



HAL
open science

Évaluation de l'oxygénation tissulaire et du métabolisme de l'oxygène de tumeurs cérébrales en Imagerie par Résonance Magnétique

Bénédicte Guillaume

► **To cite this version:**

Bénédicte Guillaume. Évaluation de l'oxygénation tissulaire et du métabolisme de l'oxygène de tumeurs cérébrales en Imagerie par Résonance Magnétique. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01382741

HAL Id: dumas-01382741

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01382741>

Submitted on 17 Oct 2016

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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 GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

**ÉVALUATION DE L'OXYGENATION TISSULAIRE ET DU
METABOLISME DE L'OXYGENE DE TUMEURS CEREBRALES EN
IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

BENEDICTE GUILLAUME

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 5 octobre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Alexandre KRAINIK

Directeur de thèse : Mme. la Maître de Conférences des Universités Sylvie GRAND

Membres :

M. le Docteur Emmanuel BARBIER

M. le Professeur Emmanuel GAY

**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.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

Remerciements

Aux membres du jury

Au Professeur Alexandre Krainik : merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Au Docteur Sylvie Grand : un grand merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir accompagnée depuis décembre 2013 dans ce projet, pour ta disponibilité malgré un agenda chargé, pour ta compétence.

Au Docteur Emmanuel Barbier : merci de ton aide précieuse, de ton enthousiasme, et de toujours être resté source de motivation dans ce projet.

Au Professeur Emmanuel Gay : merci de me faire l'honneur d'accepter de prendre part à ce jury de thèse.

A ceux sans qui ce projet n'aurait pu aboutir

A Benjamin : merci de ton aide indispensable, de ton travail, de tes réponses à mes nombreux appels au secours.

A Irène et Johan : merci de votre aide tout au long de la mise en place et du déroulement du projet.

A Maud : merci de m'avoir initiée aux statistiques.

A Julien Bouvier et Thomas Christen : merci pour vos travaux sur lesquels le mien est largement basé.

A Arnaud : merci (et désolée !) pour l'invasion récurrente de ton ordinateur.

A mes collègues

Un grand merci à toutes les équipes de médecins, manipulateurs, secrétaires, ASH et brancardiers côtoyées ces 5 dernières années au CHU de Grenoble et ailleurs :

Au CHU, à l'équipe de radiopédiatrie pour mes débuts, celle de neuroradiologie ensuite, et puis pendant plusieurs années la radiologie centrale, Nord et Sud !

Un grand merci également à toute l'équipe du service de radiologie de l'hôpital de Chambéry pour ce semestre d'hiver passé parmi vous.

Sans oublier bien évidemment les semestres passés hors radiologie : à toute l'équipe de l'institut Daniel Hollard de m'avoir fait découvrir la radiothérapie ; et à celle de médecine nucléaire, de m'avoir accueillie lors de ces derniers mois (un peu compliqués) d'internat.

A l'équipe de sénologie : l'équipe de filles ! Aurélie et Emilie, je suis sincèrement ravie de venir apprendre et travailler avec vous prochainement. Un grand merci à Noélie, pour tout ce que tu m'as appris lors de mes deux passages en séno (et les prostatites !). A Anne qui nous quitte pour rejoindre son Sud et son Julien, c'était un plaisir !

A mes co-internes, anciens et actuels :

A Pierre et Julien G, pour nos débuts ensemble en radiologie.

A Alexis, Cevdet, Julien C, Julien D, Lionel, Luc, Mathieu, Nico, Olivier, René, Romain et Tristan, pour tous les semestres qui ont suivi.

A ceux rencontrés plus récemment : Anthony, Corentin, Pierre, Samy, Stéphane, Yann.

Et comme ça fait un peu trop de mecs : à Aliénor, Lison et Marie ! Quand même !

Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous tous, d'apprendre, de se plaindre et de rigoler ensemble (et c'est pas fini !) !

A mes amis

A Sandrine : pour ces 19 années d'amitiés, tous ces hauts et ces bas partagés ensemble, on peut tout se dire, on se connaît par cœur, t'es ma sansan !

A Eléonore : nos chemins professionnels se sont éloignés après la première année de médecine, mais certainement pas notre amitié ! Merci d'être toujours si accueillante, de ton écoute, de ton soutien !

Aux amies depuis de nombreuses années : Lydie, Lola, Camille, Claire, ça fait toujours chaud au cœur d'avoir de vos nouvelles, on ne se voit pas assez souvent...

Aux amis rencontrés en P2 : Del, pour ton écoute, ta bonne humeur, ton cœur d'or ; Chacha, pour nos longues discussions autour d'une petite bière (ou sans !), tes conseils, ta motivation ; Anne Laure, très contente que tu reviennes parmi nous, future voisine crolloise ; Nico, ça fait toujours tellement plaisir de te croiser, même à 4h du mat autour d'un polytrauma ; Martha et Timoth, vous avez migré au sud, mais on ne vous oublie certainement pas ; Coralie, toujours un plaisir de discuter avec toi autour d'un café à l'internat.

Et à tous ceux hors médecine : Tonio, Mimi, GG, Anlor, Romain, Justine, Benoit, Elise, Jean, Marc, Fanny, Victoire, Matthieu, Mag, pour toutes ces soirées, tous ces week-ends et vacances passés ensemble : on se marre toujours bien, et surtout ça fait à chaque fois un bien fou de vous voir !

C'est aussi une vraie émotion de voir grandir vos bout'choux : Marinette et Clémence, Camille (Camillou), Axel (Axelou), Lya, Emilie, Maël, le ptit nouveau Maxence (Maxou !!), et puis tous ceux qui arrivent...

A ma famille

A mes parents : de m'avoir montré le chemin, de votre confiance en moi, de votre soutien. Merci pour tout.

A mon fréro et ma soeurette : Toinou, je suis tellement fière de toi pour ce que tu es devenu au fil du temps, tu es vraiment une chouette personne ; Blanblan, tu es partie t'installer loin de chez nous et tu nous manques, mais même de loin on est heureux de te voir t'épanouir dans cette vie que tu construis petit à petit avec Pierre !

A Mamy : ma super mamy, je sais que tu liras cette thèse, tu es intéressée par tant de choses ! Tu es quelqu'un d'exceptionnel, je te fais de grosses bises.

A mes trois grands parents qui me regardent d'où ils sont.

A ma belle-famille : Mireille et Sami pour votre gentillesse et votre accueil toujours sans faille, Vaness et Antoine et vos chouettes Rose et Mona, c'est toujours un plaisir de vous voir.

A Mehdi : merci pour notre quotidien, nos vacances, nos fous rires, nos discussions sérieuses, ton soutien, pour tout ce qu'on partage et qu'on construit ensemble depuis un bon bout de temps maintenant ! Je t'embrasse et j'ai hâte de voir ce que nous réservent les prochaines années.

Un coucou à Noé et Adélie, qui grandissent tellement vite, de vrais petits adultes en devenir... Vous n'avez pas fini de nous faire rire et de nous épater !

Résumé

Objectif : La mesure de l'oxygénation des tissus *in vivo* présente un grand intérêt dans la pathologie tumorale, compte tenu du pronostic défavorable et des possibles implications thérapeutiques de l'hypoxie tumorale. Le but de cette étude était d'appliquer à différents types de tumeurs cérébrales un protocole de mesure de la saturation tissulaire en oxygène (StO₂) et de la consommation d'oxygène (CMRO₂) par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) en utilisant l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).

Méthode : Dans cette étude prospective monocentrique, 40 patients ont été inclus, atteints de tumeurs cérébrales primitives ou secondaires. Chacun a bénéficié d'une ou plusieurs IRM, associant des séquences morphologiques, de perfusion et de mesure de l'oxygénation. Le critère de jugement principal était l'analyse des valeurs de StO₂ et de CMRO₂ dans différents types tumoraux, les objectifs secondaires étaient d'analyser la zone péri-tumorale et les variations avant et après traitement par radiothérapie.

Résultats : Par rapport au cerveau sain, la StO₂ était augmentée dans les bourgeons tumoraux des glioblastomes et des méningiomes. La CMRO₂ diminuait dans toutes les tumeurs. On distinguait deux zones en péri-lésionnel, l'une d'entre elle à probable potentiel évolutif. Les valeurs tendaient à se normaliser après radiothérapie.

Conclusion : Cette étude montrait la faisabilité du protocole, facile à mettre en œuvre et reproductible, avec des résultats prometteurs, cohérents avec la littérature et ouvrant la voie à des essais futurs incluant un plus grand nombre de patients.

MEASUREMENT OF TISSUE OXYGEN SATURATION AND OXYGEN METABOLISM IN BRAIN TUMORS USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Abstract

Purpose: *In vivo* tissue oxygen saturation measurement is of great interest in tumor pathology, considering the negative impact of hypoxia on prognosis and the implied possible therapeutic options. The purpose of this study was to apply to various brain tumors a method of tissue oxygen saturation (StO₂) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) measurement, by magnetic resonance imaging (MRI), using the BOLD effect (Blood Oxygen Level Dependent).

Methods: In this prospective monocentric study, 40 patients were included, suffering from primary or secondary brain tumors. Each patient benefited from one or more MRI, with morphological, perfusion and oxygen measurement series. The primary objective was the analysis of StO₂ and CMRO₂ values in different tumor types; secondary objectives were the analysis of peritumoral region and variations before and after radiation therapy.

Results: In comparison with the healthy brain hemisphere, StO₂ was higher in all glioblastomas and meningiomas. CMRO₂ was decreased in all tumor types. Two different regions were individualized in peritumoral areas, one of them with evolutionary potential. After radiation therapy, values tended to normalize.

Conclusion: This study demonstrated that this MRI protocol was feasible, easy to pursue and reproducible, with promising results, consistent with known literature data and allowing future studies that would include a greater number of patients.

Table des matières

1. Introduction	11
2. Contexte	11
a. L'hypoxie tumorale	11
b. Paramètres de l'oxygénation	13
c. Mesure des paramètres de l'oxygénation	14
d. Principe de l'effet BOLD	16
3. Matériel et méthodes	18
a. Description de l'étude	18
b. Protocole IRM.....	22
c. Traitement des données.....	23
d. Statistiques.....	28
e. CPP.....	28
4. Résultats.....	28
a. Résultats du cerveau sain controlatéral.....	28
b. Résultats des principaux types de tumeurs cérébrales	29
c. Objectifs secondaires	32
5. Discussion	35
6. Conclusion.....	41
7. Références bibliographiques.....	43

1. Introduction

L'altération du métabolisme de l'oxygène et notamment l'hypoxie (correspondant à la diminution de la quantité d'oxygène utilisable par les cellules) dans la pathologie tumorale sont étudiés depuis les années 1950 (1,2), en raison de leur impact pronostique péjoratif et de leurs implications thérapeutiques potentielles. Plusieurs techniques de mesure de l'oxygénation tissulaire *in vivo* ont été développées ces quarante dernières années, pour la plupart difficiles à intégrer dans un suivi clinique. Dans cette étude, nous proposons d'évaluer un protocole de mesure par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de la saturation tissulaire en oxygène et de la consommation d'oxygène *in vivo*, basé sur l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), appliqué à différents types de tumeurs cérébrales, afin de tester sa faisabilité, son intérêt et la reproductibilité de la technique chez les patients.

2. Contexte

a. L'hypoxie tumorale

L'hypoxie correspond à la diminution de l'oxygène utilisable par les cellules. Il a été mis en évidence depuis environ soixante ans que les tumeurs étaient de façon générale hypoxiques, et que cette hypoxie tumorale était associée à un pronostic défavorable et à une résistance aux différentes thérapeutiques.

L'hypoxie tumorale est intimement liée aux mécanismes physiopathologiques de la progression tumorale (*figure 1*).

Tout d'abord, l'hypoxie est liée à la prolifération tumorale, les cellules tumorales s'éloignant des vaisseaux au fur et à mesure de l'augmentation de taille de la tumeur, et s'éloignant

ainsi de la source d'oxygène, jusqu'à aboutir à une nécrose tumorale pour les zones les plus hypoxiques.

En parallèle, cette hypoxie est responsable du développement d'une néo-vascularisation *via* la sécrétion d'un facteur de croissance, le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), qui permet à la fois de créer des vaisseaux supplémentaires (apport en oxygène et en nutriments permettant à la tumeur d'augmenter de taille et d'entretenir le mécanisme) mais aussi de donner naissance à des néovaisseaux, c'est-à-dire des vaisseaux anormaux ne conduisant pas à un apport en oxygène suffisant et qui créent ainsi de nouvelles zones d'hypoxie.

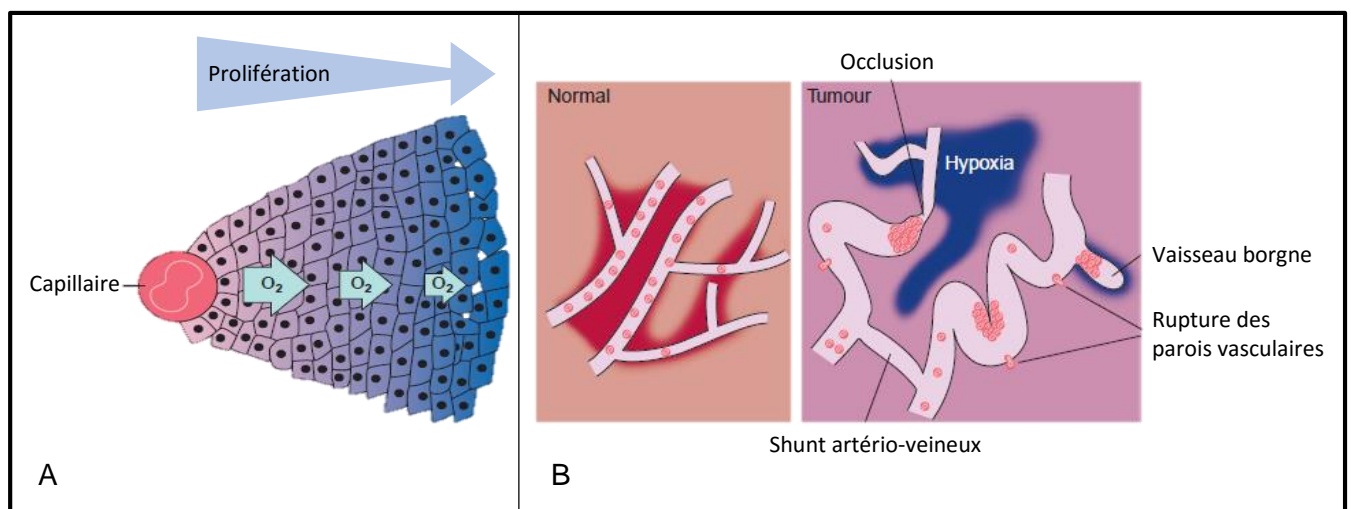


Figure 1. Représentation schématique des mécanismes de l'hypoxie tumorale.

A : La prolifération tumorale éloigne les cellules des capillaires, diminuant leur apport en oxygène.

B : Représentation des anomalies de la néovascularisation tumorale.

D'après Brown et al, 2000 (3)

Les conséquences de l'hypoxie tumorale sont une radiorésistance (en effet la radiosensibilité diminue lorsque la pression partielle en oxygène (pO_2) est inférieure à 25-30 mmHg) et une chimiorésistance accrues, ainsi que l'induction d'un caractère agressif de la tumeur : développement de métastases, sélection de cellules à phénotype plus malin et changements dans l'expression des gènes *via* l'expression de multiples facteurs de transcription (4).

La recherche sur l'hypoxie est très développée, compte tenu des conséquences négatives qu'elle entraîne sur la prolifération tumorale et la résistance aux différentes thérapeutiques. Des études ont par exemple démontré que l'hypoxie avait tendance à diminuer lors du traitement par radiothérapie ou chimiothérapie (5), que l'hypoxie quantifiée par tomographie par émission de positon (TEP) était corrélée à une survie plus courte (6), que l'augmentation de taille tumorale des glioblastomes visualisée en IRM était corrélée à une plus grande hypoxie en TEP (7).

b. Paramètres de l'oxygénation

La saturation en oxygène (SO_2) correspond à la proportion d'hémoglobine (Hb) oxygénée parmi toutes les molécules d'hémoglobine (Hb oxygénée (HbO_2) + Hb désoxygénée (dHb)) :

$$SO_2 = \frac{HbO_2}{HbO_2 + dHb}$$

Au niveau artériel on parlera de saturation artérielle en O_2 (SaO_2), au niveau veineux de saturation veineuse en O_2 (SvO_2). Dans notre étude, nous parlerons de saturation tissulaire en oxygène (StO_2).

La fraction d'extraction de l'oxygène (OEF, Oxygen Extraction Fraction) représente la différence relative de saturation en oxygène entre les territoires artériels et veineux d'un organe :

$$OEF = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2}$$

Dans des conditions normales, la SaO_2 est proche de 100%, la SvO_2 de 60% ; l'OEF est alors proche de 40%.

La consommation d'oxygène par le tissu cérébral (CMRO₂, Cerebral Metabolic Rate of Oxygen) correspond à la quantité d'oxygène consommée par unité de temps et pour une masse tissulaire donnée.

Connaissant la quantité d'oxygène extraite au niveau des tissus et le débit sanguin cérébral (CBF, Cerebral Blood Flow), il est possible de calculer la CMRO₂ selon le principe de Fick (8) :

$$CMRO_2 = CBF \times Ca \times (SaO_2 - SvO_2)$$

Où Ca est une constante représentant la quantité de molécules d'oxygène qu'une unité de volume sanguin peut transporter.

La valeur de CMRO₂ dans le cortex humain est environ 2,5 à 5 mL d'O₂/100g/min (9).

c. Mesure des paramètres de l'oxygénation

Il existe plusieurs méthodes de mesure de l'oxygénation tissulaire, quantitatives ou non, *in vitro* ou *in vivo* (10–12), mesurant spécifiquement la pression partielle en O₂ (pO₂), l'hypoxie, ou la saturation tissulaire en O₂ (StO₂). En voici une liste non exhaustive :

Mesure de la pO₂

Les électrodes à oxygène, utilisées depuis les années 1980, sont une technique invasive basée sur la mesure du courant qui se forme entre une anode et une cathode après ionisation de l'oxygène (13). Des sondes à fibre optique peuvent également être utilisées. La pO₂ peut également être mesurée par des techniques IRM (relation linéaire entre la constante de relaxation longitudinale et la pO₂ environnante) ; la plupart de ces techniques étant basées sur l'injection de composés fluorés exogènes avec détection par IRM du fluor (14).

Marqueurs de l'hypoxie

Ces marqueurs ne donnent pas une mesure de l'oxygénation à proprement parler mais détectent les zones hypoxiques. Il s'agit principalement des pimonidazoles, qui peuvent être détectés en tomographie par émission de positons (TEP) s'ils sont marqués avec un isotope, le plus utilisé étant le fluoromisonidazole (^{18}F -MISO) (15–17), ou qui peuvent être utilisés *in vitro* s'ils sont liés à des anticorps spécifiques permettant leur détection par immunofluorescence par exemple.

Mesure de la SO_2

Ces méthodes se basent la plupart du temps sur la différence entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine.

La spectroscopie proche infra-rouge (NIRS) est une technique non invasive permettant de mesurer les variations de concentration cérébrale en oxyhémoglobine, désoxyhémoglobine et hémoglobine totale, qui ont des spectres d'absorption différents dans la gamme de l'infrarouge (18). Cette technique est très sensible aux variations d'oxygénation mais souffre d'un manque de résolution spatiale, et ne permet pas d'étudier des structures cérébrales profondes du fait d'une faible distance de pénétration.

La tomographie photoacoustique, qui détecte l'absorption de photons ultrasonores à travers l'effet photoacoustique, est également non invasive mais ne permet pas d'imager à plus d'un millimètre de profondeur (19).

Depuis les années 1980, plusieurs travaux de recherche ont été menés concernant la mesure d'oxygénation par IRM. En 1990, la sensibilité de l'IRM aux variations d'oxygénation sanguin a été mise en évidence avec la découverte du signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) (20–23). Au cours des quinze dernières années, différentes approches ont été proposées pour quantifier le signal BOLD et obtenir des mesures de StO_2 .

Il est ainsi possible d'avoir accès à la valeur d'oxygénation des tumeurs cérébrales par IRM, c'est-à-dire par la technique d'imagerie la plus utilisée en clinique pour leur diagnostic et leur suivi en cours de traitement.

Mesure de la CMRO₂

L'IRM réalisée en faisant inhaler du ¹⁷O₂ permet de détecter les métabolites H₂¹⁷O. Un modèle mathématique permet ensuite de calculer la CMRO₂, à l'aide du CBF (mesuré suite à l'injection d'un bolus de H₂¹⁷O à travers la carotide)(24).

Il est également possible, de manière assez similaire, de calculer la CMRO₂ en TEP, à l'aide d'¹⁵O₂.

Enfin, de même que pour la mesure de SO₂, il est possible grâce à l'IRM fonctionnelle de mesurer la CMRO₂, en réalisant des mesures conjointes du signal BOLD et de la perfusion cérébrale.

Notre étude s'est attachée à évaluer une méthode permettant de mesurer la StO₂ et la CMRO₂ en pratique clinique par IRM, ne nécessitant pas d'isotope ou d'inhalation de gaz, permettant une exploration des tissus superficiels et profonds tout en restant non invasive : cette technique se base sur l'effet BOLD.

La mesure de ces nouveaux paramètres est effectuée au cours d'une exploration déjà programmée pour le patient et ne constitue pas un examen supplémentaire.

d. Principe de l'effet BOLD

L'effet BOLD, découvert dans les années 1990, permet d'imager par IRM des variations locales d'oxygénation tissulaire.

La perfusion sanguine cérébrale est en permanence régulée pour assurer les besoins en nutriments, étant donné qu'il n'existe pas de système de stockage à l'étage cérébral. Les mécanismes de régulation sont mis en place lors de variations systémiques (hypercapnie, hypoxie, variation de la pression de perfusion et du taux d'hématocrite) ou lorsque l'activité métabolique neuronale est augmentée : ce type de régulation prend alors le nom de couplage neurovasculaire.

Lors d'une activation cérébrale, le couplage neurovasculaire, *via* des neurotransmetteurs (notamment le glutamate), entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral grâce à la dilatation des vaisseaux sanguins. Ceci est à l'origine d'une augmentation de la concentration en oxyhémoglobine (HbO₂) et d'une diminution de la concentration en dHb car l'apport en HbO₂ devient supérieur aux besoins (plus important que l'extraction d'oxygène). Compte tenu de son caractère paramagnétique, la dHb possède la propriété de diminuer le signal IRM en pondération T2 et T2*. De ce fait, lors de la diminution de sa concentration pendant l'activation, le signal augmente dans la région activée (de l'ordre de 2 à 5%), permettant d'obtenir des cartes représentant les variations d'oxygénation cérébrale, qui sont utilisées en IRM fonctionnelle (25).

En 2000, An et Lin ont obtenu des cartes d'oxygénation cérébrale en IRM sur des volontaires sains (26) utilisant un modèle mathématique qui décrit l'évolution temporelle du signal IRM pondéré en T2* dans un voxel contenant à la fois du tissu et un réseau vasculaire. Puis en 2007 a été proposée une méthode nommée qBOLD de mesure quantitative de l'oxygénation cérébrale (27).

La mesure de StO₂ provient de cette méthode qBOLD : il existe une différence de signal entre l'hémoglobine oxygénée et l'hémoglobine désoxygénée en raison de leur différence de susceptibilité magnétique.

La relation fondamentale du calcul de l'effet BOLD est la décroissance transversale du signal, caractérisée par le taux de relaxation efficace R2' = R2* - R2 (différence entre la relaxation en pondération T2* et en pondération T2).

L'équation permettant le calcul de la StO₂ est la suivante (28,29) :

$$StO_2 = 1 - \frac{1}{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \gamma \cdot B_0 \cdot \Delta\chi_0 \cdot Hct \cdot T2' \cdot CBV}$$

Où $\frac{1}{T2'} = \frac{1}{T2^*} - \frac{1}{T2}$, $\Delta\chi_0$ est la différence de susceptibilité magnétique entre l'hémoglobine totalement oxygénée et totalement désoxygénée, Hct est l'hématocrite, γ est le rapport gyromagnétique du proton, B_0 est le champ magnétique (3T dans notre étude).

La $CMRO_2$ peut ensuite être calculée à l'aide de l'équation suivante, à partir de principe de Fick :

$$CMRO_2 = CaO_2 \times CBF \times (1 - StO_2)$$

Où CaO_2 correspond à la concentration artérielle en O_2 et est fixée à 21 ml d' O_2 /100 mL de sang.

De nombreuses études ont été menées pour explorer, améliorer et valider ce modèle de mesure de la saturation en oxygène (30–33), par exemple en calculant la différence de saturation sanguine entre les veines piales entre repos et activation, en comparant la technique à l'IRM du fluor 19, en développant des modèles mathématiques pour s'affranchir des artéfacts de susceptibilité magnétique et surtout en l'appliquant à des sujets sains et pathologiques.

3. Matériel et méthodes

a. Description de l'étude

Pour mener à bien cette étude prospective monocentrique réalisée au CHU de Grenoble, 40 patients atteints de différents types de tumeur cérébrale ont été inclus d'août 2014 à octobre 2015.

Les critères d'inclusion étaient la présence connue d'une ou plusieurs tumeur(s) cérébrale(s) primitive ou secondaire (l'ancienneté du diagnostic de la tumeur et les éventuelles récives ne rentraient pas en compte), l'âge supérieur à 18 ans, la créatininémie supérieure à 30

mL/min. Les critères d'exclusion étaient la contre-indication à l'exposition à un champ magnétique, la claustrophobie et la contre-indication à l'injection de gadolinium.

Quand cela était possible, les patients ont bénéficié de plusieurs IRM cérébrales (entre 2 et 4 examens) selon le même protocole, avant et après le traitement par radiothérapie, à quelques semaines d'intervalle.

L'objectif principal était d'étudier les différents profils de saturation tissulaire en oxygène (StO_2) et de consommation d'oxygène ($CMRO_2$) pour chaque type de tumeur, et de rechercher des différences entre chaque groupe de tumeurs, pour chacun des paramètres étudiés.

Les objectifs secondaires étaient l'étude de la zone péri-lésionnelle correspondant à l'œdème et l'infiltration tumorale visibles en hypersignal sur la séquence FLAIR et l'étude des modifications des différents paramètres entre les IRM pré et post traitement par radiothérapie.

Pour chaque patient ont été recherchés sur le logiciel intranet du CHU de Grenoble (CristalLink®) les données anamnestiques, les processus de prise en charge (biopsie, chirurgie, traitement médicamenteux, radiothérapie) et leurs dates, les résultats anatomo-pathologiques avec les statuts des mutations IDH1 et de co-déletion 1p/19q pour les gliomes de grade II et III, et les hémocrites, à la date la plus proche possible de celle de l'IRM (au maximum 7 jours avant ou après la date de l'examen). Lorsque l'hématocrite n'était pas disponible (pour 9 patients sur 40, soit 22,5%), il était remplacé par la moyenne des hémocrites connus dans l'étude (moyenne féminine 0,39 ; moyenne masculine 0,43).

40 patients ont été inclus, dont 17 hommes et 23 femmes. L'âge médian était de 58 ans, compris entre 22 et 80 ans. Les différents types tumoraux étaient les suivants, attestés par des biopsies et/ou exérèses chirurgicales avec examen anatomo-pathologique, selon la classification de l'OMS (34) : 13 glioblastomes, 7 gliomes de grade III, 5 gliomes de grade II, 11 métastases (9 de cancer pulmonaire, 1 de cancer du sein, 1 de primitif indéterminé), 2 méningiomes, 1 leucémie de localisation cérébrale. Lorsque cela était possible, les statuts

de la mutation IDH1 et de la co-délétion 1p/19q ont été recueillis pour les gliomes de grade II et III. Par ailleurs, un patient atteint d'AVC (Accident Vasculaire Cérébral) ischémique a été inclus, sa présentation radiologique initiale étant atypique et ayant pu correspondre à une tumeur de haut grade (*tableau 1*).

Patient	Sexe	Age	Diagnostic anatomo-pathologique	Nombre d'IRM	IDH1	1p/19q
1	f	54	métastase cancer pulmonaire	3		
2	f	68	métastase cancer pulmonaire	1		
3	h	62	glioblastome	1		
4	h	71	métastase cancer pulmonaire	1		
5	f	67	métastase cancer sein	1 (exclu car mvts)		
6	h	33	glioblastome	1		
7	h	58	glioblastome	1		
8	h	48	glioblastome	1		
9	f	44	méningiome	1		
10	h	38	oligodendrogliome grade II	1	+	-
11	h	22	astrocytome grade II	1	-	-
12	h	63	métastase cancer pulmonaire	1		
13	h	80	métastase cancer pulmonaire	1		
14	h	51	méningiome	2		
15	f	31	gliome grade III (?)	4	?	?
16	h	47	gliome grade II (?)	1	?	?
17	h	31	gliome grade III (?)	4	?	?
18	f	67	glioblastome	1		
19	f	75	métastase cancer pulmonaire	2		
20	f	76	glioblastome	2		
21	f	66	métastase cancer pulmonaire	1		
22	f	32	gliome grade II	1	+	?
23	f	59	métastase de primitif indéterminé	3 (exclu car mvts)		
24	h	30	astrocytome grade II	1	-	-
25	h	58	oligodendrogliome grade III	1 (exclu d'emblée)	+	+
26	f	28	gliome grade II (?)	1	?	?
27	f	60	glioblastome	1		
28	h	46	gliome grade III (?)	1 (exclu car mvts)	-	-
29	f	66	glioblastome	1		
30	f	30	astrocytome grade III	1	+	?
31	f	61	glioblastome	1		
32	f	61	glioblastome	1		
33	h	57	AVC	1		
34	h	50	métastase cancer pulmonaire	1 (exclu d'emblée)		
35	h	69	gliome dégénéré (?)	1	?	?
36	h	66	glioblastome	1		
37	h	66	métastase cancer pulmonaire	1		
38	h	36	leucémie	1		
39	h	35	glioblastome	1		
40	h	69	glioblastome	1		

Tableau 1. Présentation des patients

mvts : mouvements – (?) : anatomopathologie douteuse – ? : statut mutationnel inconclusif

Parmi ces patients, 1 a été exclu d'emblée compte tenu d'une erreur lors de l'archivage avec perte des données et 1 car il n'a pas reçu l'injection de gadolinium compte tenu d'un problème technique, puis 3 patients ont été exclus compte tenu de mouvements trop importants dans l'IRM, ne permettant pas de tracer des régions d'intérêt (ROI) fiables entre les différentes séquences malgré le recalage (du fait de mouvements trop importants ou lésions trop petites).

7 patients ont bénéficié de plus d'une IRM (entre 2 et 4), 6 de ces patients ayant reçu un traitement par radiothérapie (avec ou sans chimiothérapie concomitante) après la première IRM. Le 7ème patient suivi était atteint d'un méningiome, il a bénéficié d'une embolisation entre les deux examens. Pour ces patients, toutes les IRM ont été traitées, mais seuls l'examen pré-traitement et le premier examen post-traitement ont été inclus dans les résultats. Ces éléments sont résumés dans la figure 2.

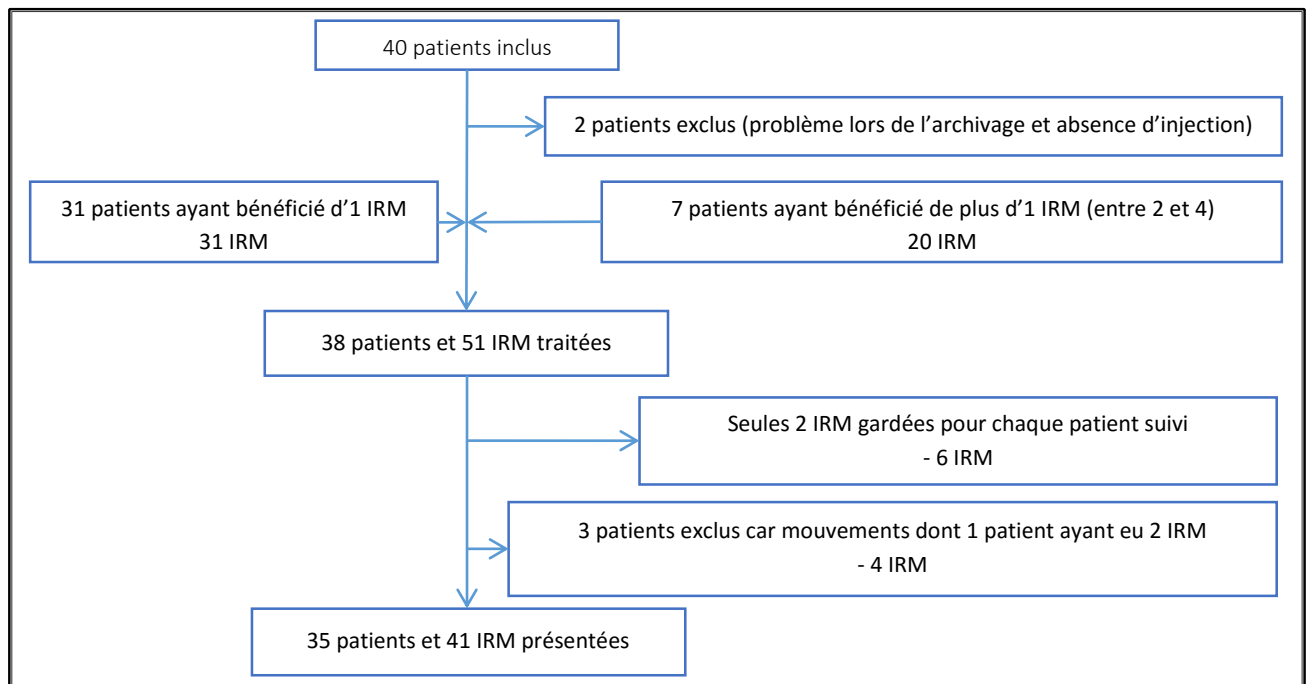


Figure 2. Schéma d'inclusion des patients

b. Protocole IRM

Tous les examens ont été réalisés sur la même IRM Achieva 3 Tesla (Philips Healthcare®), au sein de la Clinique Universitaire de Neuroradiologie et d'IRM (CLUNI) du CHU de Grenoble.

Le protocole était le suivant :

- Séquence axiale FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) : TR 11000 ms, TE 125 ms, TI 2800 ms, résolution 0,9x1,2x4mm, FOV 23x18x13,6 cm
- Séquence axiale T1 SE (Echo de Spin) : TR 500 ms, TE 12 ms, résolution 1x1,25x4 mm, FOV 23x18,2x122 cm
- Séquence MSME (Multi Spin Echo) : TR 2590 ms, TE 211 ms, 24 échos, résolution 2x2x4 mm, FOV 22,4x18,4x6 cm
- Séquence 3D FFE (Fast Field Echo : écho de gradient rapide) : TR 67 ms, TE 7 ms, delta TE 5,7 ms, 9 échos, résolution 1x1x4 mm, FOV 22,4x18,4x6 cm
- Série de diffusion : TE 90 ms, TR 2382 ms, coefficients b0 et b1000 s/mm², résolution 2x2,5x4 mm, FOV 23x23x12 cm
- Série de perfusion écho de gradient echo-planar : TR 1017 ms, TE 40 ms, résolution 2x2x4 mm, FOV 22,4x18,4x6 cm, sans puis après injection de 0,1 mmol/kg de Dotarem (acide gadotérique, laboratoires Guerbet®)
- Séquence axiale T1 SE renouvelée en fin d'examen, après injection

En fin d'acquisition, les données ont été archivées sous forme de fichier par/rec puis importées dans un logiciel développé sous Matlab (The MathWorks®), en collaboration avec l'équipe de recherche "Neuroimagerie fonctionnelle et Perfusion cérébrale" de l'Institut des Neurosciences de Grenoble (GIN). Ce logiciel permettait de visualiser les séquences, calculer les cartes, recalcr les séquences entre elles pour corriger les mouvements des patients, délimiter les régions d'intérêt, et sauvegarder les images au format JPG.

c. Traitement des données

Délimitation des régions d'intérêt (ROI) :

Après l'acquisition, pour chacune des 51 IRM, plusieurs régions d'intérêt (ROI) ont été tracées manuellement sur le logiciel Matlab, en se basant sur les séquences FLAIR, T1 avant injection et T1 après injection. Ces ROI ont toujours été tracées sur des portions de la zone d'intérêt, dans des zones les plus homogènes possibles. Elles ont été nommées ainsi (*figure 3*) :

- ROI "tumeur" : tracée sur 3 coupes contiguës, sur la prise de contraste du bourgeon tumoral, en évitant la nécrose.
- ROI "péri-lésionnel non réhaussé" : tracée sur 3 coupes contiguës, englobant l'hypersignal FLAIR et en évitant les zones où il existait des prises de contraste sur les séquences T1 après injection
- ROI "péri-lésionnel réhaussé" : tracée sur 3 coupes contiguës, englobant l'hypersignal FLAIR, dans les zones où il existait des prises de contraste en « spots » sur les séquences T1 après injection
- ROI "hémisphère cérébral sain controlatéral" : hémisphère controlatéral sain en entier, sur 5 coupes contiguës, incluant la substance blanche et la substance grise et excluant les ventricules.
- ROI "substance blanche controlatérale" : tracée sur 3 coupes contiguës, correspondant à une petite ROI de substance blanche sous corticale.

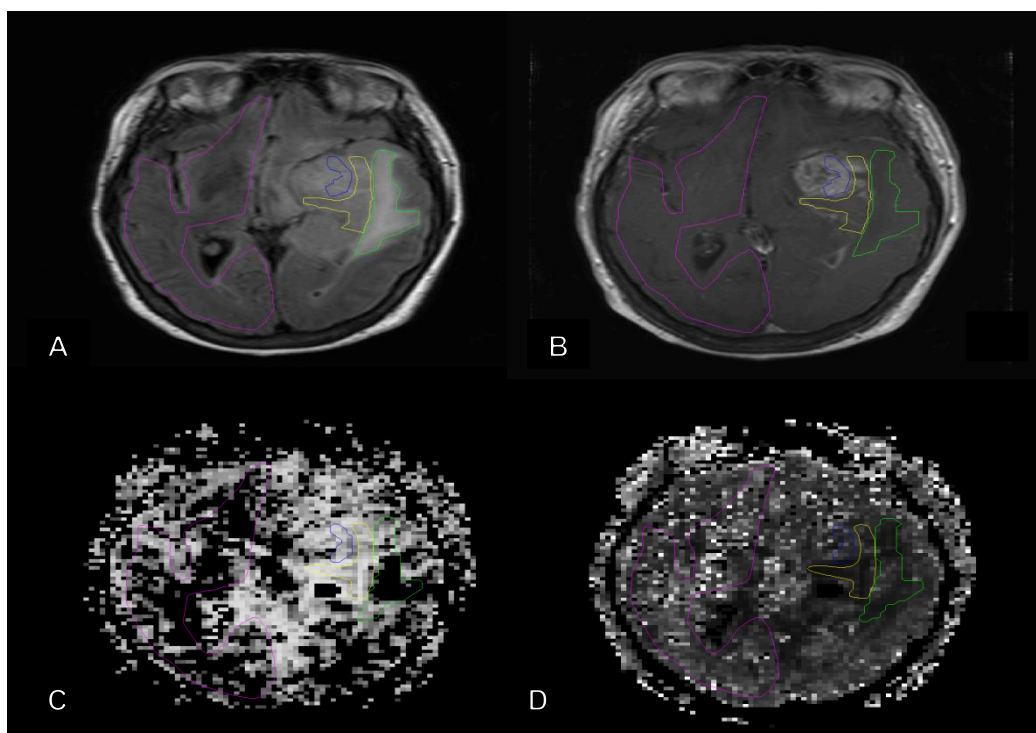


Figure 3. Exemples de ROI tracées chez un patient atteint d'un glioblastome temporal gauche. En rose, l'hémisphère sain controlatéral ; en bleu, le bourgeon tumoral présentant un réhaussement après injection de gadolinium ; en vert, l'hypersignal FLAIR ne présentant pas de réhaussement après injection de gadolinium sur la séquence T1 ; en jaune, l'hypersignal FLAIR présentant des « spots » de réhaussement après injection de gadolinium sur la séquence T1.

A : FLAIR ; B : T1 après injection de gadolinium ; C : carte de StO₂ ; D : carte de CMRO₂.

La séquence de calcul des cartes se déroulait ainsi dans le logiciel sous Matlab (figures 4 et 5) :

- Calcul de la carte T2 à partir de la séquence MSME
- Calcul de la carte T2* à partir de la séquence 3D FFE
- Calcul des cartes de Tmax, TTP, CBV et CBF à partir de la séquence de perfusion, en choisissant manuellement pour chaque examen la fonction d'entrée artérielle la plus appropriée, parmi plusieurs choix proposés par le logiciel
- Calcul de la carte de StO₂ à l'aide des cartes T2, T2* et CBV, en rentrant manuellement la valeur d'hématocrite de chaque patient (multipliée par 0,85 pour tenir compte du fait que l'hématocrite de la microvascularisation est plus faible que l'hématocrite systémique), et en utilisant la valeur de CBV à 6,5mL/100g au sein de la ROI "hémisphère cérébral sain controlatéral" pour calibrer la carte

- Calcul de la carte de $CMRO_2$ à l'aide des cartes de StO_2 et de CBF, et en utilisant la valeur de CBF à 60 mL/min/100g au sein de la ROI "hémisphère cérébral sain controlatéral" pour calibrer la carte.

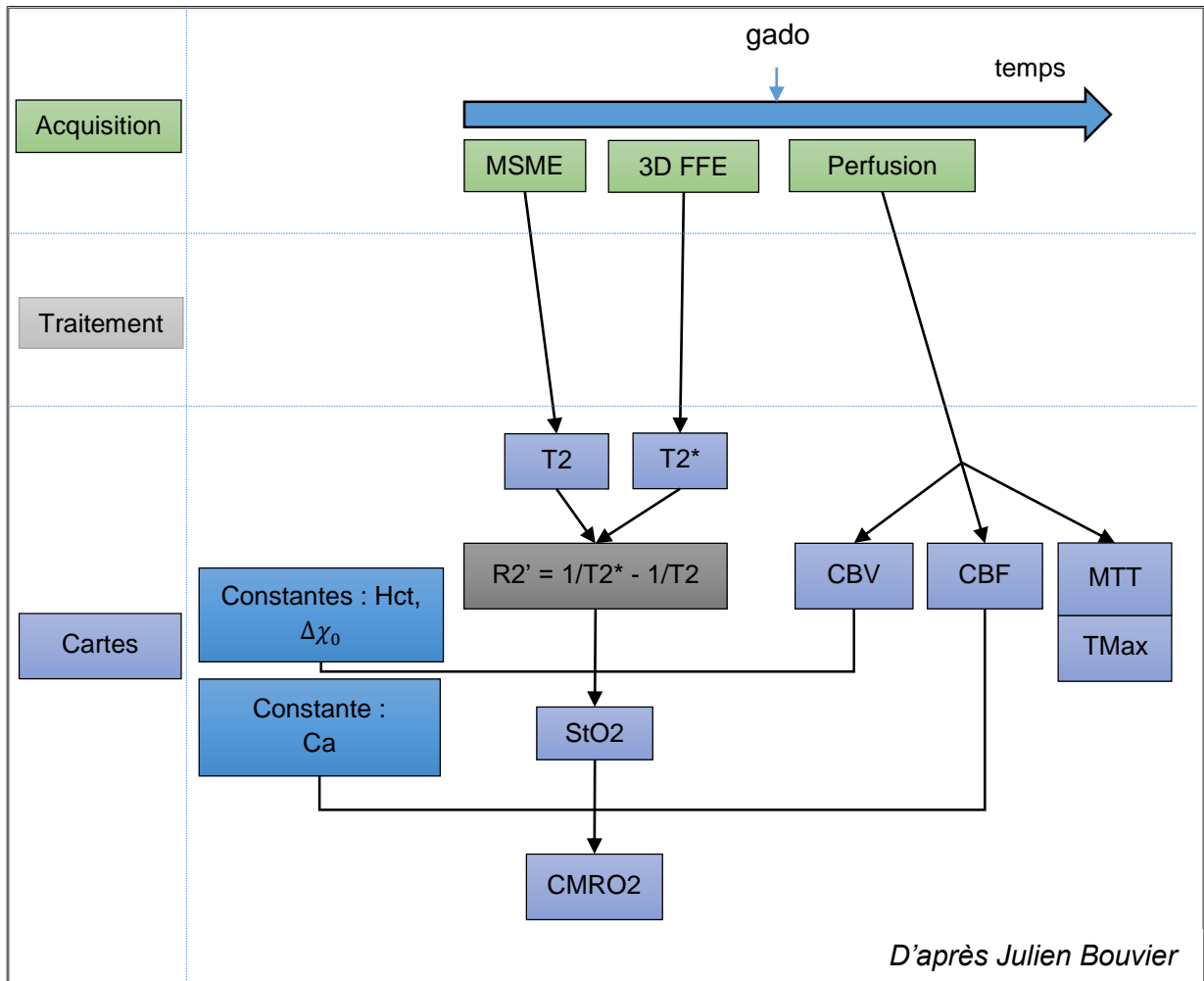


Figure 4. Etapes de calcul des cartes de StO_2 et $CMRO_2$

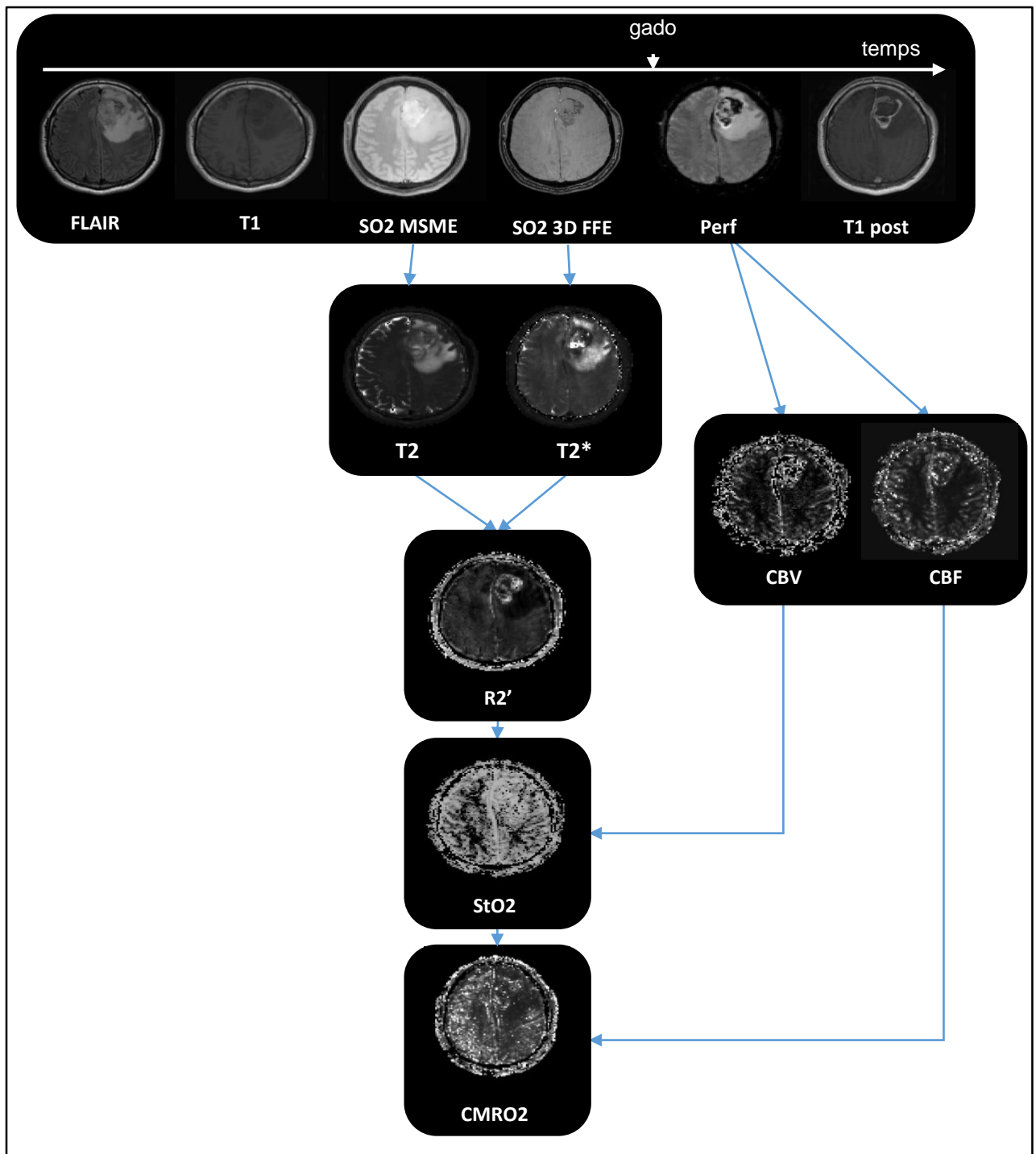


Figure 5. Les différentes séquences IRM (acquises et calculées) chez un même patient atteint d'un glioblastome frontal gauche, à un même niveau de coupe.

Les cartes ainsi obtenues comportant un nombre d'images inférieur à celui des séries morphologiques, deux étapes supplémentaires de réalignement et recalage des cartes ont été nécessaires, d'abord pour que chaque série utilisée (FLAIR, T1 avant et après injection, CBV, CBF, StO₂ et CMRO₂) contienne l'exact même nombre de coupes (15 coupes), afin de

pouvoir les comparer coupe à coupe ; ensuite pour corriger l'effet des mouvements des patients, afin de pouvoir faire coïncider les ROI et fausser le moins possible les résultats.

Au terme de ces différentes étapes, sur 51 IRM traitées au total, 26 (51%) ne présentaient aucun décalage significatif entre les séries, et 25 (49%) présentaient un décalage de l'ordre de quelques millimètres obligeant à réduire la taille des ROI pour ne conserver qu'une même zone de tissu sur toutes les cartes et ainsi assurer des informations fiables ; ceci étant à l'origine d'une perte d'information, puisque les ROI finales étaient plus petites que la lésion pour rester localisées dans la zone d'intérêt sur toutes les cartes (figure 6).

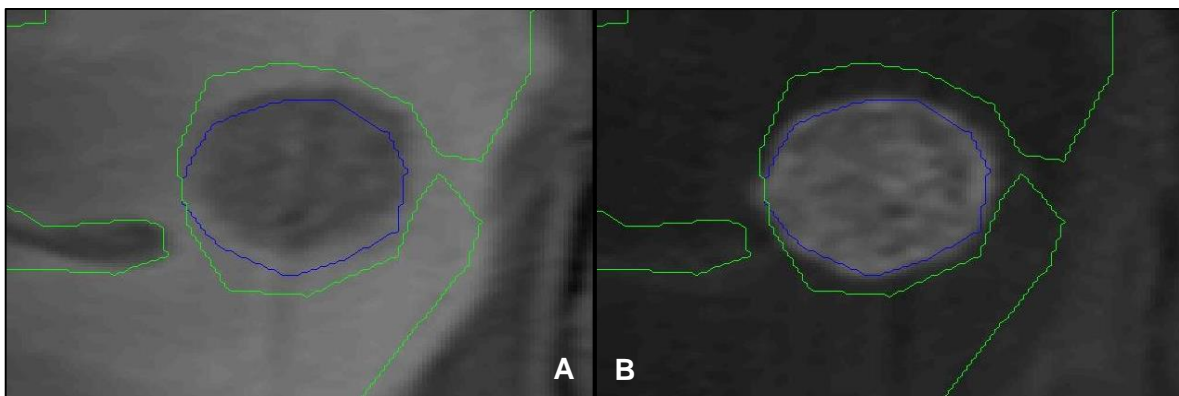


Figure 6. Exemple de décalage entre les séries en rapport avec les mouvements des patients : la ROI "tumeur" (en bleu) est bien placée sur la série T1 injectée (B), mais elle est décalée de quelques millimètres sur la série FLAIR (A), comportant alors de la zone péri-lésionnelle. Pour ne pas inclure de données risquant de fausser les résultats, il a alors fallu tracer une ROI plus petite, d'où une perte d'information.

Pour chacune des ROI, les valeurs de CBV, CBV, StO₂ et CMRO₂ ont été récupérées et consignées dans un tableur. Les résultats ont ensuite été présentés sous forme de ratios, pour chacun de ces 4 paramètres, entre les valeurs des ROI pathologiques (tumeur, péri-lésionnel non réhaussé, péri-lésionnel réhaussé) et celles de l'hémisphère sain controlatéral.

d. Statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés à l'aide du logiciel RStudio®, en coopération avec le Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique (CIC-IT) de Grenoble. Les tests utilisés étaient le test de Kruskal Wallis pour les comparaisons des 4 types de tumeurs entre eux en fonction de chacune des ROI, le test de Mann Whitney Wilcoxon sur données appariées avec correction de Bonferroni pour les comparaisons des 3 ROI pathologiques au sein de chaque type de tumeur et le test de Mann Whitney Wilcoxon pour les comparaisons des ROI pathologiques avant et après radiothérapie chez les patients traités. Le seuil de significativité statistique retenu était $p < 0.05$.

e. CPP

Un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Est V a été reçu le 03/12/2014 et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 26/12/2014 pour la réalisation de cette étude. Les patients ont reçu des explications orales et écrites et ont signé un consentement lors de l'inclusion.

4. Résultats

a. Résultats du cerveau sain controlatéral

En premier lieu, la distribution des valeurs au sein des ROI "hémisphère cérébral sain controlatéral" a été analysée. Les valeurs de CBV et CBF étaient identiques chez tous les patients, ayant été choisies manuellement lors de la calibration des cartes, avec des valeurs de 6,5 mL/100g pour le CBV et de 60 mL/min/100g pour le CBF.

La moyenne des valeurs de StO₂ était de 56%, la moyenne des valeurs de CMRO₂ à 6,17 mL/min/100g (tableaux 2 et 3, figure 7).

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N
49.40	53.90	56.40	56.07	59.00	61.80	3.33	35.00

Tableau 2. Distribution des valeurs de StO₂ (en %) au sein de la ROI « hémisphère cérébral sain controlatéral »

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N
4.30	5.10	5.70	6.17	6.85	10.60	1.53	35.00

Tableau 3. Distribution des valeurs de CMRO₂ (en mL/min/100g) au sein de la ROI « hémisphère cérébral sain controlatéral »

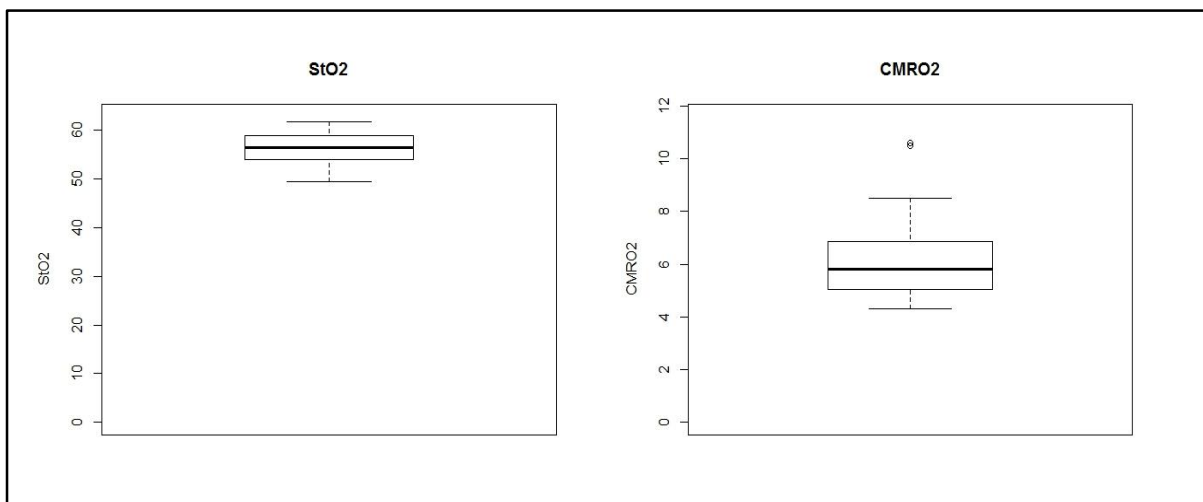


Figure 7. Distribution des valeurs de StO₂ et CMRO₂ au sein des ROI « hémisphère cérébral controlatéral »

b. Résultats des principaux types de tumeurs cérébrales

Les résultats concernant les principaux types de tumeurs cérébrales (glioblastome, gliome de grade III, gliome de grade II, métastase) sont rapportés dans les tableaux ci-dessous (tableaux 4.1, 4.2 et 4.3).

Sous réserve de différences non significatives compte tenu de faibles effectifs et de résultats hétérogènes, ont été constatés les éléments suivants :

- Le volume sanguin cérébral était augmenté dans les tumeurs gliales de haut grade (glioblastome et grade III) et les métastases en comparaison au cerveau sain controlatéral, en cohérence avec la physiopathologie et les données de la littérature (35). Cette augmentation atteignait en moyenne dans notre étude 2,92 [0,40-4,94] fois le CBV du cerveau sain pour le CBV des glioblastomes.
- La saturation tissulaire en oxygène des tumeurs gliales de haut grade était plus élevée que dans le cerveau sain controlatéral, en revanche la saturation tissulaire des métastases était plus faible (ratio à 0,84 pour les métastases).
- Les tumeurs gliales et les métastases consommaient toutes moins d'oxygène que le cerveau sain controlatéral, ce qui peut être expliqué par leur physiopathologie (vascularisation anarchique, métabolisme anaérobie).
- Concernant les gliomes de bas grade (ne présentant pas de bourgeon tumoral ou de réhaussement significatif de la zone péri-lésionnelle sauf pour un patient), le CBV, le CBF, la StO₂ et la CMRO₂ étaient plus faibles que dans le cerveau sain controlatéral, à rapporter à une infiltration œdémateuse et tumorale.

Il n'existait pas dans notre étude de différence statistiquement significative entre les différents groupes tumoraux.

	rCBV			rCBF		
	tumeur		FLAIR -	tumeur		FLAIR -
	FLAIR +	FLAIR -	FLAIR +	FLAIR -	FLAIR -	
Glioblastome	2,92	1,41	0,58	2,60	1,42	0,49
Grade III	3,04	2,27	0,68	1,75	2,88	0,91
Grade II		1,17*	0,61		0,71*	0,46
Métastase	1,88	0,82*	0,27	0,89	0,66*	0,25

Tableau 4.1. Moyennes des ratios de CBV et CBF entre les ROI pathologiques et les ROI controlatérales en fonction de chaque type de tumeur. * = un seul résultat dans la catégorie

	rStO2					
	tumeur		FLAIR +		FLAIR -	
	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET
Glioblastome	1,15	0,29	1,19	0,45	0,83	0,18
Grade III	1,30	0,21	1,27	0,13	0,89	0,21
Grade II			0,82*	0	0,93	0,24
Métastase	0,84	0,43	1,01*	0	0,68	0,17

Tableau 4.2 Moyennes (moy) et écarts types (ET) des ratios de StO₂ entre les ROI pathologiques et les ROI controlatérales en fonction de chaque type de tumeur. * = un seul résultat dans la catégorie

	rCMRO ₂					
	tumeur		FLAIR +		FLAIR -	
	Moy	ET	Moy	ET	Moy	ET
Glioblastome	0,68	0,32	0,75	0,27	0,46	0,23
Grade III	0,55	0,17	0,89	0,07	0,69	0,25
Grade II			0,45*	0	0,39	0,18
Métastase	0,36	0,18	0,51*	0	0,55	0,23

Tableau 4.3. Moyennes (moy) et écarts types (ET) des ratios de CMRO₂ entre les ROI pathologiques et les ROI controlatérales en fonction de chaque type de tumeur. * = un seul résultat dans la catégorie

FLAIR + : région d'intérêt péri-lésionnelle présentant un réhaussement en T1 après injection

FLAIR - : région d'intérêt péri-lésionnelle ne présentant pas de réhaussement en T1 après injection

c. Objectifs secondaires

Zone péri-lésionnelle

Nous avons étudié l'hypersignal FLAIR péri-lésionnel, en comparant en son sein les zones réhaussées ou non réhaussées après injection sur les séquences T1 après injection (*tableaux 4.1, 4.2 et 4.3*).

Au sein de l'hypersignal FLAIR péri-lésionnel non réhaussé, les valeurs de CBV, CBV, StO₂ et CMRO₂ étaient toutes plus basses que dans le cerveau sain controlatéral, en cohérence avec une infiltration œdémateuse comprimant les capillaires, hypovascularisée et hypométabolique.

L'hypersignal FLAIR péri-lésionnel présentant un réhaussement après injection était retrouvé chez 8 des 13 patients atteints de glioblastome, 2 des 7 grades III, 1 des 5 grades II, 1 des 11 métastases. Selon nos résultats, cette ROI présentait des caractéristiques intermédiaires entre les ROI "tumeur" et ROI "péri-lésionnel non réhaussé" pour le CBV, le CBF et la StO₂, ce qui nous paraît concordant avec la physiopathologie.

Notre attention a été retenue par les valeurs de CMRO₂ : en effet, sous réserve des faibles effectifs, la CMRO₂ était plus élevée dans les ROI "péri-lésionnel réhaussé" que dans les ROI "péri-lésionnel non réhaussé" mais également que dans les ROI "tumeur", pour chaque type tumoral : ainsi cette zone consommerait plus d'oxygène que toutes les autres ROI pathologiques (tout en consommant toujours moins d'oxygène que le cerveau sain controlatéral), pouvant peut être traduire son évolutivité future, et donc orienter vers une piste thérapeutique.

Evolution avant/après radiothérapie

Un objectif secondaire concernait l'évolution des paramètres chez les patients ayant bénéficié de plusieurs IRM, avant et après radiothérapie. Là encore, le faible nombre de patients ne permet pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Les résultats des 5 patients suivis (pour rappel, 7 patients suivis ont été inclus, dont 1 exclu pour mouvements

et 1 méningiome non inclus dans ces résultats, puisqu'il n'avait pas été traité par radiothérapie mais par embolisation entre ses deux IRM), dont les pathologies étaient 1 glioblastome, 2 gliomes de grade III et 2 métastases, sont consignés dans les tableaux ci-dessous (*tableaux 5.1 et 5.2*).

De manière globale, il existait une amélioration radiologique entre les IRM pré et post radiothérapie avec diminution de taille de la lésion prenant le contraste et/ou diminution de l'œdème péri-lésionnel et/ou apparition d'une nécrose.

L'amélioration radiologique post radiothérapie s'accompagnait d'une variation des ratios tendant à les rapprocher de 1, c'est-à-dire à les rapprocher de la valeur du cerveau sain controlatéral. Le ratio entre le CBV de la ROI "tumeur" et le CBV de la ROI "hémisphère cérébral sain controlatéral" passait de 3,25 à 2,22 en moyenne ; alors que le ratio entre la CMRO₂ de la ROI "tumeur" et la CMRO₂ de la ROI "hémisphère cérébral sain controlatéral" passait de 0,42 à 0,63, tendant vers 1. Ces éléments sont concordants avec la notion de destruction des néovaisseaux anarchiques et la réorientation de la lésion vers un métabolisme classique aérobie.

	rCBV			rCBF		
	tumeur	FLAIR +	FLAIR -	tumeur	FLAIR +	FLAIR -
avant	3,25	1,88	0,68	2,50	2,80	0,75
après	2,22	1,87	0,60	1,92	2,45	0,80

Tableau 5.1. Moyennes des ratios de CBV et CBF entre les ROI pathologiques et les ROI controlatérales avant et après radiothérapie pour les patients suivis (incluant 1 glioblastome, 2 gliomes de grade III et 2 métastases).

	rStO ₂			rCMRO ₂		
	tumeur	FLAIR +	FLAIR -	tumeur	FLAIR +	FLAIR -
avant	1,22	1,21	0,90	0,42	0,82	0,68
après	0,91	1,16	0,67	0,63	0,89	0,72

Tableau 5.2. Moyennes des ratios de StO₂ et CMRO₂ entre les ROI pathologiques et les ROI controlatérales avant et après radiothérapie pour les patients suivis (incluant 1 glioblastome, 2 gliomes de grade III et 2 métastases).

Résultats des méningiomes, de l'AVC et de la leucémie

Deux patients inclus étaient atteints d'un méningiome, leurs valeurs n'ont pas été intégrées au tableau principal des résultats compte tenu de leur faible nombre. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous (*tableau 6*), ainsi que les résultats concernant le patient atteint d'AVC et celui atteint de leucémie, à titre indicatif. Aucun de ces 5 patients ne présentait d'hypersignal FLAIR péri-lésionnel réhaussé après injection de gadolinium : seules 2 ROI pathologiques ont été tracées.

Les méningiomes présentaient un CBV très élevé comparativement au cerveau sain controlatéral, le ratio atteignant presque 6 chez l'un des patients, traduisant le caractère hypervasculaire connu de la tumeur (36). Chez le patient embolisé, le CBV avait beaucoup diminué deux jours après l'embolisation (apparition d'une nécrose d'une grande partie de la tumeur). Chez ces deux patients, la StO₂ était plus élevée que dans le tissu sain controlatéral, et la consommation d'oxygène était très faible (environ 0,25 fois la consommation du tissu sain controlatéral). Ces valeurs étaient très différentes de celles des autres types tumoraux explorés, sans surprise compte tenu de caractéristiques tumorales différentes.

	rCBV		rCBF		rStO ₂		rCMRO ₂	
	tumeur	FLAIR -	tumeur	FLAIR -	tumeur	FLAIR -	tumeur	FLAIR -
méningiome1pré	3,26		0,87		1,33		0,26	
méningiome1post	1,91		0,65		1,00		0,45	
méningiome2	5,88		2,50		1,76		0,25	
AVC	1,45	0,37	0,77	0,20	0,79	0,66	1,41	0,39
leucémie	0,77	0,25	0,77	0,14	0,89	0,51	1,84	0,22

Tableau 6. Résultats des ratios entre les ROI pathologiques et les ROI controlatérales chez les patients atteints de méningiome, d'AVC et de leucémie

5. Discussion

Le but de notre étude était d'explorer le métabolisme de l'oxygène des tumeurs cérébrales au cours d'une exploration par IRM réalisée en pratique médicale clinique. Ces séquences nécessaires à la mesure de l'oxygénation s'ajoutaient aux séquences morphologiques habituelles et à la séquence de perfusion actuellement réalisées de façon systématique au cours de toutes les explorations IRM des tumeurs cérébrales. Les séquences de perfusion permettent d'identifier les tumeurs hypervasculaires, le plus souvent malignes, et de grader les gliomes (le grade étant corrélé au CBV) (37–39).

Nous avons montré qu'il était possible d'acquérir lors d'une même exploration des données morphologiques et des données sur la vascularisation et l'oxygénation tumorale.

Les séquences de mesure de l'oxygénation tumorale se basaient sur l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), étudié depuis les années 1990 et permettant notamment la réalisation des IRM fonctionnelles. Le protocole tel qu'appliqué dans cette étude avait auparavant été étudié sur des rats (40–42) et des primates non humains, chez qui les résultats avaient été concluants et reproductibles.

Nous avons lors de notre étude fait face à plusieurs difficultés, pour la plupart non présentes lors de l'évaluation de la méthode chez l'animal.

En premier lieu, notre étude portait sur des tumeurs cérébrales à des stades variés d'évolution, présentant pour la plupart une grande hétérogénéité avec des zones de nécrose et des bourgeons tumoraux irréguliers. Cela a amené une grande variabilité dans nos résultats, avec des déviations standards élevées pour chaque résultat de ROI, d'où une diminution de la fiabilité. L'utilisation des ratios entre les ROI pathologiques et les ROI de l'hémisphère cérébral sain controlatéral a permis d'atténuer un peu ce phénomène. Chez l'animal, les tumeurs étaient plus homogènes avec des résultats plus reproductibles et fiables. Il faut noter aussi que l'hématocrite, qui rentre en compte dans l'équation de calcul de la StO_2 , est hétérogène au sein des tumeurs et diffère de l'hématocrite systémique (et

cela malgré le facteur de correction de 0,85 appliqué dans cette étude) entraînant un probable biais dans les valeurs de StO_2 et de $CMRO_2$ (43).

De même, compte tenu de cette hétérogénéité tumorale, avec des présentations radiologiques différentes y compris au sein des mêmes groupes tumoraux, chaque ROI ne pouvait pas être tracée chez tous les patients, ce qui augmentait l'effet du faible nombre de patients. Par exemple, parmi les 5 patients atteints d'un gliome de grade III, 3 présentaient un réel bourgeon tumoral (ROI « tumeur »), et les 2 autres présentaient un hypersignal FLAIR discrètement réhaussé (ROI « péri-lésionnel réhaussé »). Certains groupes ne comptaient même qu'un seul patient (ROI « péri-lésionnel réhaussé » des métastases et des grades II). Enfin, d'un point de vue technique, les mesures de CBV et CBF étaient moins précises (en terme de quantification) que celles obtenues chez l'animal avec d'autres méthodes non-disponibles pour l'homme.

Par ailleurs, chez ces patients atteints de tumeurs cérébrales, l'état clinique était souvent altéré, d'où une diminution de leur capacité à rester immobile dans la machine pendant 30 minutes. Ceci nous a amené à exclure certains patients de l'étude pour des mouvements trop importants lors des séquences (images "floues") ou entre les séquences (empêchant alors de faire coïncider les ROI sur toutes les séquences de manière fiable, malgré le recalage). Chez de nombreux autres patients (49% des IRM traitées), des mouvements plus minimes, de quelques millimètres, ont été notés entre les séquences, et les ROI ont dû être adaptées pour coïncider sur toutes les séquences, d'où un biais et une probable perte d'information significative. Chez l'animal, les imageries étaient effectuées sous anesthésie générale, permettant de s'affranchir de ce problème.

Enfin, il a été noté lors du post traitement que la qualité des images des cartes de StO_2 et $CMRO_2$ était pour l'instant bien moindre que celle des séquences morphologiques et de perfusion, avec notamment une résolution spatiale bien plus faible, limitant notre précision et notre capacité à lire facilement ces cartes et à en tirer de manière simple des conclusions :

ce point sera probablement amélioré au fur et à mesure de l'évolution des techniques (figure 8).

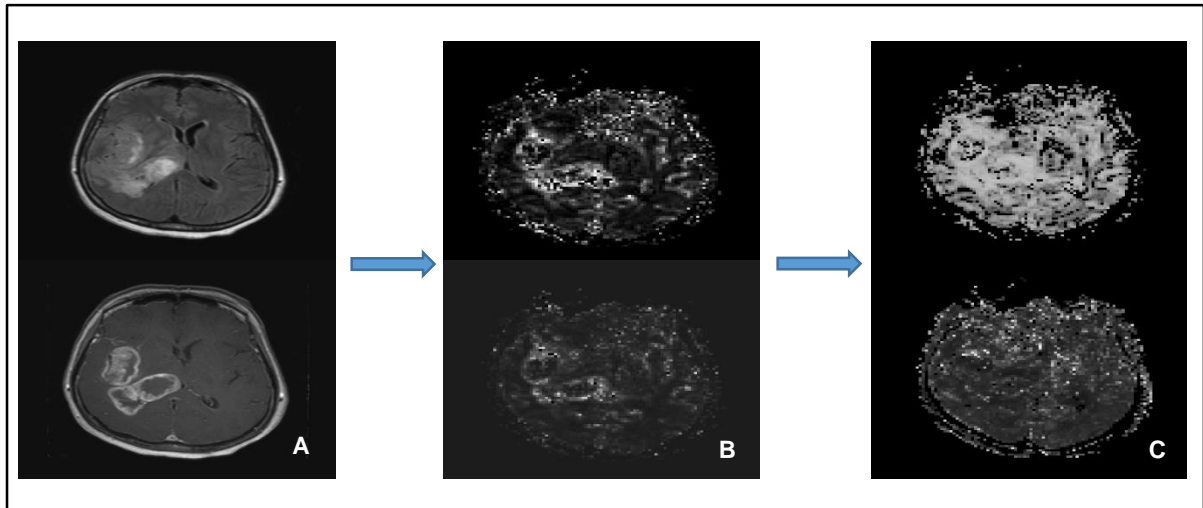


Figure 8. De haut en bas et de gauche à droite : Cartes morphologiques FLAIR et T1 après injection (A), cartes de perfusion CBV et CBF (B) et cartes d'oxygénation StO_2 et $CMRO_2$ (C), à un même niveau de coupe chez un patient atteint de glioblastome : la résolution diminue de gauche à droite, les cartes d'oxygénation sont moins lisibles que les cartes de perfusion et surtout que les cartes morphologiques.

La validité de notre modèle était estimée tout d'abord en analysant les valeurs obtenues de StO_2 et $CMRO_2$ au sein de l'hémisphère sain controlatéral : nous retrouvons une StO_2 moyenne de 56,07% versus 58,4% pour An et al. (26) ; une $CMRO_2$ moyenne de 6,17 mL/100g/min versus 3,5 mL/100g/min pour Christen et al. (44).

De plus, la distribution des valeurs de StO_2 et de $CMRO_2$ au sein du cerveau sain controlatéral était globalement homogène entre les patients.

La validité était aussi estimée en comparant les résultats de CBV et CBV dans les ROI « tumeur » par rapport aux données de la littérature, et celles-ci se sont avérées cohérentes : par exemple, un CBV plus élevé correspond à un grade plus avancé ; un rapport $>1,75$ entre le CBV tumoral et le CBV de la substance blanche controlatéral augmente fortement la probabilité que la lésion soit de grade III ou IV (35,45,46). Dans nos résultats, le CBV des grades III était plus élevé que celui des glioblastomes, mais il faut prendre en considération le faible nombre de grades III inclus dans les résultats (5 patients), et le fait qu'au moins l'un d'entre eux était en train de dégénérer.

Il est à noter également que compte tenu du contexte de néoplasie évolutive, les patients observés présentaient la plupart du temps un état général altéré avec probable atteinte systémique difficilement objectivable (comme en témoignait leur hématicrite plutôt bas, puisque l'hématocrite normal est d'environ 45-50% chez l'homme et 40-45 % chez la femme alors que les moyennes dans notre étude étaient de 43% et 39% respectivement), pouvant entraîner une variabilité des paramètres de perfusion et d'oxygénation cérébrale, y compris dans l'hémisphère sain.

Nos résultats montraient des différences (non significatives statistiquement) entre les différents groupes de tumeurs, qui s'expliquent par la physiopathologie de chaque type de tumeur : ainsi les tumeurs cérébrales de grade III et IV présentaient au niveau de la prise de contraste une saturation tissulaire en oxygène plus élevée que le cerveau sain controlatéral, reflétant l'apport important en oxygène compte tenu de l'hypervascularisation et la rupture de la barrière hémato-encéphalique ; mais une consommation en oxygène moins importante en comparaison au cerveau sain controlatéral, reflétant le fait que la néoangiogénèse qui se développe dans ce type de tumeur est anarchique, et la tumeur passe en métabolisme anaérobie.

Concernant les métastases, les résultats des valeurs au sein des ROI pathologiques étaient plus proches de celles de l'hémisphère sain controlatéral que les tumeurs gliales : le ratio entre le CBV de la tumeur et celui de l'hémisphère sain controlatéral était en moyenne de 1,88 [0,20-3,82], le ratio de StO₂ était de 0,84 [0,18-1,97]. En effet, ces tumeurs secondaires présentent moins de néovascularisation que les tumeurs cérébrales primitives.

Les méningiomes sont les tumeurs présentant la plus haute saturation tissulaire en oxygène, ce qui s'explique par leur vascularisation et leur apport en oxygène intenses.

A notre connaissance, il n'existe aucune étude ayant mesuré de manière comparative la saturation tissulaire et la consommation de l'oxygène dans différents types de tumeurs cérébrales.

Nous avons mis en évidence plusieurs zones distinctes dans l'œdème péri-tumoral, dans le cas des tumeurs de grade III et IV, que nous avons différenciées en fonction de la présence ou de l'absence de prises de contraste après injection de gadolinium sur la séquence T1. Cette différenciation montre que le tissu péri-tumoral est mixte, contenant à la fois de l'œdème vasogénique et de l'infiltrat tumoral, ce qui est concordant avec les données de la littérature (47). En effet, l'hypersignal FLAIR péri-tumoral est à la fois constitué d'un œdème vasogénique, qui correspond à une augmentation de l'eau extra-cellulaire secondaire à des altérations de la perméabilité des capillaires et à la destruction de la barrière hémato-encéphalique via l'action du VEGF, et, dans le cas des glioblastomes, à une infiltration éparsée de cellules tumorales. Cet élément permet de faire la différenciation entre les glioblastomes et les métastases, l'œdème péri-tumoral ne se réhaussant pas dans ce second cas.

Les zones réhaussées sur les séquences T1 injectées au sein de l'œdème FLAIR présentaient une consommation en oxygène plus élevée que dans l'œdème non réhaussé, mais surtout plus élevée qu'au sein du bourgeon tumoral lui-même : on peut supposer que cette zone représente la future extension de la tumeur, consommant beaucoup d'oxygène mais n'étant pas encore entrée en métabolisme anaérobie. Il a été démontré que la zone immédiatement en périphérie de la néovascularisation était la zone la plus hypoxique en TEP (48), confortant cette hypothèse. Cette zone présenterait donc un intérêt à visée thérapeutique : on pourrait ainsi imaginer cibler un boost de radiothérapie, ou guider l'exérèse chirurgicale à ce niveau. Cette hypothèse demande à être étayée en mettant en évidence une progression tumorale significative dans cette zone sur plusieurs IRM de suivi.

Les statuts de la mutation IDH1 (49) et de la codélétion 1p/19q avaient été recueillis pour les patients atteints de gliomes de grade II et III, ces éléments apportant des informations diagnostiques et pronostiques potentielles (50) néanmoins ces données n'ont pas été utilisées, compte tenu du faible nombre de patients et en raison de statuts non conclusifs ou incomplets pour 7 patients sur 12.

L'étude de l'évolution de ces paramètres avant et après radiothérapie faisait partie de nos objectifs secondaires. On a ainsi retrouvé chez les 5 patients suivis le même profil, tous les paramètres tendant à se rapprocher des valeurs du cerveau sain controlatéral, c'est-à-dire que les ratios tendaient à se rapprocher de 1, en parallèle d'une évolution radiologique considérée comme favorable : ainsi le CBV, le CBF et la StO₂ diminuaient, et la CMRO₂ remontait. Le faible nombre de patients chez qui ce suivi a été réalisé ne nous permet pas d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, mais cet axe est prometteur et mérite d'autres essais futurs, pour juger entre autres de la valeur pronostique des anomalies du métabolisme de l'oxygène avant traitement (qui pourraient prédire une moins bonne réponse à la radiothérapie, une évolution plus péjorative ?). Cette approche pourrait également permettre d'évaluer les patients chez lesquels il est possible d'améliorer l'oxygénation de la tumeur pendant la radiothérapie, par exemple *via* la mesure de la réponse de la tumeur à l'inhalation de carbogène (gaz à haute concentration en oxygène : 95% d'O₂, 5% de CO₂).

La comparaison de nos résultats avec le gold standard pour l'imagerie de l'hypoxie tumorale qu'est la tomographie par émission de positon (TEP) au ¹⁸F-MISO est complexe car ces deux types d'imagerie sont différentes et ne mettent pas en évidence les mêmes éléments : en effet nous avons présenté nos résultats sous forme de valeurs quantitatives de CBV, CBF, StO₂ et CMRO₂, là où la TEP met plutôt en évidence des plages hypoxiques avec des valeurs de SUVmax. Cependant, des études sont en cours pour valider une équation permettant de convertir l'intensité de la captation du ¹⁸F-MISO en valeur absolue de pO₂, mais l'équation est non linéaire et nécessite des facteurs dépendants du tissu étudié (51). La TEP et l'IRM qBOLD sont malgré tout complémentaires ; plusieurs études ont déjà utilisé les deux techniques dans ce contexte d'imagerie tumorale et d'hypoxie, démontrant le lien entre une plus grande agressivité tumorale et l'hypoxie, et permettant de cartographier les zones les plus hypoxiques dans la tumeur (52).

6. Conclusion

Dans le but d'étudier l'hypoxie tumorale, plusieurs méthodes de mesure *in vivo* de l'oxygénation tissulaire existent, non quantitatives, invasives et/ou difficiles à appliquer en pratique clinique quotidienne. Nous avons appliqué au cas particulier des tumeurs cérébrales un protocole de mesure de la saturation tissulaire en oxygène et de la consommation d'oxygène par IRM *via* l'effet BOLD, couplé à l'IRM de perfusion. Notre étude a montré que ce protocole est réalisable dans des conditions d'exploration clinique, et fiable avec des valeurs homogènes et cohérentes avec la littérature dans le parenchyme cérébral sain. Elle ouvre la voie vers des essais futurs, qui incluraient un plus grand nombre de patients, en mettant notamment l'accent sur les différences pré et post thérapeutiques et l'étude de la zone péri-lésionnelle, pour poursuivre l'argumentation sur le sujet de l'hypoxie tumorale, de sa valeur pronostique et de ses implications thérapeutiques.

THESE SOUTENUE PAR : Bénédicte GUILLAUME

TITRE : **Évaluation de l'oxygénation tissulaire et du métabolisme de l'oxygène de tumeurs cérébrales en imagerie par résonance magnétique**

CONCLUSION

Objectif : La mesure de l'oxygénation tissulaire in vivo présente un grand intérêt dans la pathologie tumorale, compte tenu du pronostic défavorable et des possibles implications thérapeutiques de l'hypoxie. Le but de cette étude était d'appliquer à différents types de tumeurs cérébrales un protocole de mesure de la saturation tissulaire en oxygène (StO_2) et de la consommation d'oxygène ($CMRO_2$) par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) via l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependand).

Méthode : Dans cette étude prospective monocentrique, 40 patients ont été inclus, atteints de tumeurs cérébrales primitives ou secondaires. Chacun a bénéficié d'une ou plusieurs IRM, associant des séquences morphologiques, de perfusion et de mesure de l'oxygénation. Le critère de jugement principal était l'analyse des valeurs de StO_2 et de $CMRO_2$ dans les différents types tumoraux ; les objectifs secondaires étaient l'analyse de la zone péri-tumorale et des variations avant et après traitement par radiothérapie.

Résultats : Par rapport au cerveau sain, la StO_2 était augmentée dans les bourgeons tumoraux, alors que la $CMRO_2$ diminuait, en accord avec les données physiopathologiques. Ces valeurs tendaient à se normaliser après radiothérapie. Deux zones distinctes étaient identifiées dans l'œdème péri-tumoral, pouvant refléter la future évolution de la lésion, et aider à planifier les traitements. Les différences entre les types tumoraux n'étaient pas statistiquement significatives compte tenu d'un nombre de patient trop faible dans chaque groupe.

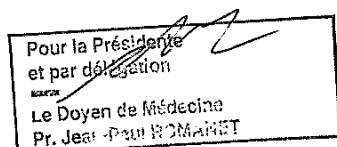
Conclusion : Ce protocole de mesure de l'oxygénation tissulaire par IRM est applicable à la pathologie tumorale avec des résultats prometteurs, cohérents avec la littérature et ouvrant la voie à des essais futurs incluant un plus grand nombre de patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 5.9.2016

LE DOYEN

J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR A. KRAINIK

A. KRAINIK

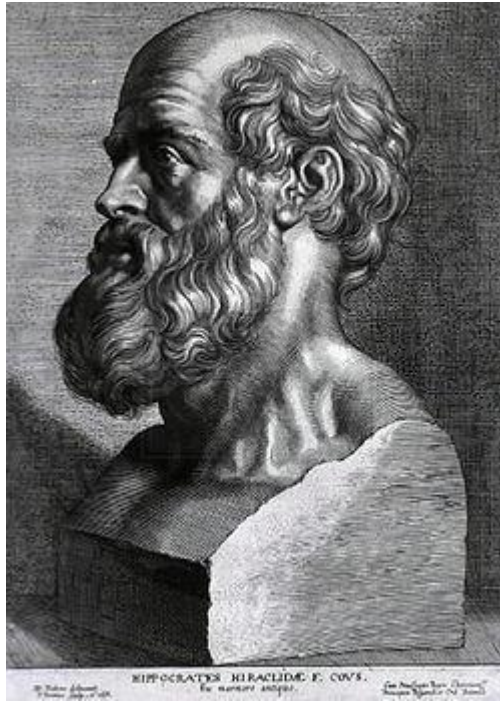
7. Références bibliographiques

1. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer*. 1955 Dec;9(4):539–49.
2. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol*. 1953 Dec;26(312):638–48.
3. Brown JM. Exploiting the hypoxic cancer cell: mechanisms and therapeutic strategies. *Mol Med Today*. 2000 Apr;6(4):157–62.
4. Jensen RL. Brain tumor hypoxia: tumorigenesis, angiogenesis, imaging, pseudoprogression, and as a therapeutic target. *J Neurooncol*. 2009 May;92(3):317–35.
5. Bittner M-I, Grosu A-L. Hypoxia in Head and Neck Tumors: Characteristics and Development during Therapy. *Front Oncol* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 16];3. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00223/abstract>
6. Spence AM, Muzi M, Swanson KR, O'Sullivan F, Rockhill JK, Rajendran JG, et al. Regional Hypoxia in Glioblastoma Multiforme Quantified with [18F]Fluoromisonidazole Positron Emission Tomography before Radiotherapy: Correlation with Time to Progression and Survival. *Clin Cancer Res*. 2008 May 1;14(9):2623–30.
7. Szeto MD, Chakraborty G, Hadley J, Rockne R, Muzi M, Alvord EC, et al. Quantitative Metrics of Net Proliferation and Invasion Link Biological Aggressiveness Assessed by MRI with Hypoxia Assessed by FMISO-PET in Newly Diagnosed Glioblastomas. *Cancer Res*. 2009 May 15;69(10):4502–9.
8. Xu F, Ge Y, Lu H. Non-invasive Quantification of Whole-brain Cerebral Metabolic Rate of Oxygen by MRI. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 2009 Jul;62(1):141–8.
9. An H, Lin W, Celik A, Lee YZ. Quantitative measurements of cerebral metabolic rate of oxygen utilization using MRI: a volunteer study. *NMR Biomed*. 2001 Nov;14(7–8):441–7.
10. Davda S, Bezabeh T. Advances in methods for assessing tumor hypoxia in vivo: Implications for treatment planning. *Cancer Metastasis Rev*. 2006 Dec 6;25(3):469–80.
11. Mendichovszky I, Jackson A. Imaging hypoxia in gliomas. *Br J Radiol*. 2011 Dec;84(special_issue_2):S145–58.
12. Padhani AR, Krohn KA, Lewis JS, Alber M. Imaging oxygenation of human tumours. *Eur Radiol*. 2007 Apr;17(4):861–72.
13. Terris DJ, Dunphy EP. Oxygen tension measurements of head and neck cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Mar;120(3):283–7.
14. Mason RP, Hunjan S, Constantinescu A, Song Y, Zhao D, Hahn EW, et al. Tumor oximetry: comparison of 19F MR EPI and electrodes. *Adv Exp Med Biol*. 2003;530:19–27.

15. Fleming IN, Manavaki R, Blower PJ, West C, Williams KJ, Harris AL, et al. Imaging tumour hypoxia with positron emission tomography. *Br J Cancer*. 2015 Jan 20;112(2):238–50.
16. Bruehlmeier M, Roelcke U, Schubiger PA, Ametamey SM. Assessment of hypoxia and perfusion in human brain tumors using PET with ¹⁸F-fluoromisonidazole and ¹⁵O-H₂O. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004 Nov;45(11):1851–9.
17. Valk PE, Mathis CA, Prados MD, Gilbert JC, Budinger TF. Hypoxia in human gliomas: demonstration by PET with fluorine-18-fluoromisonidazole. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1992 Dec;33(12):2133–7.
18. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, Deyo DJ, Uchida T, Widman R. The influence of carbon dioxide and body position on near-infrared spectroscopic assessment of cerebral hemoglobin oxygen saturation. *Anesth Analg*. 1996;82(2):278–287.
19. Manohar S, Vaartjes SE, van Hespden JCG, Klaase JM, van den Engh FM, Steenbergen W, et al. Initial results of in vivo non-invasive cancer imaging in the human breast using near-infrared photoacoustics. *Opt Express*. 2007 Sep 17;15(19):12277–85.
20. Ogawa S, Lee T-M, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(24):9868–9872.
21. Price JM, Robinson SP, Koh DM. Imaging hypoxia in tumours with advanced MRI. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. 2013 Sep;57(3):257–70.
22. Pacheco-Torres J, López-Larrubia P, Ballesteros P, Cerdán S. Imaging tumor hypoxia by magnetic resonance methods. *NMR Biomed*. 2011 Jan;24(1):1–16.
23. Tóth V, Förschler A, Hirsch NM, den Hollander J, Kooijman H, Gempt J, et al. MR-based hypoxia measures in human glioma. *J Neurooncol*. 2013 Nov;115(2):197–207.
24. Zhu X-H, Zhang N, Zhang Y, Zhang X, Ugurbil K, Chen W. In vivo ¹⁷O NMR approaches for brain study at high field. *NMR Biomed*. 2005 Apr;18(2):83–103.
25. Krainik A, Villien M, Troprès I, Attyé A, Lamalle L, Bouvier J, et al. Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Dec;94(12):1259–78.
26. An H, Lin W. Quantitative Measurements of Cerebral Blood Oxygen Saturation Using Magnetic Resonance Imaging: *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000 Aug;1225–36.
27. He X, Yablonskiy DA. Quantitative BOLD: Mapping of human cerebral deoxygenated blood volume and oxygen extraction fraction: Default state. *Magn Reson Med*. 2007 Jan;57(1):115–26.
28. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Segebarth C, Rémy C, et al. Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR Biomed*. 2010;n/a-n/a.
29. Christen T, Bouzat P, Pannetier N, Coquery N, Moisan A, Lemasson B, et al. Tissue oxygen saturation mapping with magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(9):1550–1557.

30. Haacke EM, Lai S, Reichenbach JR, Kuppusamy K, Hoogenraad FG, Takeichi H, et al. In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: a direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging. *Hum Brain Mapp.* 1997;5(5):341–6.
31. Zhao D, Jiang L, Hahn EW, Mason RP. Comparison of ¹H blood oxygen level-dependent (BOLD) and ¹⁹F MRI to investigate tumor oxygenation. *Magn Reson Med.* 2009 Aug;62(2):357–64.
32. Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, He X. Blood oxygenation level-dependent (BOLD)-based techniques for the quantification of brain hemodynamic and metabolic properties - theoretical models and experimental approaches: CEREBRAL HEMODYNAMICS AND METABOLISM. *NMR Biomed.* 2013 Aug;26(8):963–86.
33. Christen T, Bolar DS, Zaharchuk G. Imaging Brain Oxygenation with MRI Using Blood Oxygenation Approaches: Methods, Validation, and Clinical Applications. *Am J Neuroradiol.* 2013 Jun 1;34(6):1113–23.
34. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007 Jul 12;114(2):97–109.
35. Grand S, Tahon F, Attye A, Lefournier V, Le Bas J-F, Krainik A. Perfusion imaging in brain disease. *Diagn Interv Imaging.* 2013 Dec;94(12):1241–57.
36. Saloner D, Uzelac A, Hetts S, Martin A, Dillon W. Modern meningioma imaging techniques. *J Neurooncol.* 2010 Sep;99(3):333–40.
37. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology.* 1994 Apr;191(1):41–51.
38. Barajas RF, Phillips JJ, Parvataneni R, Molinaro A, Essock-Burns E, Bourne G, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naive glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro-Oncol.* 2012 Jul 1;14(7):942–54.
39. Cha S. Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *Am J Neuroradiol.* 2006;27(3):475–487.
40. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Remy C, Zaharchuk G, et al. Is T2* enough to assess oxygenation? quantitative blood oxygen level-dependent analysis in brain tumor. *Radiology.* 2012;262(2):495–502.
41. Lemasson B, Christen T, Serduc R, Maisin C, Bouchet A, Le Duc G, et al. Evaluation of the relationship between MR estimates of blood oxygen saturation and hypoxia: effect of an antiangiogenic treatment on a gliosarcoma model. *Radiology.* 2012;265(3):743–752.
42. Christen T, Lemasson B, Pannetier N, Farion R, Segebarth C, Rémy C, et al. Evaluation of a quantitative blood oxygenation level-dependent (qBOLD) approach to map local blood oxygen saturation. *NMR Biomed.* 2010;n/a-n/a.

43. Kamoun WS, Chae S-S, Lacorre DA, Tyrrell JA, Mitre M, Gillissen MA, et al. Simultaneous measurement of RBC velocity, flux, hematocrit and shear rate in vascular networks. *Nat Methods*. 2010 Aug;7(8):655–60.
44. Christen T, Schmiedeskamp H, Straka M, Bammer R, Zaharchuk G. Measuring brain oxygenation in humans using a multiparametric quantitative blood oxygenation level dependent MRI approach. *Magn Reson Med*. 2012 Sep;68(3):905–11.
45. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-Grade Gliomas and Solitary Metastases: Differentiation by Using Perfusion and Proton Spectroscopic MR Imaging. *Radiology*. 2002 Mar;222(3):715–21.
46. Lüdemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, Zimmer C. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. *Eur Radiol*. 2001 Jul;11(7):1231–41.
47. Lee EJ, Ahn KJ, Lee EK, Lee YS, Kim DB. Potential role of advanced MRI techniques for the peritumoural region in differentiating glioblastoma multiforme and solitary metastatic lesions. *Clin Radiol*. 2013 Dec;68(12):e689-697.
48. Swanson KR, Chakraborty G, Wang CH, Rockne R, Harpold HLP, Muzi M, et al. Complementary but Distinct Roles for MRI and 18F-Fluoromisonidazole PET in the Assessment of Human Glioblastomas. *J Nucl Med*. 2008 Dec 17;50(1):36–44.
49. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):765–73.
50. Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res Treat*. 2015;3(1):8.
51. Toma-Dasu I, Uhrdin J, Antonovic L, Dasu A, Nuyts S, Dirix P, et al. Dose prescription and treatment planning based on FMISO-PET hypoxia. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2012 Feb;51(2):222–30.
52. Valable S, Petit E, Roussel S, Marteau L, Toutain J, Divoux D, et al. Complementary information from magnetic resonance imaging and 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in the assessment of the response to an antiangiogenic treatment in a rat brain tumor model. *Nucl Med Biol [Internet]*. 2011 Apr [cited 2016 Jan 16]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969805111000382>



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 donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai 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.

