower at H1 and H2 in TBI group ($p < 0.05$). Edema is composed of vasogenic and cellular pattern all along the time. PRM0 voxels = green, PRM+ voxels = red, PRM- voxels = blue.

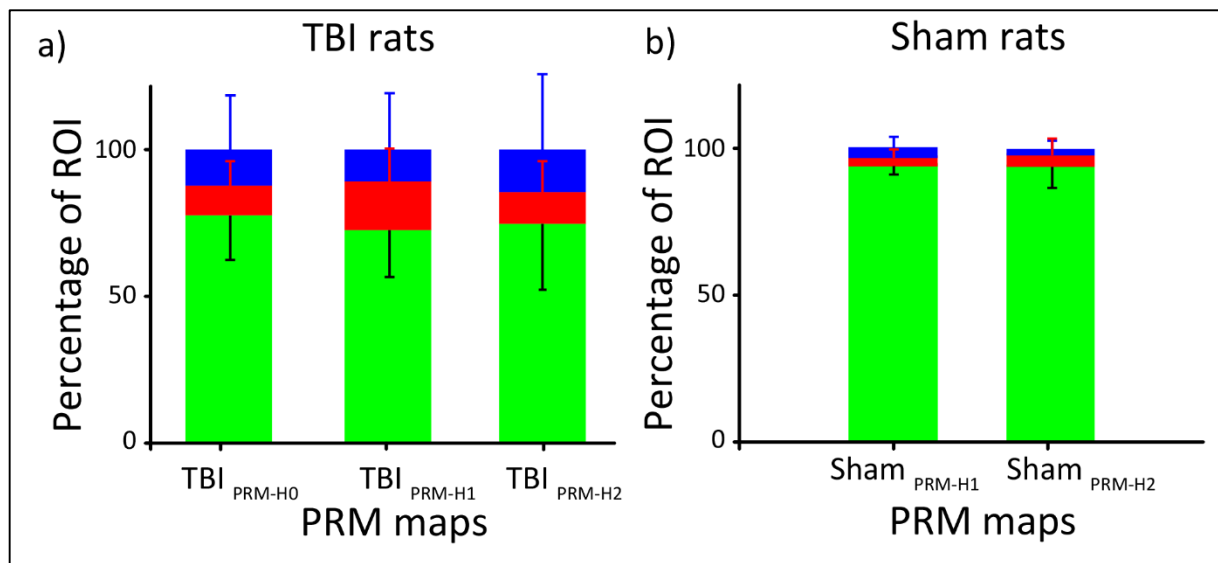


Fig.4. Evolution of mean ADC value within Brain-ROI in the Cellular subgroup (black) and Vasogenic subgroup (grey). ADC values was lower in the Cellular subgroup at H2 (* p<0.01).

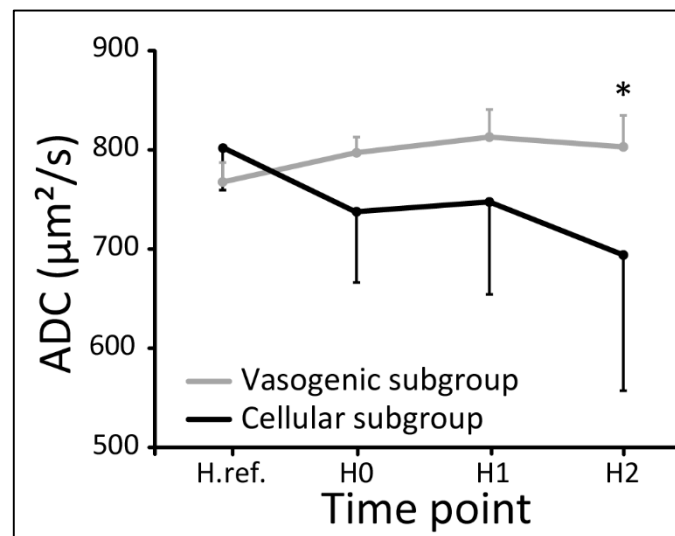


Fig.5. Qualitative representations of PRM voxels in the vasogenic subgroup (a) and cellular subgroup (b).

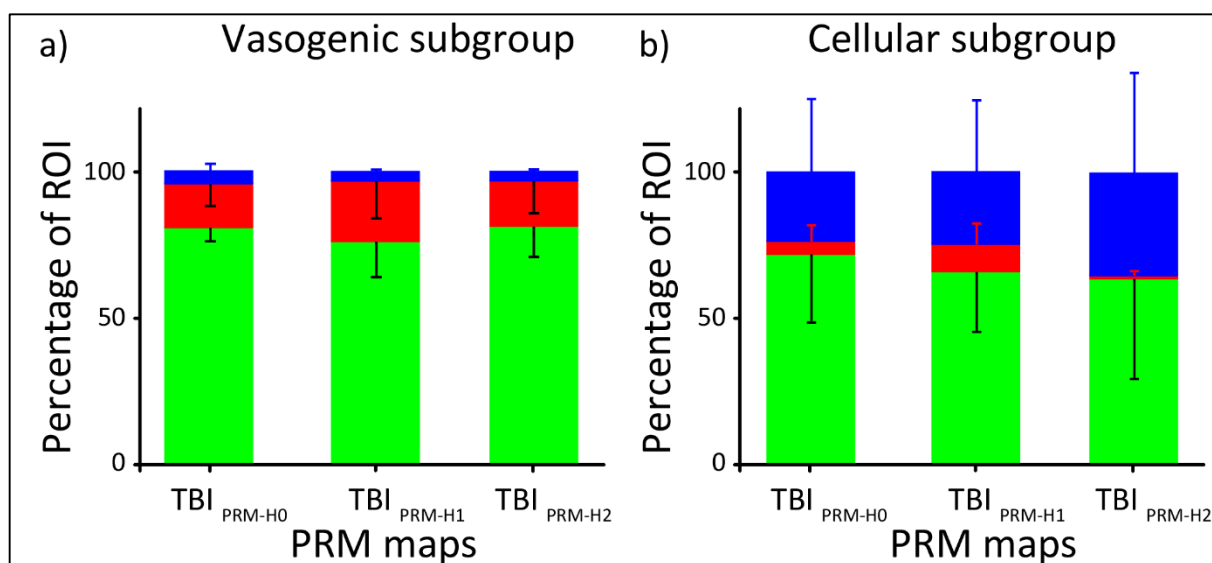
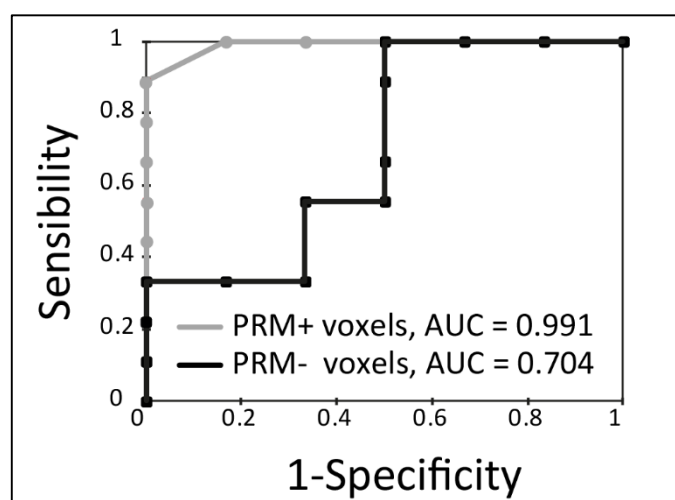


Fig.6. ROC curves evaluating the accuracy to predict evolution toward vasogenic edema subgroup of Proportion of PRM+ Voxels (black curve); and Proportion of PRM- Voxels (grey curve) monitored with the TBI_{PRM-H0} map.



Le suivi voxel-à-voxel de l'imagerie de diffusion : un nouveau regard sur l'évolution de l'œdème cérébral post traumatique

CONCLUSION

Les traumatismes crâniens sont grevés d'une lourde morbi-mortalité, et l'œdème cérébral représente la pierre angulaire de la prise en charge. Dans les études précliniques, le monitoring cet œdème cérébral post traumatique est classiquement réalisé par mesure de la valeur moyenne au sein d'une région d'intérêt (ROI) du coefficient de diffusion apparent (ADC) obtenu par IRM pondérée en diffusion. Il a récemment été démontré qu'une nouvelle technique d'analyse d'image voxel-à-voxel, appelée « parametric response map (PRM)», permettait de décrire plus précisément l'évolution et l'hétérogénéité de la réponse des tumeurs cérébrales à une thérapie. L'objectif de cette étude est de comparer les analyses par PRM et par ROI dans l'étude de l'évolution de l'œdème cérébral post traumatique chez le rat.

Dix-huit rats Wistar ont été traumatisés (groupe trauma) selon le protocole d'impact-accelération et 7 rats non traumatisés ont formé le groupe contrôle. Les acquisitions étaient réalisées avant le traumatisme, en post traumatique immédiat puis toutes les 60min pendant 2 heures. Deux ROI étaient construites : une incluant le cortex et le striatum de façon bilatérale (ROI corticale), et l'autre incluant la totalité du cerveau à l'exception des ventricules (ROI cérébrale). Pour chaque rat et chaque acquisition, une analyse PRM était réalisée afin d'analyser les modifications d'ADC au sein de chaque voxel de la ROI. La PRM était réalisée en

calculant la différence de valeur d'ADC au sein de chaque voxel entre le moment pré-trauma (H.ref.) et chaque temps post trauma. Un seuil de variation ($100 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$) a été défini comme la valeur de variation en dessous de laquelle 95% des voxels d'un rat contrôle étaient considérés comme stables par la PRM. En utilisant ce seuil, les fractions de voxels ayant une augmentation significative d'ADC (PRM+ : rouge), une diminution d'ADC (PRM- : bleu) ou un ADC stable (PRM0 : vert) étaient mesurés. En parallèle, la valeur moyenne d'ADC au sein de chaque ROI était calculée.

L'approche classique par valeur moyenne d'ADC a permis de retrouver une différence d'ADC entre rats traumatisés et rats Sham au sein de la ROI corticale ($p=0,04$) mais n'a pas retrouvé cette différence au sein de la ROI cérébrale ($=0,32$). Par contre, la PRM au sein de la ROI cérébrale a mis en évidence un processus œdémateux dans le groupe trauma, avec significativement moins de voxels verts sur l'ensemble des acquisitions ($p<0,001$), associée à une augmentation composite des voxels rouges et bleus (Fig.2). La PRM a également permis de mettre en évidence différentes sous populations de rats traumatisés (œdème vasogénique et œdème cellulaire) et de localiser précisément l'œdème post traumatique : caractère bilatéral ou unilatéral. Deux groupes de rats traumatisés ont été créés selon leur variation d'ADC entre le traumatisme et la 2eme heure : une augmentation moyenne d'ADC classait le rat dans la catégorie œdème vasogénique, tandis qu'une diminution le classait dans le groupe œdème cytotoxique. Une analyse PRM précoce réalisée immédiatement après le traumatisme a permis de prédire le type d'œdème cérébral à H2 avec une excellente précision. Le critère le plus discriminant était la proportion de voxels rouges PRM+ : plus de 5% de voxels rouges à H0 prédit l'évolution vers un œdème vasogénique à H2 avec une spécificité de 100%, une sensibilité de 88,9%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 85,7%.

De cette étude, il ressort que l'analyse PRM est un bon outil pour étudier la complexité de l'œdème cérébral post traumatique. Nos données montrent qu'un même protocole expérimental peut engendrer des évolutions différentes, que la PRM permet de les identifier et de prédire précocement le type d'œdème cérébral à H2. La PRM pourrait permettre d'identifier certaines sous populations spécifiques dans le cadre d'essais thérapeutiques, en préclinique comme en clinique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 01/04/2015

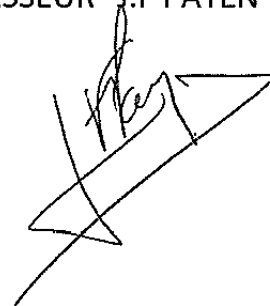
LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET

A circular stamp with a dotted border is partially visible behind the signature of J.P. Romanet. The signature is written in black ink and is somewhat stylized.

PROFESSEUR J.F PAYEN

A stylized signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom.

1. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JAL. The epidemiology of traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2010 Apr;25(2):72–80.
2. Klatzo I. Presidential address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1967 Jan;26(1):1–14.
3. Barzó P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg.* 1997 Dec;87(6):900–7.
4. Verdonck O, Lahrech H, Francony G, Carle O, Farion R, Van de Looij Y, et al. Erythropoietin protects from post-traumatic edema in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Jul;27(7):1369–76.
5. Bouzat P, Francony G, Thomas S, Valable S, Mauconduit F, Fevre M-C, et al. Reduced brain edema and functional deficits after treatment of diffuse traumatic brain injury by carbamylated erythropoietin derivative. *Crit Care Med.* 2011 Sep;39(9):2099–105.
6. Hudak AM, Peng L, Marquez de la Plata C, Thottakara J, Moore C, Harper C, et al. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: Assessment with FLAIR and DWI imaging. *Brain Inj.* 2014 Jul 24;28(12):1602–9.
7. Unterberg AW, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience.* 2004;129(4):1019–27.
8. Dixon CE, Clifton GL, Lighthall JW, Yaghmai AA, Hayes RL. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat. *J Neurosci Methods.* 1991 Oct;39(3):253–62.
9. Albeni BC, Knobloch SM, Chew BG, O'Reilly MP, Faden AI, Pekar JJ. Diffusion and high resolution MRI of traumatic brain injury in rats: time course and correlation with histology. *Exp Neurol.* 2000 Mar;162(1):61–72.
10. Moffat BA, Chenevert TL, Lawrence TS, Meyer CR, Johnson TD, Dong Q, et al. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Apr 12;102(15):5524–9.
11. Galbán CJ, Chenevert TL, Meyer CR, Tsien C, Lawrence TS, Hamstra DA, et al. The parametric response map is an imaging biomarker for early cancer treatment outcome. *Nat Med.* 2009 May;15(5):572–6.
12. Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg.* 1994 Feb;80(2):291–300.
13. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg.* 1994 Feb;80(2):301–13.
14. Meythaler JM, Peduzzi JD, Eleftheriou E, Novack TA. Current concepts: diffuse axonal injury-associated traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001 Oct;82(10):1461–71.
15. Doelken M, Lanz S, Rennert J, Alibek S, Richter G, Doerfler A. Differentiation of cytotoxic and vasogenic edema in a patient with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome using diffusion-weighted MRI. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 2007 Sep;13(3):125–8.

16. Jungner M, Grände P-O, Mattiasson G, Bentzer P. Effects on brain edema of crystalloid and albumin fluid resuscitation after brain trauma and hemorrhage in the rat. *Anesthesiology*. 2010 May;112(5):1194–203.
17. Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Filiz F, Bollen AW, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med*. 2000 Feb;6(2):159–63.
18. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2004 Aug;18(11):1291–3.
19. Badaut J, Fukuda AM, Jullienne A, Petry KG. Aquaporin and brain diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014 May;1840(5):1554–65.
20. Galbán CJ, Han MK, Boes JL, Chughtai KA, Meyer CR, Johnson TD, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med*. 2012 Nov;18(11):1711–5.
21. Lemasson B, Galbán CJ, Boes JL, Li Y, Zhu Y, Heist KA, et al. Diffusion-Weighted MRI as a Biomarker of Tumor Radiation Treatment Response Heterogeneity: A Comparative Study of Whole-Volume Histogram Analysis versus Voxel-Based Functional Diffusion Map Analysis. *Transl Oncol*. 2013;6(5):554–61.
22. Boes JL, Hoff BA, Hylton N, Pickles MD, Turnbull LW, Schott AF, et al. Image registration for quantitative parametric response mapping of cancer treatment response. *Transl Oncol*. 2014 Feb;7(1):101–10.
23. Tsai Y-H, Hsu L-M, Weng H-H, Lee M-H, Yang J-T, Lin C-P. Functional diffusion map as an imaging predictor of functional outcome in patients with primary intracerebral haemorrhage. *Br J Radiol*. 2013 Jan;86(1021):20110644.
24. Velly L, Pellegrini L, Guillet B, Bruder N, Pisano P. Erythropoietin 2nd cerebral protection after acute injuries: a double-edged sword? *Pharmacol Ther*. 2010 Dec;128(3):445–59.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Le suivi voxel-à-voxel de l'imagerie de diffusion : un nouveau regard sur l'évolution de l'œdème cérébral post traumatique

Résumé :

Introduction: L'étude IRM de l'œdème cérébral (OC) post traumatique est classiquement réalisée par mesure de la valeur moyenne au sein d'une région d'intérêt (ROI) du coefficient de diffusion apparent (ADC). Une technique d'analyse d'image voxel-à-voxel, appelée « parametric response map » (PRM) s'est avérée prometteuse dans l'étude des tumeurs cérébrales. L'objectif de cette étude est de comparer les analyses par PRM et par ROI dans l'étude de l'OC post traumatique chez le rat. **Matériel et Méthodes:** 18 rats Wistar ont été traumatisés et 7 rats non traumatisés ont formé le groupe contrôle. Les acquisitions étaient réalisées avant le traumatisme (H.ref), puis jusqu'à 2 heures post trauma. Les analyses étaient réalisées sur ROI corticales et cérébrales. La PRM était réalisée en calculant la différence de valeur d'ADC au sein de chaque voxel entre H.ref et chaque temps post trauma. Les fractions de voxels ayant une augmentation, une diminution ou un ADC stable étaient mesurées et la valeur moyenne d'ADC au sein de la ROI calculée. **Résultats:** L'approche classique a retrouvé une différence d'ADC entre rats traumatisés et rats sham au sein de la ROI corticale ($p=0,04$) mais pas au sein de la ROI cérébrale ($p=0,32$). La PRM sur ROI cérébrale a retrouvé cet OC dans le groupe trauma ($p<0,001$) et a permis de préciser son type (vasogénique, cellulaire ou mixte) et sa localisation. La PRM réalisée après le traumatisme a également permis de prédire le type d'OC à H2 avec précision (Sp 100%, Sn 88,9%). **Conclusion:** L'analyse PRM est un bon outil pour étudier la complexité de l'OC post traumatique. Elle peut identifier ses différentes composantes et prédire le type d'œdème à H2.