



HAL
open science

Apport de la phase hépatobiliaire en IRM pour la détection des métastases hépatiques du mélanome uvéal

Fanny Bonvalet

► **To cite this version:**

Fanny Bonvalet. Apport de la phase hépatobiliaire en IRM pour la détection des métastases hépatiques du mélanome uvéal. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02498261

HAL Id: dumas-02498261

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02498261>

Submitted on 19 Jun 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 22

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Apport de la phase hépatobiliaire en IRM pour la détection
des métastases hépatiques du mélanome uvéal

Présentée et soutenue publiquement
le 21 février 2019

Par

Fanny BONVALET

Née le 22 octobre 1990 à Carpentras (84)

Dirigée par M. Le Docteur Vincent Servois, PH

Jury :

Mme Le Professeur Valérie Vilgrain, PU-PH Président

M. Le Professeur Maxime Ronot, PU-PH

M. Le Professeur François-Clément Bidard, PU-PH

Mme Le Docteur Mathilde Wagner, MCU-PH

Remerciements

Je remercie l'ensemble du jury d'avoir accepté de juger mon travail.

A la présidente de jury, Madame le Professeur Valérie Vilgrain. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre enseignement de si grande qualité et votre confiance à m'accueillir prochainement dans votre équipe.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Vincent Servois. Merci de m'avoir proposé ce sujet, de ta disponibilité, pour ta patience et ton accompagnement. Merci de m'avoir initié à l'imagerie digestive.

A Monsieur le Professeur Maxime Ronot. Merci de faire partie de ce jury. Merci pour cette passion d'enseigner, ton énergie et ta bonne humeur, il me tarde de travailler à tes côtés.

A Madame le Docteur Mathilde Wagner. Merci de faire partie de ce jury. Merci pour ton aide précieuse dans ma première aventure scientifique et mes petits pics de panique.

A Monsieur le Professeur François-Clément Bidard, d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'en apporter une note de clinique.

Je remercie toutes les personnes rencontrées pendant ce joli parcours de l'internat,

Au commencement Bichat, le début épique de cette aventure, mais surtout fait de belles et fortes rencontres, Yassine, Jonas, Marie, et Camille.

A toute la formidable équipe de réanimation de la Croix St Simon, pour cette carrière brève mais intense de réanimatrice.

A l'ère de la radio-pédiatrie du Kremlin-Bicêtre, à Mme Adamsbaum, Danièle, Stéphanie et Sophie pour votre enseignement. A Nicolas, Alexandre, Yassine et Clément, pour ce semestre très masculin mais plein d'humour.

A la team de Curie, Mr Brisse, Vincent, Anne, Caroline, Cindy, Asma, Raphael... et cette sacrée équipe de co-internes toujours survoltés Marie, Anna, Alice, et Lucas !

A BJN, le coup de cœur... Une équipe passionnée et un semestre plein de belles rencontres, à Magaly pour ta rigueur et ta gentillesse, à Marie-Pierre pour le pancréas dans tous ces états, à Nori et ton charme italien, à Anne et notre belle amitié, à Maxime, Romain, Paul, Pauline, Vincent, Wassim, Carmella, Caroline... et mes co-internes Alexandre, Jean-Charles, Adrien, Yvonne, Axel, Morgane, Corentin ; avec qui on sera à jamais sur les murs !

A Tenon, la belle surprise. Au Professeur Bazot pour votre enseignement et votre bienveillance. A cette équipe pétillante : Selma, Samuel, Benjamin, Mickael, Edwige, Asma, Tavo... A mes superbes co-internes et nos sorties au bout de la nuit : Marie, Déborah, Milan, Sylvain, Marie-Pop, Nadia, et Antoine. Clin d'œil au Pinocchio.

A toute l'équipe de St-Jo, aux très beaux cas mais aussi aux pains au chocolat de Mr Zins, à Lucie, Isabelle, Axel, Sophie, Adrien, Antonin, Stéphane, Nadia... A Aurélien, Laëtitia, Marie (quatrième fois !), Xavier, Amine, Coralie, Sana.

Et à la team Os Pitié. Merci à Mr Brasseur et ses incroyables vacations d'échographies, aux chefs toujours plus motivés Quentin, Guillaume, Anne, Anne-Sophie, Sylvain et mes co-internes Amina et Pierre « les osseux » !

A tous mes amis,

A Simon, déjà 23 ans d'amitié... du boulevard du Barry à cette fin d'internat parisien, en passant par nos soirées endiablées, j'espère partager encore 1001 choses avec toi.

A Émilie et Charlotte, des dizaines de surnoms et les premiers 400 coups, mes bouffées d'oxygène, mes deux plus vieilles amies en or.

Au cœur des marseillais... cette belle bande où chacune des personnes est incroyable et où ensemble tout est toujours magique :

A Lisa et Charlotte, quand amitié rime avec complémentarité, deux vraies perles, dont je ne pourrai plus me passer. A nos aventures...

A Ugo et Ludo, ce duo de choc, parce que juste quelques minutes avec vous suffisent à me ressourcer, je vous suivrais au bout du monde.

A Victor, à tous ces moments et cette complicité avec Victor love (l'autre on sait de quoi il est capable). Et à la belle Alice qu'on adore, apte à la bande !

A Nathan, ce deuxième coloc de charme, à tes centaines de mystères mais aussi à l'amitié que tu ne prends pas à la légère.

A Basile et Laura, ce deuxième duo de compétition, à vos petites attentions, à nos ascensions glacées (agrémentées de douceurs), aux rois de l'apéro.

A Fanny et Alexis, le troisième duo explosif, à votre énergie folle, votre humour décoiffant, mais surtout votre amour, et puis à notre détermination : CINDERELLA !!

A Marie, Marine, Thomas, Thibault, Marine J... rire, rire et encore rire.

A Caroline, la rencontre d'exception, notre complicité, nos objectifs...

A Juliette, à tout ce que tu m'apportes, à nos aventures, tu es irremplaçable.

A la fin de la biennale Elsa et Laura mais aussi baby J, nos aventures ne sont pas finies !

A Jonas, car tout ça c'est un peu grâce à toi, pour tes conseils par millier, ton humour clé et ton amitié.

A Marie, à notre quotidien, à ta folie, et à tout ce qu'on va encore vivre.

A Alexandre, le coup de foudre, à notre légendaire complicité dont je ne pourrai plus jamais me passer. Petit cœur à Rophi (Roti).

A Anne, cette rencontre incroyable, quand tout est facile et magique. Et si on y ajoute lyad ça en devient explosif !

A Déborah, à ton rire, ta joie de vivre, et notre rencontre inoubliable.

A Thomas, coloc par procuration, puis ami de tous les temps. Sans oublier notre petite Charlotte.

A Élise, à ton énergie et ta générosité, une vraie merveille.

A Chloé, perle parisienne, à nos plans rocambolesques chaque semestre. Petit cœur à la douce Inès.

A Caroline, DFR, ce bout en train là et ton charme légendaire !

A Aurélien et Laetitia, les pouletos eternalos, les rois de la basse-cour d'abord mais aussi deux personnes à ne pas louper.

A tout le reste du groupe mortel et tous nos moments de folie, Francis, Ben, PR, Framboise.

Et bien d'autres belles personnes avec qui je veux partager encore plein de belles choses, Yoan, Nicolas, Élise, Grégoire, David, Ouarda, Baptiste, Karim, Alexandre, Yvonne, Camille, Jean-Charles, Lorenzo, Adrien....

A ma famille,

A mes parents, les deux personnes les plus formidables, à votre amour irrationnel. A votre soutien de tous les jours, sans qui tout ça n'aurait pas été possible, c'est à vous que je dédie ce travail.

A mon frère Paul, pour avoir toujours été là, je suis si fière de toi.

A mes grands-parents, et leur amour inconditionnel.

A Nelly et Philippe, ma deuxième famille, à tout ce que vous avez toujours fait pour moi, à votre joie de vivre, votre soutien... Sans oublier Fenouil !

A Chloé, la meilleure des cousines, une personne incroyable, mon modèle.

A Nicolas, Sif, Aksel et Lily, ce grand bol d'air frais danois.

A Rachel, Emmanuel, Françoise, Alain, Marie, Auguste et Césaire, à tous nos rires et nos Noëls endiablés.

A tous les Bonvalet, bien trop nombreux pour les cités...

A Lise, Anna, Inès et Pierre, et tous ces beaux moments de mon enfance.

A Solange, Anna, Renée et Nelly mes quatre plus belles étoiles.

A Yassine, ma plus jolie rencontre, la joie de partager ton quotidien, merci d'être là.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	7
<u>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE MELANOME UVEAL.....</u>	9
CHAPITRE 1 : LE MELANOME UVEAL.....	9
1.1 Épidémiologie.....	9
1.2 Anatomie de l'œil.....	10
1.3 Physiopathologie.....	10
1.3.1 Embryologie.....	10
1.3.2 Facteurs de risque.....	10
1.3.3 Voies d'activation.....	11
1.4 Diagnostic du mélanome uvéal.....	12
1.5 Examens complémentaires.....	13
1.6 Anatomopathologie.....	14
1.7 Facteurs pronostics.....	15
1.7.1 Facteurs cliniques.....	15
1.7.2 Facteurs histologiques.....	16
1.7.3 Facteurs génétiques.....	16
1.8 Diagnostics différentiels.....	19
1.9 Indications thérapeutiques de la tumeur primitive.....	19
1.10 Le mélanome uvéal au stade métastatique.....	19
CHAPITRE 2 : METASTASES HEPATIQUES DE MELANOME UVEAL PRISE EN CHARGE ET IMAGERIE.....	21
2.1 Prise en charge des métastases hépatiques de mélanome uvéal.....	21
2.1.1 Les traitements systémiques.....	21
2.1.2 La chirurgie.....	22
2.1.3 Les autres traitements locaux.....	23
2.2 Imagerie des métastases hépatiques de mélanome uvéal.....	24
2.2.1 L'échographie.....	24
2.2.2 Le scanner.....	24
2.2.3 La TEP TDM.....	25
2.2.4 L'IRM.....	26
2.3 Surveillance.....	33
2.3.1 Surveillance ophtalmologique.....	33

2.3.2 Surveillance hépatique.....	33
<u>PARTIE 2 : NOTRE ETUDE.....</u>	34
CHAPITRE 1 : OBJECTIF DE L'ETUDE.....	34
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES.....	34
2.1 Population de l'étude.....	34
2.2 Recueil des données initiales.....	36
2.3 Protocole IRM.....	36
2.4 Recueil des données d'imagerie.....	37
2.5 Le gold standard.....	38
2.6 Analyses statistiques.....	39
2.7 Recalage et soustraction de la phase hépatobiliaire.....	39
CHAPITRE 3 : RESULTATS.....	41
3.1 Population de l'étude.....	41
3.2 Données chirurgicales et anatomopathologiques des lésions.....	41
3.3 Caractéristiques en IRM des métastases hépatiques de mélanome uvéal.....	42
3.4 Sensibilité des images IRM par lecteur.....	46
3.5 Sensibilités des différents sets d'IRM corrélées à la taille et la localisation.....	48
3.6 Analyse comparative des 5 sets d'IRM.....	49
3.7 Corrélation inter-observateur.....	50
3.8 Résultats de la soustraction de la phase hépatobiliaire.....	51
CHAPITRE 4 : DISCUSSION.....	52
CONCLUSION.....	57
BIBLIOGRAPHIE.....	58

INTRODUCTION

Le mélanome uvéal est une rare variante de mélanome (3-5%) (1)(2). Il se distingue totalement du mélanome cutané par son épidémiologie, ses caractéristiques cliniques et génomiques. C'est une tumeur rare mais il s'agit de la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'adulte (80%) (3)(4), avec 500 à 600 nouveau cas chaque année en France. Malgré l'efficacité des traitements de la tumeur oculaire primitive, le pronostic des patients est sombre avec une mortalité d'environ 50% à 5 ans. Cette mortalité est directement liée au développement de métastases hématogènes qui touche préférentiellement et presque exclusivement le foie. On estime dans certaines cohortes que 50 % des patients seront métastatiques. De façon intéressante, les facteurs de risque métastatiques sont bien connus. Ils sont liés aux caractéristiques cliniques et génomiques de la tumeur oculaire primitive. Cette situation permet d'envisager un dépistage par imagerie des lésions hépatiques chez les patients les plus à risque (5).

En ce qui concerne le traitement du mélanome cutané métastatique l'immunothérapie est devenue aujourd'hui le traitement de référence, alors que pour le mélanome uvéal les résultats des traitements systémiques y compris l'immunothérapie sont décevants (6)(7). Plusieurs études ont cependant montré qu'un traitement local bien conduit des métastases hépatiques de mélanome uvéal (MHMU) par chirurgie et/ou traitement radiologique percutané par radiofréquence améliorerait nettement la survie des patients. Celle-ci passe de 3 à 12 mois (7)(8) en l'absence de chirurgie à 27 mois en cas de chirurgie complète (R0) (9) et à 40 mois dans une étude concernant une petite population de patients à haut risque génomique qui avaient bénéficié d'une surveillance tous les 6 mois par IRM (10). C'est pourquoi nous pensons que la détection précoce et précise des MHMU est essentielle pour sélectionner les patients à qui on pourra proposer un traitement local par chirurgie et/ou radiofréquence en vue d'améliorer leur survie.

Depuis plusieurs années l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est devenue l'imagerie de référence pour la détection des lésions métastatiques hépatiques devant l'échographie et la tomodensitométrie. Cependant dans une étude précédente (11), nous avons montré que la sensibilité de détection en IRM des MHMU était inférieure (69%) à celle des lésions secondaires hépatiques des carcinomes colorectaux (>80 %) (12)(13). Dans cette étude il n'avait pas été montré d'apport significatif de la séquence pondérée en diffusion

avec un facteur b 600. Les causes d'échec retenues étaient : la petite taille des lésions (<5mm), leur localisation préférentiellement sous capsulaire. La pigmentation des lésions métastatiques et le rôle paramagnétique de la mélanine responsable d'un T2 « black-out effect » (14) aurait également pu expliquer la mauvaise performance de la séquence pondérée en diffusion, qui est une séquence pondérée en T2. Cette hypothèse n'a cependant pas été confirmée dans cette étude.

On sait aujourd'hui grâce à de nombreuses études que, pour la détection des lésions métastatiques hépatiques notamment dans le cancer colorectal, les séquences pondérées en diffusion et l'utilisation des produit de contraste hépato-spécifiques ont nettement amélioré les performances de l'IRM. Une récente méta-analyse (13) montre que la sensibilité de détection est améliorée par la combinaison de ces deux séquences. Les produits de contraste hépato-spécifiques sont des agents intracellulaires captés par les hépatocytes normaux qui ont montré leur supériorité pour la détection et la caractérisation des lésions hépatiques par rapport aux agents de contraste extracellulaires habituellement utilisés. Les produits de contraste hépato-spécifiques en augmentant l'intensité du signal du parenchyme hépatique normal majorent le contraste entre les lésions et le parenchyme. Ils améliorent donc la sensibilité de détection des lésions hépatiques non-hépatocytaires et en particulier la détection des petites lésions de moins d'un centimètre.

Si elle a fait ses preuves principalement pour les métastases de carcinome colorectal, la valeur ajoutée de l'utilisation de produit de contraste hépato-spécifique en IRM n'a jamais été encore explorée pour la détection des MHMU.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective visant à évaluer la sensibilité de la phase hépatobiliaire après injection de produit hépato-spécifique pour la détection ces lésions. Nous avons également dans cette étude réévaluée la sensibilité de la séquence pondérée en diffusion en utilisant des valeurs de b 800 et b 1000. Les résultats de l'imagerie ont été confrontés aux données opératoires et aux résultats anatomopathologiques dans une série de patients ayant eu une résection chirurgicale microscopiquement complète (R0) de leurs métastases.

Nous reviendrons dans un premier temps sur des notions générales concernant le mélanome uvéal et sur l'imagerie des métastases hépatiques dans ce contexte. Dans un deuxième temps nous présenterons et discuterons les résultats de notre étude.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LE MELANOME UVEAL

CHAPITRE 1 : LE MELANOME UVEAL

1.1 Épidémiologie

Le mélanome uvéal est la tumeur maligne primitive intraoculaire la plus fréquente de l'adulte (80%) (3)(4) et représente une rare variante de mélanome (3 à 5% des mélanomes) (15)(2). En comparaison avec le mélanome cutané dont l'incidence augmente depuis 1970, celle du mélanome uvéal est stable (1). Elle reste une maladie très rare avec chaque année en France 500 à 600 nouveaux cas. Les chiffres sont similaires aux États Unis avec une incidence de 0,7 cas pour 100000 habitants (16).

C'est une tumeur excessivement rare avant 20 ans et son incidence augmente avec l'âge.

Son âge médian de survenue est de 62 ans avec un pic entre 70 et 79 ans (15)(17).

L'incidence de cette tumeur varie avec le sexe, la race et le lieu de vie. Il existe une prédominance masculine (sex ratio=1,03) et pour la race blanche (2).

Aux États-Unis l'incidence est plus élevée pour les blancs non hispaniques (6,02 par million) que chez les noirs et asiatiques (0,31 et 0,39 par million respectivement). En Europe l'incidence augmente avec la latitude avec une incidence de 2 par million en Espagne pour 6 par million en Europe Centrale et 8 par million au Danemark. Son incidence est plus faible en Afrique et en Asie : 0,2-0,3 cas pour un million par an (17).

En dépit d'un excellent taux de réussite du traitement local de la maladie, plus de 50% des patients développeront une maladie métastatique. La localisation métastatique principale est le foie dans presque 90% des cas (18).

Le taux de survie global des patients est de 69% à 5 ans du diagnostic initial, 55% à 15 ans, 51% à 25 ans. Cependant, en cas de survenue de métastases, le taux de survie médian est d'environ 13 mois avec seulement 8% de survie à 2 ans (19)(20).

1.2 Anatomie de l'œil

La tumeur primitive se développe le plus fréquemment à partir des mélanocytes de la choroïde (85-90%) et moins fréquemment à partir des corps ciliaires (5-8%) et de l'iris (3-5%) (17).

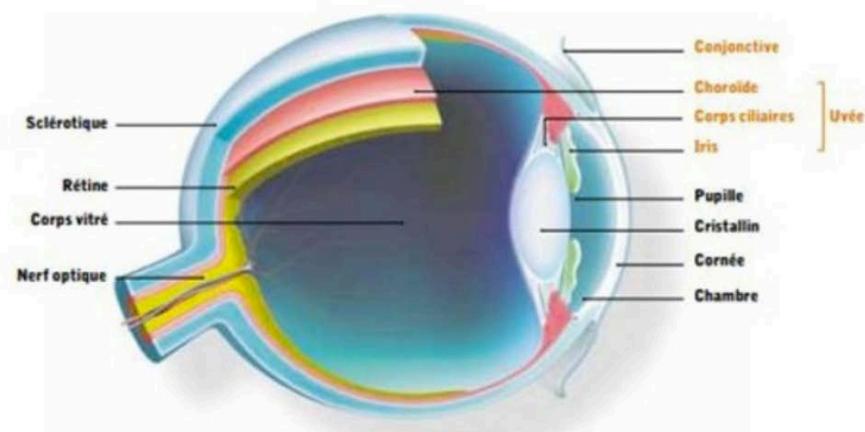


Figure 1 : Anatomie de l'œil

1.3 Physiopathologie

1.3.1 Embryologie

Les mélanocytes de la choroïde dérivent des cellules de la crête neurale antérieure. Contrairement au mélanome cutané qui provient des mélanocytes situés dans la couche basale de l'épiderme, le mélanome uvéal provient des mélanocytes situés n'importe où dans le tractus uvéal constitué par la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Il s'agit donc à l'origine du même type cellulaire que le mélanome cutané même si ses deux maladies sont totalement différentes.

1.3.2 Facteurs de risque

Un certain nombre de facteurs de risque sont identifiés comme le phototype (couleur de peau claire, couleur de l'iris claire), les nævi dysplasiques, la mélanocytose oculodermique (anomalie congénitale de la pigmentation) (36) et les mutations germinales du gène BAP1 (BRCA1-associated protein-1) (21)(22). Le gène BAP1 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 3 et sa mutation somatique est retrouvée chez 47% des patients atteints de mélanomes uvéaux (23). Les patients porteurs de cette mutation auront un mélanome plus agressif que les patients sans mutation retrouvée. Chez les

patients présentant une mutation germinale de BAP1 il existe un risque plus élevé que la population générale, estimé à 11%, de développer en dehors d'un mélanome uvéal un deuxième cancer de type mélanome cutané, carcinome à cellule rénale ou mésothéliome (23).

A l'inverse du mélanome cutané, le rôle de l'exposition au soleil n'est pas un facteur de risque pour le mélanome uvéal (24).

1.3.3 Voies d'activation

Les mélanomes cutanés sont provoqués par l'activation de la voie MAPK par des mutations génétiques de BRAF (50% des cas), de NRAS (10%-25% des cas), ou la perte de fonction de NF1 (14% des cas) (25). Le mélanome uvéal n'est pas associé à de telles altérations.

D'un point de vue génétique, le mélanome uvéal est caractérisé par un taux de mutation très faible comparativement à beaucoup d'autres tumeurs. La transformation maligne serait due à deux événements successifs. Le premier concerne une mutation activatrice des gènes GNAQ ou GNA11 qui code pour une sous-unité des protéines $G_{\alpha q}$ (25). Ces mutations qui sont exclusives l'une de l'autre sont observées dans plus de 80% des cas. Plus rarement on peut observer une mutation de CYSLR2 ou PLCB4. Le deuxième événement concerne des mutations également exclusives qui peuvent concerner le gène BAP1 porté par le bras court du chromosome 3 (inactivation bi-allélique), le gène SF3B1 ou EIF1AX (25).

L'ensemble des mutations précédemment citées entraînent l'activation de différentes voies de signalisation d'aval dont les principales sont la voie PKC/RAF/MEK/ERK (MAPK) et la voie PI3K/AKT (**figure 2**) entraînant ainsi la prolifération cellulaire, la croissance et la progression de la tumeur (3)(26).

Ces multiples voies fournissent un ensemble de cibles qui sont étudiées dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les différentes voies parallèles impliquées suggèrent un rôle pour des thérapies combinées.

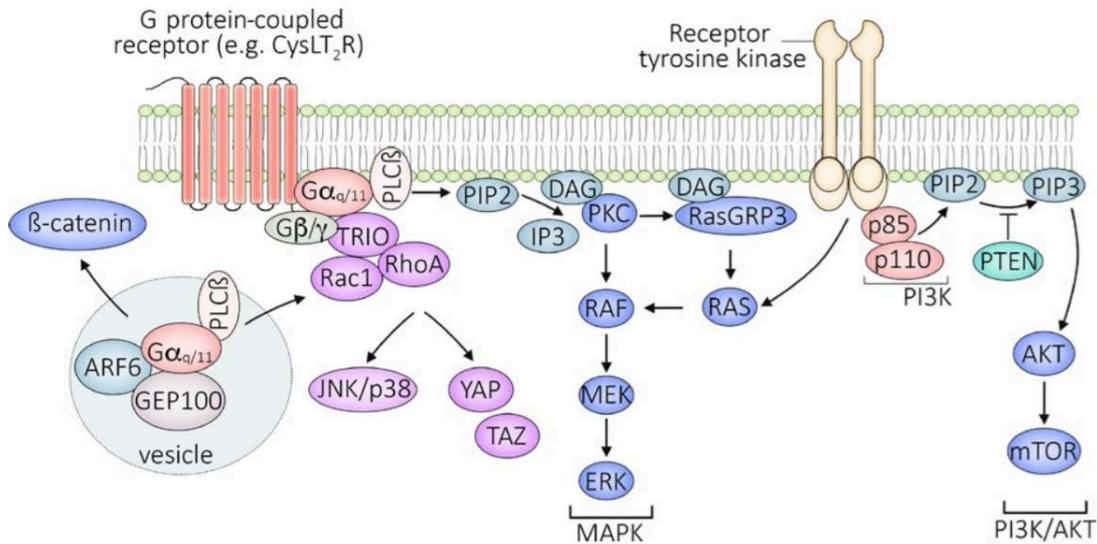


Figure 2 : Représentation des voies d'activation PKC/RAF/MEK/ERK (MAPK) et la voie PI3K/AKT mises en jeu lors des mutations observées dans le mélanome uvéal (25)

1.4 Diagnostic du mélanome uvéal

Le motif de consultation le plus fréquemment décrit à l'origine du diagnostic du mélanome uvéal est la présence d'un flou visuel dans 38% des cas. Il existe aussi d'autres symptômes ophtalmologiques : des phosphènes (8,6%) intermittents quand la tumeur refoule la rétine ; des myodésopsies (7%) quand il y a une hémorragie du vitrée ; une baisse de l'acuité visuelle (6,1%) quand la tumeur est située au pôle postérieur de l'œil ; une tumeur visible (3,1%) ; une douleur (2,4%) en cas de développement d'un glaucome ; une métamorphopsie (2%) (17)(27).

Cependant dans plus de 30% des cas, le mélanome uvéal est asymptomatique et sera découvert fortuitement lors d'un examen ophtalmologique de routine.

La lésion peut être pigmentée (55%), non pigmentée (15%), mixte (30%), associée à un décollement de la rétine (71%), une hémorragie intra-vitréenne (10%), une extension extra-oculaire (3%) (28). Lors de sa découverte, le diamètre moyen de la lésion est de 11,3 mm (28).

Cliniquement, faire la différence entre un nevus simple et un mélanome uvéal est difficile mais le taux de dégénérescence d'un nevus en mélanome uvéal est très rare (1 sur 8800). Il existe des facteurs permettant d'orienter vers le diagnostic de mélanome comme la présence de symptômes, une taille supérieure à 2 mm, une pigmentation orange, et en échographie une lésion excavée avec un halo périphérique (15).

Dans les cas typiques, l'examen du fond d'œil mettra en évidence une lésion pigmentée avec un dépôt orange en surface (**figure 3**).

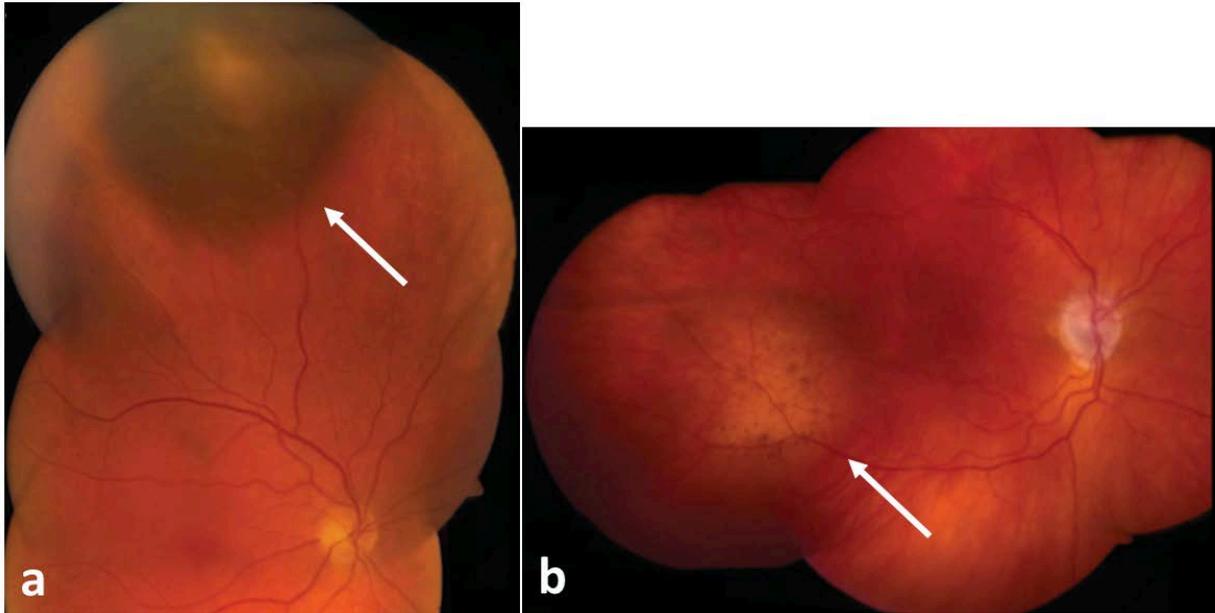


Figure 3 : Fond d'œil de mélanome de la choroïde : a) lésion pigmentée, b) lésion achrome (17)

1.5 Examens complémentaires

L'échographie de type A permet de mesurer la taille de la tumeur, son épaisseur et de préciser sa localisation exacte.

L'échographie de type B met en évidence une excavation choroïdienne (elle correspond au remplissage de la choroïde normale assez échogène par du tissu tumoral hypo-échogène). Ce mode permet également d'étudier la forme de la lésion avec un aspect typique dit « en champignon » en raison de leur développement au travers de la membrane de Bruch séparant la choroïde de la rétine. Il s'agit d'une lésion richement vascularisée en écho-Doppler couleur.

En angiographie à fluorescence, on retrouve pour les tumeurs achromatiques des vaisseaux intra-tumoraux sur les clichés précoces, alors que pour les tumeurs fortement pigmentées, il existe un effet masque au temps précoce, puis une imprégnation progressive inhomogène de la rétine correspondant à de petits décollements séreux localisés.

L'angiographie au vert d'Indocyanine permet de faire le diagnostic différentiel avec un hémangiome, qui présente des vaisseaux réguliers alors que le mélanome aura une vascularisation anarchique.

L'IRM orbitaire sera réalisée en cas de suspicion d'extension extra-sclérale ou d'envahissement du nerf optique. Si la tumeur est pigmentée, elle présentera dans les cas typiques un hyper-signal en T1, un hypo-signal en T2 et une prise de contraste après injection d'un chélate de gadolinium bien visible sur les soustractions (17).

Les biopsies par aspiration à l'aiguille fine (FNAB) sont de plus en plus couramment pratiquées par des ophtalmologistes pour les petites tumeurs (réalisable en pratique pour les lésions de 5 mm d'épaisseur) pour lesquelles on envisage un traitement conservateur par irradiation (disque d'Iode radioactif ou protonthérapie) (29). La cytoponction permet de faire un diagnostic de certitude et une caractérisation génétique de la tumeur sans augmentation de la morbidité oculaire ou du risque métastatique (30).

1.6 Anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique de la tumeur n'est réalisée qu'en cas d'énucléation primaire (tumeur volumineuse ou perte initiale de la vision) ou d'énucléation secondaire (complications après traitement conservateur par irradiation).

L'anatomopathologiste précisera : le type histologique, la localisation, le plus large diamètre, l'épaisseur, la présence d'un envahissement extra-scléral, la présence d'un envahissement du nerf optique et la vascularisation tumorale.

La classification de G.R Callender développée en 1931 et modifiée par I.W Mc Lean, W.D Foster et L.E Zimmerman (31) permet de décrire les différents sous-types histologiques de mélanome de la choroïde :

- les mélanomes fusiformes composés exclusivement de cellules allongées, de type A ou B (distinguées par la présence ou non d'un nucléole). Ce groupe est associé à un faible pourcentage de décès par métastases.
- les mélanomes mixtes, composés à la fois de cellules fusiformes et de cellules épithélioïdes. Les cellules épithéliales sont caractérisées par leur manque d'adhésion. Ce groupe est associé à un pronostic intermédiaire.
- les mélanomes de type épithélioïde exclusivement : ce groupe présente le pronostic le plus péjoratif.

Dans certains cas, le diagnostic différentiel avec une métastase de carcinome peut être difficile. L'utilisation de marqueurs en immunohistochimie comme la protéine S100 (protéine exprimée par les mélanocytes) permet d'affirmer le diagnostic.

1.7 Les facteurs pronostics

La survie des patients présentant un mélanome uvéal est directement liée à l'apparition de métastases. Le risque de développer des métastases est lié à des facteurs cliniques, de facteurs histologiques et des facteurs génétiques (32).

1.7.1 Facteurs cliniques

- la diamètre de la tumeur, qui apparait comme le facteur clinique le plus important,
- l'épaisseur de la tumeur,
- l'extension aux corps ciliaires,
- l'extension extra-oculaire (extra-sclérale),

Il existe un classement allant de T1 à T4 de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) du mélanome uvéal (33) basé sur les caractéristiques de la tumeur précédemment citées (**figure 4**). Le risque de métastase et de décès est corrélé à la taille et au stade dans une étude rétrospective chez 7731 patients : le risque de décès à 10 ans atteint 8, 13, 27 et 43% pour des tumeurs classées T1 à T4 respectivement (34).

- l'âge de survenue précoce de la tumeur est de moins bon pronostic qu'une survenue tardive (35),
- le sexe féminin apparait de meilleur pronostic (36).

<p><u>Iris melanoma based on American Joint Cancer Committee (AJCC 7th edition) classification:</u></p> <p><u>Primary tumor (T)</u></p> <p>T1 Tumor limited to the iris</p> <p>T1a Tumor limited to the iris \leq 3 clock hours</p> <p>T1b Tumor limited to the iris \geq 3 clock hours</p> <p>T1c Tumor limited to the iris with secondary glaucoma</p> <p>T2 Tumor extending into the ciliary body, choroid, or both</p> <p>T2a Tumor extending into the ciliary body, choroid, or both, with secondary glaucoma</p> <p>T3 Tumor extending into the ciliary body, choroid, or both, with scleral extension</p> <p>T3a Tumor extending into the ciliary body, choroid, or both, with scleral extension and secondary glaucoma</p> <p>T4 Tumor with extrascleral extension</p> <p>T4a Tumor with extrascleral extension \leq 5 mm in diameter</p> <p>T4b Tumor with extrascleral extension \geq 5 mm in diameter</p>
--

Figure 4 : Classification de la tumeur primitive du mélanome uvéal selon la American Joint Committee (AJCC 7^{ème} Edition)

1.7.2 Facteurs histologiques

Les caractéristiques histologiques prédisant un mauvais pronostic du mélanome uvéal comprennent le sous-type épithélioïde, un index mitotique élevé, le diamètre des noyaux élevé, une densité micro-vasculaire élevée, la présence d'embolies vasculaires, une infiltration lymphocytaire et en macrophage importante (17)(35).

1.7.3 Facteurs génétiques

Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes sont la monosomie du chromosome 3 et la présence d'altérations du bras long du chromosome 8 (8q). La monosomie du chromosome 3 est présente dans 65% des mélanomes uvéaux. Quand elle est présente le taux de survie à 5 ans est de 37% versus 90% quand elle n'est pas présente. La présence d'altérations (gain) de 8q est retrouvée dans 79% des mélanomes uvéaux. Le taux de survie à 5 ans de 67% en cas de gain du 8q versus 93% si le 8q est normal (15). Dans l'étude de Cassoux et coll. (5), les patients ont été divisés en plusieurs classes d'anomalies chromosomiques : disomie 3 avec bras long du chromosome 8 normal (D3/8nl), disomie 3 avec gain du 8q (D3/8g), monosomie 3 avec chromosome 8 normal (M3/8nl) et monosomie 3 avec gain du 8q (M3/8g) (**figure 5**). Dans l'analyse de Cox multivariée, le profil chromosomique M3/8g était plus fortement associé à la survenue de métastases que les autres facteurs pronostiques habituellement utilisés (cliniques et histologiques).

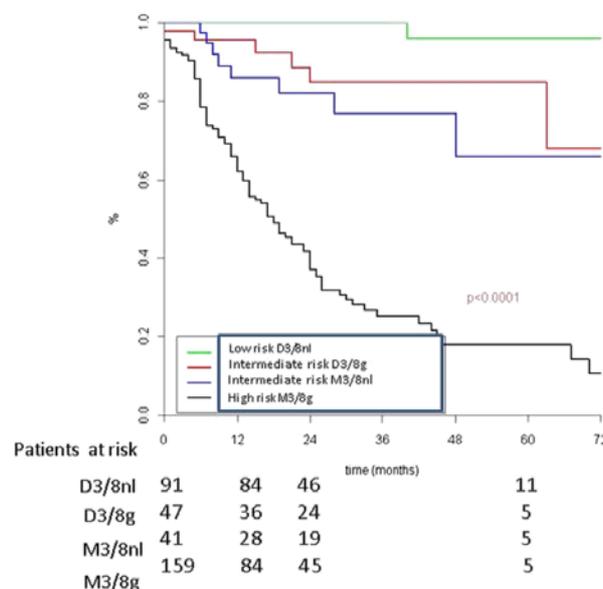


Figure 5 : Intervalle libre sans métastase en fonction du statut chromosomique (5)

D'autres altérations chromosomiques associées à un risque augmenté de récurrence à distance comprennent la perte 8p, la perte 6q et la perte 1p (37).

Des techniques récentes de génomique et de profil d'expression rendent possibles l'étude systématique des tumeurs et une caractérisation précise des tumeurs à haut risque. L'équipe de Harbour a développé un test basé sur un profil d'expression d'un panel de 15 gènes permettant de classer les mélanomes uvéaux en deux groupes pronostics selon les anomalies génétiques : les mélanomes uvéaux à faible risque métastatique (tumeurs de classe 1) et ceux à risque métastatique élevé (tumeurs de classe 2) (**figure 6**) (38). Ce test a l'avantage de pouvoir être réalisé sur des échantillons de petite taille qui auraient pu être insuffisants pour réaliser les tests chromosomiques complets. Son principal désavantage est son coût.

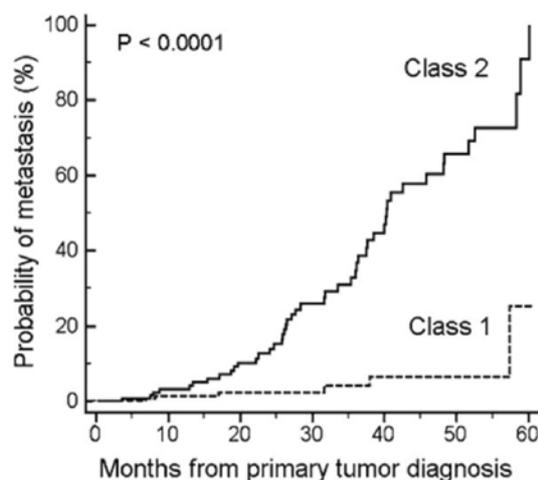


Figure 6 : Évaluation pronostique selon la classification de Harbour (38)

Les mutations inactivatrices de BAP1, gène suppresseur de tumeur associé à BRCA1, présentes dans plus de 50% des cas, sont associées au potentiel métastatique des tumeurs de classe 2 (39). Les mutations des gènes SF3B1 et EIF1AX, présentes dans 18 et 24% des cas, sont associées à un pronostic plus favorable (40).

Dans l'étude de Szalai (41), il a été également démontré que la présence de la mutation BAP1 était corrélée à un pic plus précoce de survenue des métastases alors que la

mutation SF3B1 était associée à un pic de survenu plus étalé et plus tardif (**figure 7**). Dans cette étude la mutation EIF1AX était corrélée à une survie prolongée des patients. Les mutations fréquentes de GNAQ et GNA11 ne sont pas clairement en elles-mêmes associées à la survenue de métastases et à la survie mais considérées comme des gènes « drivers » et constituent des cibles thérapeutiques potentielles (42).

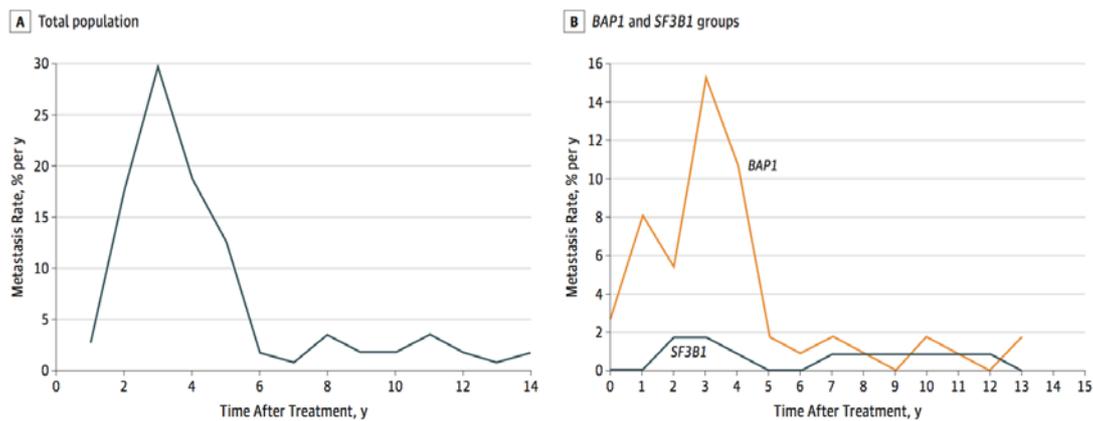


Figure 7 : Taux de métastases après traitement de la tumeur primitive, a) dans population générale de patients atteints de mélanome uvéal, b) chez les patients ayant la mutation BAP1 et SF3B1 (41)

En résumé, les différentes anomalies génétiques présentes dans la tumeur oculaire primitive, quand on peut en disposer au moment du diagnostic initial, permettent d'évaluer le risque métastatique du patient et d'établir une stratégie de surveillance adaptée au risque. Ce niveau de risque est illustré dans la **figure 8**.

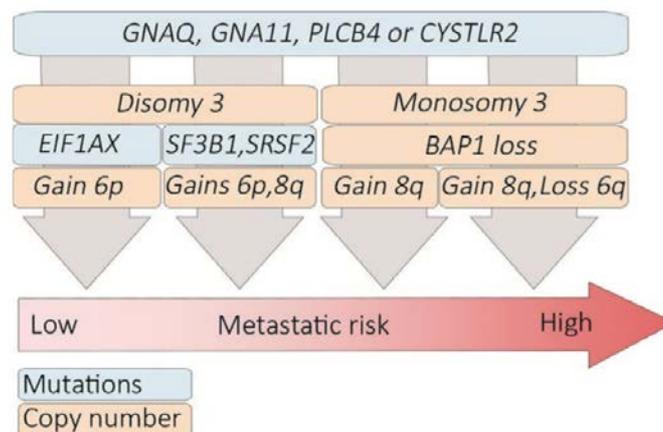


Figure 8 : Évaluation du risque métastatique du mélanome uvéal corrélé aux anomalies génomiques (Park et al. (25) adaptée de Robertson et al. (43))

1.8 Diagnostics différentiels

En ce qui concerne les diagnostics différentiels du mélanome uvéal il s'agira le plus souvent de lésions bénignes. Pour les lésions antérieures notamment localisées à l'iris on retrouve les kystes, les nevi, les atrophies de l'iris, les corps étrangers, les synéchies antérieures et les métastases. Pour les lésions postérieures, il s'agit principalement des nævi, des hémangiomes, d'hématomes choroïdiens et des métastases choroïdiennes. Les métastases choroïdiennes de tumeurs malignes primitives sont rares et dans 5 à 20% il s'agit de métastases de mélanome cutané (44). Il existe également des lésions métastatiques choroïdiennes dans de nombreux autres types de cancers dont le cancer du sein et l'adénocarcinome pulmonaire. En cas de doute diagnostique notamment en cas de tumeur choroïdienne achrome, l'ophtalmologiste fait réaliser un bilan d'extension complet comportant au minimum un scanner thoraco-abdominopelvien.

1.9 Indications thérapeutiques de la tumeur uvéale primitive

Le pronostic visuel doit être évalué avant toute prise en charge thérapeutique. Les options de traitement comprennent principalement la radiothérapie par disque d'Iode radioactif et la radiothérapie par faisceau de protons pour les petits et moyens mélanomes choroïdiens et des corps ciliaires, l'énucléation pour les gros mélanomes uvéaux, les mélanomes postérieurs (proche de la macula ou de la papille du nerf optique) souvent associés à une mauvaise vision au moment du diagnostic et pour les tumeurs avec extension extra-sclérale. Pour les rares patients présentant des métastases au moment du diagnostic de la tumeur oculaire, la prise en charge locale dépendra des symptômes présentés par le patient (15)(16)(44).

1.10 Le mélanome uvéal au stade métastatique

En dépit d'un traitement local bien conduit, jusqu'à 50% des patients développeront une atteinte secondaire de la maladie (3)(8). Le délai d'apparition des métastases peut aller jusqu'à 15 ans après la prise en charge initiale. Les métastases synchrones sont rares et estimées à moins de 1% des patients. Dans l'étude du COMS de Reynolds et al. 2005 (45), 70 patients sur 7541 avaient des métastases au moment du diagnostic initial. Cependant les résultats de cette étude sont limités par les moyens d'investigation employés, le bilan

biologique hépatique et la radiographie du thorax apparaissant maintenant comme insuffisant pour mettre en évidence la maladie métastatique.

Il n'existe pas de drainage lymphatique au niveau de l'uvée, la dissémination métastatique est donc exclusivement hématogène. La localisation métastatique principale est le foie dans presque 90% des cas et sera par la suite le seul site de métastase pour plus de 50% des patients(3)(18). D'autres sites de dissémination métastatique sont décrits mais seront presque toujours associés à une atteinte métastatique hépatique. Il s'agit principalement de métastases atteignant les poumons (29%), les os (17%), la peau et les tissus sous-cutanés (12%) et les ganglions lymphatiques (11%) (46).

La médiane de survie des patients métastatiques en l'absence de traitement est de 3 à 12 mois (2). Aucun traitement systémique adjuvant n'a jusqu'à présent montré une efficacité importante pour prolonger la survie des patients métastatiques (47). Pour certains patients, la chirurgie complète des métastases (R0) permet d'améliorer la survie par rapport aux traitements systémiques.

Pour une petite partie de ces patients opérés, des survies très prolongées sont observées bien que les facteurs expliquant cet allongement de la survie soient encore mal compris (48).

CHAPITRE 2 : MHMU : PRISE EN CHARGE ET IMAGERIE

2.1 Prise en charge des métastases hépatiques du mélanome uvéal

2.1.1 Les traitements systémiques

Contrairement au mélanome cutané avec notamment l'immunothérapie, les résultats obtenus par les traitements systémiques du mélanome uvéal au stade métastatique sont très décevants (6). La survie passe de 2 à 6 mois avec des soins de support à 6 à 12 mois quel que soit le traitement systémique (7). Le mélanome uvéal est peu chimio-sensible et il n'existe donc pas de consensus quant au choix de la chimiothérapie à utiliser. Les chimiothérapies les plus souvent prescrites sont le Dédécène, la Carmustine, la Fotémustine ou le Cisplatine avec des taux de réponse objective inférieurs à 10 % et une médiane de survie de 6 mois (7).

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique est également utilisée quand la maladie métastatique est limitée au foie. Il s'agit de l'administration au contact de la tumeur d'un agent cytotoxique, le plus souvent le Cisplatine associé à des agents d'embolisation. Elle n'a pas montré de résultat supérieur aux thérapies intraveineuses (49).

L'immunothérapie a fait ses preuves aussi bien aux États Unis qu'en Europe pour le traitement du mélanome cutané métastatique mais ce n'est pas le cas pour le mélanome uvéal :

- avec l'Ipilimumab (anticorps monoclonal humain qui bloque l'antigène CTL-4) le taux de réponse dans le mélanome uvéal métastatique a été décevant dans plusieurs études : 5-10% (50)(51).

- avec le Nivolumab et le Pembrolizumab (anticorps monoclonaux humains ciblant le récepteur programmé de la mort cellulaire 1 (PD-1) (52)). L'évaluation initiale du Pembrolizumab chez sept patients atteints de mélanome uvéal métastatique qui avaient progressé avec l'Ipilimumab a rapporté une médiane de survie de 3 mois (53).

Une plus grande série réalisée dans 9 centres universitaires comptant 58 patients atteints de mélanome uvéal métastatique traités par des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD- L1 montrait des résultats tout aussi décevant avec une survie médiane sans progression et une survie globale respectivement de 2,8 et 7,6 mois (54).

Il existe donc un réel besoin de traitements ciblés pour la prise en charge de cette maladie. Des essais cliniques de phase précoce avec des molécules innovantes ont été réalisés ou sont en cours de réalisation. Aucun des essais terminés n'a cependant jusqu'à présent montrer de réelle efficacité.

2.1.2 La chirurgie

Contrairement aux traitements systémiques, plusieurs études ont mis en évidence qu'un traitement local bien conduit des MHMU par chirurgie et/ou radiologie interventionnelle percutanée, permettait d'améliorer significativement la survie des patients par rapport aux traitements systémiques. Ainsi dans l'analyse multivariée de l'étude d'Eddy C.Hsueh et al (55) la chirurgie complète apparaît comme le seul facteur pronostic significatif. Dans une étude rétrospective portant sur une période de 16 ans réalisée à l'Institut Curie (9) la chirurgie des MHMU microscopiquement complète (R0) permettait d'allonger la médiane de survie à 27 mois, versus 12 mois en l'absence de traitement chirurgical (**figure 9**). La survie n'était que de 17 mois en cas de chirurgie microscopiquement incomplète (R1) et 11 mois en cas de chirurgie macroscopiquement incomplète R2 (8). Dans une deuxième étude qui concernait une petite population de patients (100) présentant un haut risque métastatique clinique ou génomique (épaisseur de la tumeur oculaire > 8 mm ou plus grand diamètre de la tumeur oculaire > 15 mm ou extension extra-sclérale ou monosomie 3) et qui avait bénéficié d'une surveillance par IRM tous les 6 mois après le diagnostic de la tumeur oculaire, la survie médiane après chirurgie R0 était augmentée à 40 mois (10).

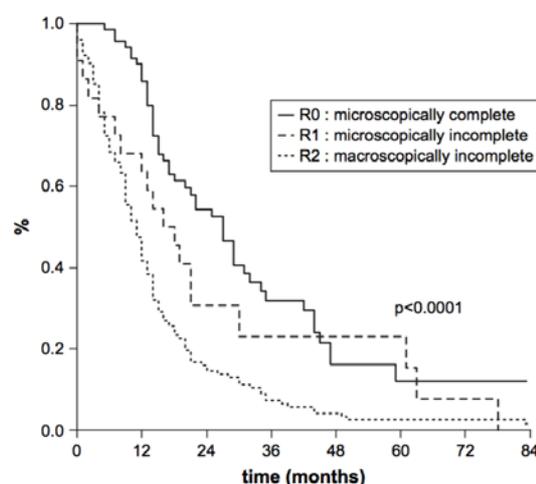


Figure 9 : Survie confondue accordée au type de résection chirurgicale des MHMU (9)

La sélection des patients par une imagerie préopératoire performante est donc primordiale pour envisager une chirurgie R0. Néanmoins, dans certains cas, la présentation particulière de la maladie métastatique sous forme de multiples petites lésions sous capsulaires de moins de 5mm (miliaire sous capsulaire) empêche la réalisation de la chirurgie complète envisagée. Ces lésions sont souvent en effet souvent sous-estimées par l'imagerie préopératoire et c'est pourquoi à l'heure actuelle notre équipe commence le premier temps opératoire par une coelioscopie.

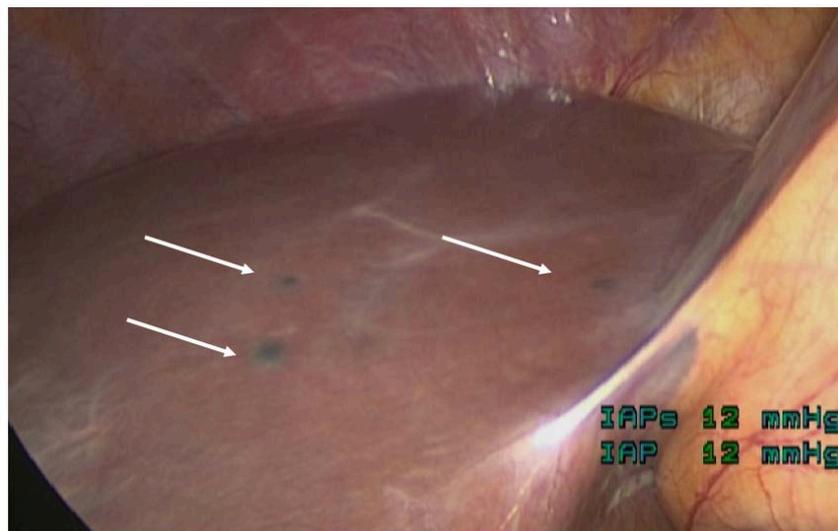


Figure 10 : Localisation sous capsulaire de MHMU (vue coelioscopique)

2.1.3. Les autres traitements locaux

La prise en charge locale par chirurgie peut également être associée à un traitement radiologique peropératoire ou per cutané par radiofréquence. Les résultats sur la survie des patients sont équivalents à ceux des patients uniquement traités par chirurgie (56). La thermo-ablation percutanée par radiofréquence est réalisée sous guidage échographie ou scannographique. Cette technique est utilisée lorsque les lésions secondaires sont peu nombreuses, de taille inférieure à 3 centimètres, et à distance de la capsule. On tiendra compte également pour minimiser les échecs de traitement et les complications de la localisation des lésions par rapport aux gros vaisseaux, à la convergence biliaire ou à la vésicule.

2.2 Imagerie des métastases hépatiques du mélanome uvéal

Compte tenu de la fréquence, de leur pronostic et des résultats des traitements locaux complets des MHMU, leur dépistage précoce est un enjeu pour améliorer la survie d'un certain nombre de ces patients. La détection précise de l'ensemble des métastases permet d'envisager une optimisation de la prise en charge thérapeutique. Si ce dépistage est réalisé chez tous les patients dans la plupart des pays aucune recommandation internationale n'est encore bien établie.

2.2.1 L'échographie

En France, l'échographie hépatique est recommandée tous les 6 mois pendant 10 ans chez tous les patients. Elle est utilisée également en pratique courante dans le reste de l'Europe, et peut être un outil très performant (57) dans la détection des MHMU au stade infra-clinique. Elle présente l'avantage d'être non-invasive, peu coûteuse, facile d'accès et présentant une bonne spécificité diagnostic dans les mains d'un opérateur entraîné. La sensibilité de détection des lésions peut être limitée si l'opérateur n'est pas expérimenté, selon le morphotype du patient ou si les lésions sont de petite taille et de localisation anatomique d'étude difficile (comme le dôme hépatique). Eskelin et al. (58) recommande une échographie hépatique associée à un bilan biologique hépatique tous les 6 mois ce qui permet dans son étude de détecter plus de 95% des métastases lorsqu'elles sont encore asymptomatiques. Néanmoins, dans une récente revue de la littérature Augsburger et al (59) n'ont trouvé aucune preuve du bénéfice de survie que pourrait apporter la surveillance par échographique hépatique chez tous les patients.

2.2.2 Le scanner

Il s'agit de la modalité d'imagerie très répandue présentant de nombreux avantages : un accès facile, une imagerie rapide, une reproductibilité entre opérateurs, une étude du « corps entier » dans le même temps, un coût inférieur à celui de l'IRM. Les deux principaux inconvénients sont l'irradiation et la faible sensibilité et spécificité pour détecter les petites lésions hépatiques de moins de 1 cm (60). Pour les métastases de mélanome uvéal, la série de Feinstein (61) rapporte les résultats suivants : la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative était de 100%, 91%, 27% et 100%. La faible valeur prédictive positive était attribuée à la présence de lésions bénignes (kystes, angiomes,

stéatose hépatique). Il ne semble ainsi pas souhaitable d'utiliser la tomodensitométrie comme moyen de détection des métastases hépatiques en raison de cette faible valeur prédictive positive qui nécessite d'utiliser l'IRM hépatique ou l'échographie ciblée pour caractériser les lésions en deuxième intention. La tomodensitométrie peut être utilisée comme méthode alternative en cas d'anomalie suspecte à l'échographie et de contre-indication à la réalisation d'une IRM. De plus une publication rapporte que quand les lésions métastatiques semblent en nombre limité sur le scanner, elles sont souvent plus nombreuses en IRM (62). Il n'existe pas encore d'étude démontrant la supériorité de l'IRM par rapport au scanner dans la détection des MHMU, mais ces résultats existent pour les métastases hépatiques des cancers colorectaux (63).



Figure 11 : Coupes axiales de tomodensitométrie après injection de produit de contraste iodé au temps portal :
a) MHMU diffuses hypodenses, b) MHMU unique du segment V hypodense hétérogène

2.2.3 La TEP TDM

La TEP TDM est une imagerie corps entier sensible pour détecter les lésions tumorales même si elle génère un grand nombre de faux positifs. Elle présente comme principaux désavantages d'être une méthode irradiante, moins accessible que d'autres méthodes d'imagerie et limitée en termes de résolution spatiale. Le traceur utilisé est le fluorodeoxyglucose (FDG) marqué au fluor 18 comme pour le mélanome cutané (64). Comme pour le scanner sa sensibilité pour détecter les lésions infra-centimétriques est faible (65). Dans l'étude de Servois et al. (65) sur les 27 lésions opérées et prouvées

histologiquement, l'IRM détectait 7/7 des lésions mesurant entre 5 et 10 mm alors que la TEP n'en détectait que 2/7. Dans cette étude, 9 lésions mesurant moins de 5 mm n'étaient détectées par aucune des deux méthodes. Contrairement au mélanome cutané où 100% des métastases hépatiques étaient détectées, seules 41% des métastases hépatiques de mélanome uvéal étaient détectées dans la série de Strobel et al. (66). Cette série montrait également que le SUV (max) des MHMU était plus faible dans le mélanome uvéal que dans le mélanome cutané.

La TEP-FDG conserve néanmoins un intérêt quand la maladie métastatique n'est pas exclusivement localisée au foie.

2.2.4 L'IRM

L'IRM est l'examen de choix pour évaluer les métastases hépatiques. Il s'agit d'une méthode d'imagerie non irradiante dont la résolution spatiale et en contraste permet d'obtenir une très bonne sensibilité et spécificité de détection. Elle présente quelques contre-indications connues (pacemaker, objet ferromagnétique, claustrophobie, obésité...) et sa disponibilité est plus limitée que le scanner. Elle est devenue depuis plusieurs années l'imagerie de référence dans la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux et des tumeurs neuroendocrines avec une sensibilité et une spécificité plus élevée que l'échographie et le scanner (67)(68)(69). Plusieurs études ont également montré son intérêt dans la détection des MHMU (11)(65)(70). Dans l'étude de Piperno et al. (10), 60 des 100 patients (60%) ont développé des métastases détectables par imagerie, et 50 des 60 patients métastatiques (83%) avaient des métastases hépatiques exclusives. L'IRM présente dans cette étude une sensibilité de 100%, et conservant une spécificité et une valeur prédictive positive de 80% et 83% respectivement. Néanmoins, dans l'étude de Wagner et al. (11) comportant 20 patients et 83 lésions métastatiques réséquées, la sensibilité globale de l'IRM était de 67 à 69% selon le lecteur ce qui paraît insuffisant par rapport aux sensibilités de détection habituellement rapportées dans d'autres pathologies métastatiques.

Protocoles IRM

L'IRM hépatique doit comporter des séquences morphologiques pondérées en T1 en phase et en opposition de phase, pondérées en T2 avec synchronisation respiratoire et une série de séquences rapides en écho de gradient pondérées en T1 après injection d'un chélate de Gadolinium. Ces séquences sont réalisées en apnée avec une acquisition au temps artériel, portal puis tardif à la phase d'équilibre après l'injection. L'arrivée intravasculaire du produit de contraste peut être optimisée par la technique de détection de bolus. L'épaisseur des coupes doit être optimisée pour favoriser la détection des petites lésions (exemple 4 mm pour la séquence en T2, 2,5 mm pour la série dynamique). La réalisation d'une séquence pondérée en diffusion avec une épaisseur de coupe équivalente à la séquence pondérée en T2 doit être également réalisée. Elle comportera au minimum des valeurs de b à 0, 50 et 600-800 ou plus en fonction des possibilités techniques disponibles sur l'imageur.

Caractéristiques des MHMU en IRM morphologique (T1-T2-T1 avec injection d'un chélate de Gadolinium)

La principale difficulté de détection des lésions métastatiques est qu'il s'agit de lésions de petite taille (infra-centimétriques ou de moins de 5 mm) et parfois de localisation préférentiellement sous capsulaire (11). Le signal des lésions est variable en fonction de leur contenu en mélanine. Il est connu que la mélanine (probablement par son effet de chélation de particule de fer) provoque un raccourcissement des temps de relaxation T1 et T2, ce qui donne un signal élevé par rapport au foie normal presque pathognomonique sur les images pondérées T1. Cependant dans une récente étude (18), les métastases de mélanome n'étaient en hyper-signal T1 par rapport au foie dans seulement 20 à 50% des cas. L'injection d'un chélate de gadolinium permettait dans cette étude d'améliorer la sensibilité de détection des lésions car elles étaient le plus souvent hyper-vascularisées.

La séquence de Diffusion

La valeur ajoutée de l'imagerie pondérée en diffusion pour la détection des métastases hépatiques de cancers colorectaux a été largement rapportée (71)(72)(73)(74), ainsi que pour les métastases hépatiques de tumeur neuroendocrine (75)(76).

L'apport de la séquence pondérée en diffusion est maintenant bien établi pour améliorer la sensibilité de détection des lésions hépatiques, pour aider à différencier les lésions bénignes des lésions malignes, et pour évaluer les effets thérapeutiques des traitements sur les métastases (77).

Le contraste des images sur la séquence pondérée en diffusion est basé sur la mobilité par mouvement Brownien des molécules d'eau extracellulaire entre les différents tissus. Dans les tissus tumoraux, comme les métastases hépatiques, la mobilité des molécules d'eau est limitée par rapport au parenchyme hépatique normal. Par conséquent, les métastases ont une intensité de signal élevée sur la séquence pondérée en diffusion, ce qui facilite leur détection. La sensibilité d'une séquence pondérée en diffusion est caractérisée par sa valeur de b (gradient de diffusion). Une pondération de diffusion plus élevée (b élevé) permet d'obtenir un contraste plus élevé entre le parenchyme hépatique normal et les lésions solides (71)(78). Cependant, plus la valeur de b est élevée plus le risque de distorsion sévère de l'image existe et plus le rapport signal/bruit (SNR) se dégrade. Ceci peut entraîner une qualité d'image insuffisante pour son analyse.

Par rapport à la séquence conventionnelle pondérée T2, la séquence pondérée en diffusion s'est révélée supérieure dans de nombreuses études pour la détection des lésions hépatiques (75)(79)(80).

En résumé, les principaux avantages de la séquence pondérée en diffusion sont une meilleure détection des lésions proches des structures vasculaires, des lésions périphériques, des petites lésions et la possibilité de ne pas utiliser de chélate de Gadolinium chez les patients en insuffisance rénale sévère. Ses points négatifs concernent sa sensibilité aux artéfacts (notamment respiratoires) dégradant la visibilité des lésions et notamment des petites lésions (81).

Concernant les MHMU et en contradiction avec les précédentes études citées, dans l'étude de Wagner (11) la séquence pondérée en diffusion avec b 600 n'apportait pas de gain de détection significatif dans la détection des métastases par rapport aux autres séquences habituellement utilisées. Elle permettait cependant au lecteur junior plus de certitude diagnostique et la détection supplémentaire dans certain cas de petites lésions intra-parenchymateuses. Les causes retenues dans cette absence de valeur ajoutée étaient liées aux caractéristiques des MHMU : la petite taille (<5 mm), leur localisation sous capsulaire, et possiblement leur contenu en mélanine bien que ce dernier élément n'ait pas

été confirmé dans cette étude. Les sensibilités de détection variaient selon le lecteur de 44 à 46% pour les lésions de moins de 5 mm alors qu'elles étaient de 90% pour les lésions égales ou supérieures à 5 mm. Les sensibilités de détection des lésions sous-scapulaires variaient de 52 à 54% selon le lecteur contre 86% pour les deux lecteurs pour les lésions intra-parenchymateuses plus profondes.

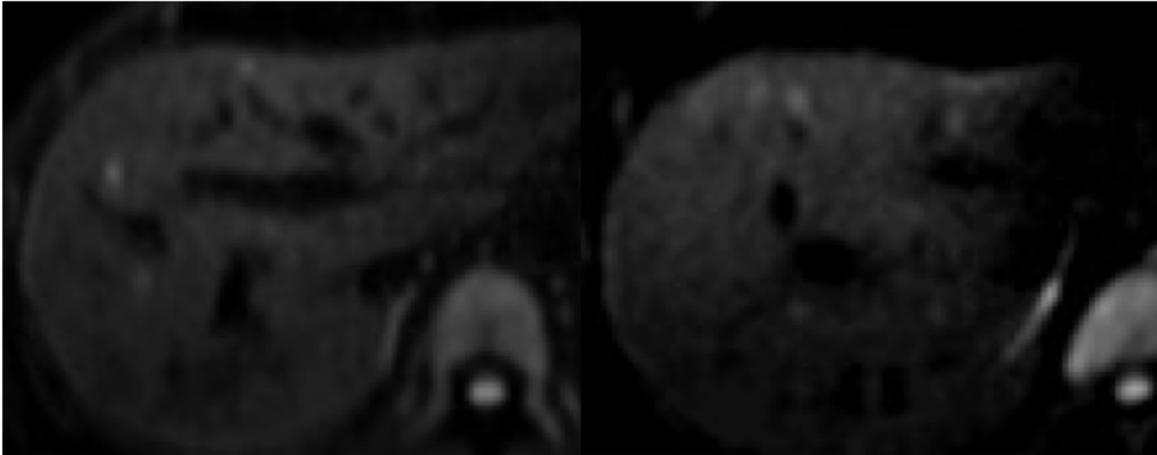


Figure 12 : Coupes axiales séquence de diffusion à b800, MHMU diffuses bi-lobaires infra-centrimétriques

Les produits de contraste hépato-spécifiques

La valeur ajoutée de l'utilisation de produit de contraste hépato-spécifique en IRM n'a encore jamais été explorée pour la détection des MHMU.

Les produits de contraste hépato-spécifiques sont des agents intracellulaires. Leur mécanisme de fonctionnement est le suivant : il pénètre dans les hépatocytes fonctionnels par l'intermédiaire de transporteurs non spécifiques, les OATP (Organic Anion Transportid Polypeptides) 1 et 3 entraînant ainsi un rehaussement des hépatocytes. Dans un deuxième temps il existe une excrétion biliaire de cet agent (de 2 à 4% pour le Gd BOPTA : Multihance® ; de 50% pour le Gd EOB DTPA : Primovist®) via les protéines MPR (Multidrug Resistance-associated Proteins) 2 vers les canaux biliaires. Il existe également un deuxième mécanisme de retour en arrière vers les espaces sinusoidaux par les protéines MPR 3 et 4 (**figure 13**).

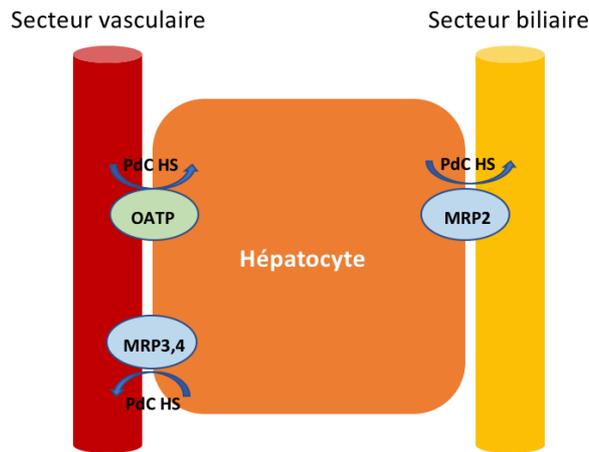


Figure 13 : Schéma du mécanisme du fonctionnement des produits de contraste hépato-spécifiques

Dans la réalisation de l'examen, il existe ainsi une première phase dynamique semblable à celle obtenue par des agents extracellulaires (sauf pour le temps dit d'équilibre), qui sera suivi par la phase hépatobiliaire où les hépatocytes atteignent leur intensité maximale en signal, qui est obtenue entre 60 et 120 minutes après injection pour le Multihance[®] et 20 minutes après pour le Primovist[®]. En France actuellement, seul le Multihance[®] est autorisé sur le marché alors que le Primovist[®] est utilisé dans quasiment tout le reste de l'Europe.

Ces produits de contraste particuliers ont montré leur efficacité pour :

- la sensibilité de détection des lésions hépatiques secondaires (staging préopératoire) (82)(83)(84),
- la caractérisation de tumeurs hépatocellulaires bénignes (85)(86),
- la caractérisation de nodule sur foie cirrhotique (86),
- l'étude de la fonction hépatique (87)(88).

L'utilisation de la séquence hépato-spécifique a montré dans plusieurs études sa supériorité par rapport au scanner pour la détection de lésions secondaires hépatiques (63)(89). Dans l'étude de Kyung Hee Lee et al. (84) 10% de lésions supplémentaires étaient détectées à la phase hépato-spécifique. Dans l'étude de Motosugi et al. (90) la sensibilité de détection des lésions métastatiques était de 85% versus 69% en scanner. D'autres études ont également montré la supériorité de l'utilisation de la phase hépato-spécifique par rapport aux séquences d'IRM conventionnelles utilisant des chélates de Gadolinium

extracellulaires (83)(91). Dans la série multicentrique de Huppertz et al. (82) comparant la phase tardive après injection de Primovist® aux séquences pré-injection, la sensibilité de détection passait de 69% à 79,8% post-contraste sur la phase hépato-spécifique et permettait dans 90% des cas de faire la différence entre lésions malignes et bénignes. Dans cette même étude confrontée aux données opératoires, 244 lésions (214 lésions > 1cm et 30 lésions < 1cm) étaient correctement détectées sur les séquences pré-injection contre 264 lésions (222 lésions > 1cm, et 42 lésions < 1cm) correctement détectées à la phase hépatobiliaire. Dans l'article de Lowenthal (12) comparant la séquence pondérée en diffusion aux séquences dynamiques habituelles après injection et à la phase tardive hépato-spécifique pour détection métastases des carcinomes colorectaux, les taux de détection des lésions étaient significativement plus élevés pour la phase hépatobiliaire (94,4 % pour les lésions bénignes et 100 % pour les lésions malignes) que pour la séquence pondérée en diffusion (78,3 % et 97,5 %) et que pour les séquences dynamiques habituelles (81,5 % et 89,9 %). Dans cette étude, la sensibilité de détection des lésions infra-centimétriques était la plus élevée sur la séquence pondérée en diffusion (92%). Dans la méta-analyse de Zech (83), sur les 360 patients explorés pour la recherche de métastases hépatiques de carcinome colorectal, aucun patient qui avait eu une IRM avec Primovist® n'avait eu besoin d'une imagerie complémentaire contre 17% de patients qui avaient une IRM conventionnelle et 39,3% de patients qui avaient eu un scanner. L'utilisation de produit hépato-spécifique a également montré sa supériorité pour la détection des lésions de petite taille (lésion de moins de 1 cm) qui constitue encore à l'heure actuelle un des points faibles de l'imagerie préopératoire (82)(92)(93). En résumé, pour la détection des lésions hépatiques, l'ensemble de ces études montre l'intérêt des produits de contraste hépato-spécifique à la fois pour le gain obtenu en termes de sensibilité et de spécificité.

Cependant il existe encore quelques limites à leur utilisation dans la pratique courante comme l'allongement de la durée de l'examen (temps de désinstaller puis de réinstaller le patient pour le Multihance®), la difficulté pour faire la différence entre de petites lésions bénignes non hépatocytaires comme les angiomes et de petites métastases (84), le coût plus élevé que les chélates de Gadolinium extracellulaires, les mises en garde contre les dépôts cérébraux de Gadolinium à l'origine d'un retrait récent de l'AMM des chélates de Gadolinium linéaires (les plus instables) sauf pour le Multihance® dont l'AMM ne concerne plus que son utilisation pour les explorations hépatiques.

Combinaison de la séquence pondérée en diffusion et de la séquence avec l'utilisation de produit hépato-spécifique

L'utilisation combinée de la séquence pondérée en diffusion et de la phase hépatobiliaire après injection de produit hépato-spécifique a montré dans de nombreuses études une meilleure sensibilité dans la détection des métastases hépatiques principalement pour le carcinome colorectal (12)(92)(94)(95).

Dans l'article de Koh (92), lorsque les séquences étaient combinées, seulement 5 des 417 lésions n'étaient pas détectées par deux observateurs indépendants. L'article de Tanaka (95) montrait que la sensibilité de détection des lésions hépatiques était, grâce à cette combinaison, de 93% versus 77% pour le scanner ($p < 0,001$). L'avantage était net notamment pour les petites lésions. Les résultats de ces nombreuses études sont résumés dans la récente méta-analyse de Vilgrain et al. (13) qui concernait les lésions métastatiques hépatiques des carcinomes colorectaux de 39 articles avec près de 2000 patients et 4000 lésions. La mesure cumulée de la sensibilité de la détection des lésions par la séquence de diffusion, la séquence à la phase hépatobiliaire après injection de produit de contraste hépato-spécifique ou par la combinaison de ces deux séquences était respectivement de 87,1%, 90,6% et 95,5%. Cette analyse montrait également que la séquence hépato-spécifique et la séquence combinée étaient significativement meilleures que la seule séquence pondérée en diffusion ($p = 0,0001$ et $p < 0,0001$ respectivement) et que la séquence combinée était statistiquement plus sensible que la séquence hépatobiliaire seule ($p < 0,0001$). Des résultats similaires étaient observés dans les articles comparant les trois techniques simultanément en se concentrant sur les métastases hépatiques colorectales de taille inférieure à 1 cm. Ce résultat est particulièrement intéressant car la plupart des faux négatifs d'imagerie préopératoire des lésions secondaires hépatiques impliquent des métastases de petite taille et leur sous-détection est probablement à l'origine des récives post-opératoires précoces. Cette méta-analyse supporte parfaitement la déclaration de consensus récemment publiée par l'ESGAR sur l'IRM hépatique et l'utilisation clinique d'agents de contraste hépato-spécifiques ainsi que le rapport de consensus du 7e Forum international sur l'IRM selon lequel la combinaison de la phase hépatobiliaire et de la séquence pondérée en diffusion donne un taux de détection élevé, en particulier pour les très petites lésions hépatiques (96)(97).

2.3 Surveillance

2.3.1 Surveillance ophtalmologique

En cas de traitement conservateur, il sera recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avec fond d'œil tous les 3 mois pendant deux ans et une échographie de l'œil tous les 6 mois (17).

2.3.2 Surveillance hépatique

Notre centre a participé à l'élaboration des recommandations actuelles en France grâce au réseau national Mélachonat avec le support de l'INCa. Elles sont les suivantes :

- l'échographie hépatique est un moyen d'imagerie facilement disponible et peu coûteux qui peut être utilisé comme moyen de dépistage et de surveillance chez les patients présentant un mélanome uvéal. En cas d'échographie anormale ou douteuse, une IRM hépatique complémentaire ou un examen tomodensitométrique de l'abdomen en cas de contre-indication à l'IRM doit être réalisée pour préciser le diagnostic.
- pour les patients à haut risque métastatique (clinique ou génomique), une surveillance plus intensive est proposée alternant échographie hépatique et IRM tous les 6 mois pendant 5 ans ou préférentiellement une surveillance par IRM seule tous les 6 mois pendant 5 ans.
- lorsqu'une anomalie hépatique suspecte est détectée, le bilan d'imagerie complémentaire comportera un scanner thoraco-abdominopelvien. La réalisation d'une TEP-FDG ne semble pas utile dans cette situation et pourrait être utilisée dans certains cas chez les patients présentant des métastases extra-hépatiques isolées.

PARTIE 2 : NOTRE ETUDE

Chapitre 1 : Objectif de l'étude

Notre objectif principal était d'évaluer la sensibilité et la valeur ajoutée de la phase hépatobiliaire après injection de produit hépato-spécifique pour la détection des MHMU et de comparer cette sensibilité de détection à celle des séquences morphologiques et dynamiques habituelles en utilisant les données opératoires et les résultats anatomopathologiques comme référence chez des patients ayant eu une résection chirurgicale microscopiquement complète de leurs métastases hépatiques. L'objectif secondaire était d'évaluer la sensibilité de détection des lésions sur les séquences pondérées en diffusion avec des valeurs de b 800 et b 1000.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude observationnelle analytique rétrospective monocentrique dans le centre de référence nationale dans la prise en charge du mélanome uvéal (l'Institut Curie, Paris, France). Elle est en conformité avec les principes d'éthiques établis par la 18^{ème} Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964) et ses amendements ultérieurs. S'agissant d'une étude uniquement observationnelle sans intervention à visée de recherche, le recueil d'un consentement n'était pas nécessaire.

2.1 Population de l'étude

Les patients de notre étude étaient des patients inclus dans une étude chirurgicale prospective appelée ct DNA R0 promue par l'institut Curie visant à étudier l'intérêt du dosage sanguin de l'ADN tumoral circulant chez des patients candidats à une chirurgie complète dite R0 (macroscopiquement et microscopiquement sans résidu tumoral) de leurs MHMU. Les patients ont été inclus entre septembre 2014 et septembre 2016. Pour être sélectionné dans notre étude, les patients devaient avoir une IRM hépatique préopératoire réalisée avec injection de produit de contraste hépato-spécifique et une résection

chirurgicale R0 des lésions hépatiques. Les critères d'exclusion comprenaient l'absence d'utilisation de produit de contraste hépato-spécifique, une chirurgie incomplète micro ou macroscopique (R1 ou R2), l'absence de lésion maligne en anatomopathologie.

Au total sur la période précédemment indiquée, 42 patients présentant des MHMU étaient éligibles à l'étude ct DNA R0. Pour notre étude d'IRM préopératoire et comme indiqué dans la **figure 14**, 25 patients ont été exclus : pour l'absence d'IRM réalisé avec l'injection d'un produit hépato-spécifique (17 patients), une chirurgie incomplète (6 patients), et la présence de lésions bénignes en anatomopathologie (2 patients). La population finale de l'étude comprenait donc 17 patients.

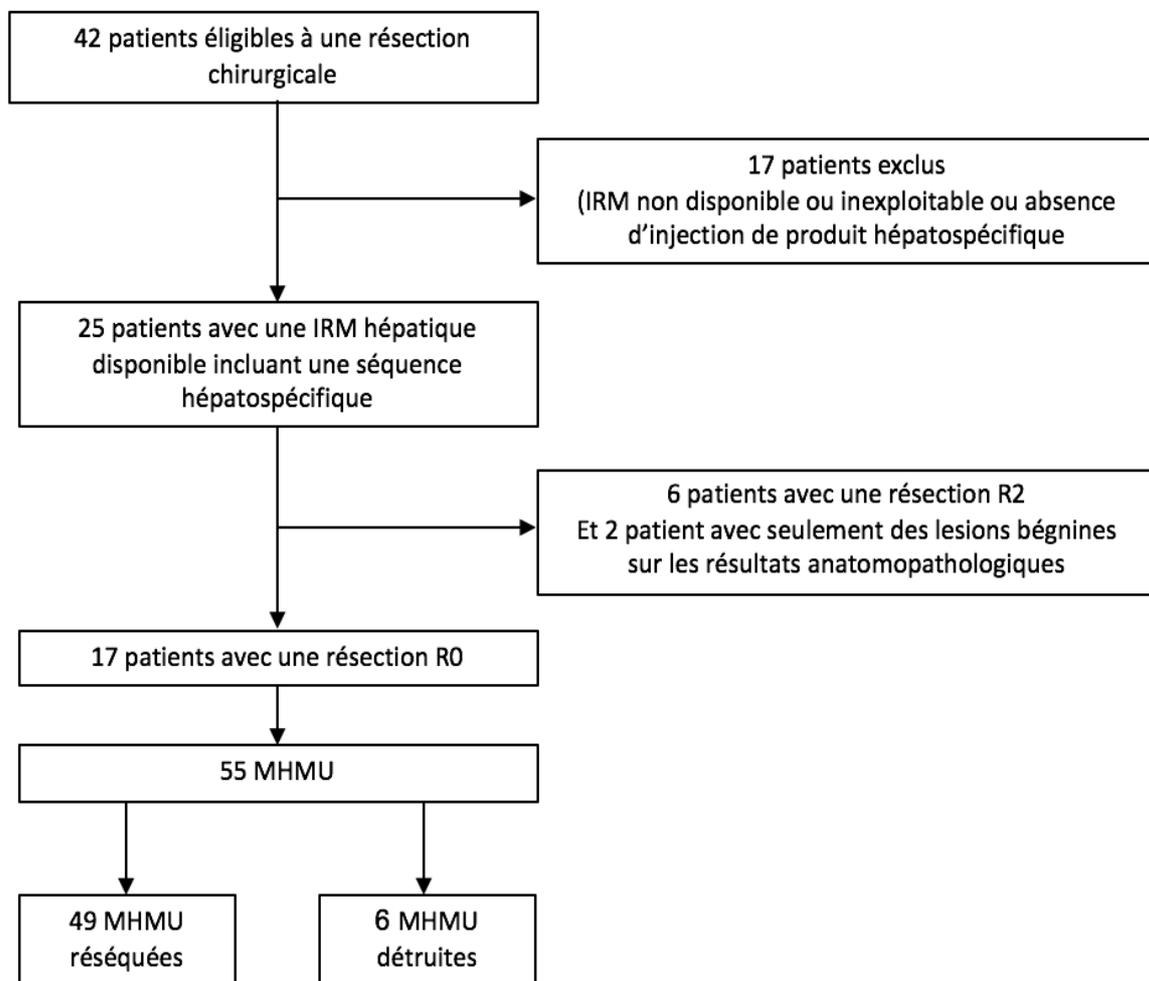


Figure 14 : Flow chart

2.2 Recueil des données initiales

Pour chaque patient, les données cliniques puis chirurgicales et anatomopathologiques de chaque lésion ont été recueillies à partir des dossiers médicaux électroniques des patients et renseignées dans un tableau lésion par lésion :

- données cliniques : âge, sexe, délai entre l'IRM et la chirurgie ;
- données chirurgicales : localisation : foie droit/foie gauche, segment selon la segmentation de Couinaud, sous capsulaire/intra-parenchymateux ;
- données anatomopathologiques : nombre, taille, pigmentation (achrome/pigmentée).

2.3 Protocole IRM

L'ensemble des examens ont été réalisés sur une IRM 1,5 T (Siemens Symphony, Erlangen, Allemagne). Les paramètres d'acquisition sont détaillés dans le **tableau 1**. Le protocole pour chaque patient était le suivant : dans un premier temps une imagerie « pré-contraste » comprenant les séquences morphologiques composées des séquences axiale 3D T1 Fat Sat, axiale T1 DIXON, axiale T2 TSE avec synchronisation respiratoire, et axiale pondérée en diffusion avec b 0, 50, et 800. Puis un deuxième temps « post-contraste », après injection de produit hépato-spécifique, des séquences axiale 3D T1 Fat Sat au temps artériel, portal puis à la phase d'équilibre. Le patient était ensuite sorti de la machine pour être repris à 120 minutes plus tard afin de réaliser les séquences axiale 3D T1 Fat Sat et axiale T1 DIXON au temps hépatobiliaire ainsi que la séquence pondérée en diffusion avec b 0, 50, et 1000. Le produit de contraste hépato-spécifique utilisé était le Multihance® (Gb-BOPTA), seul produit autorisé sur le marché en France. Une soustraction entre les séquences 3D T1 sans puis après injection étaient réalisées a posteriori si nécessaire pour améliorer l'évaluation de la prise de contraste des lésions notamment en cas de lésion spontanément hyper-intense par rapport au foie normal sur la séquence pondérée en T1.

Sequence	DIXON 3D T1-weighted imaging	FSE T2-weighted	EPI DW imaging	3D VIBE T1 FS Contrast-enhanced imaging	DIXON 3D T1-weighted imaging post Multihance
Fat saturated	No	Yes (Spair,spectral)	Yes (Spair,spectral)	Yes (Quick Fat Sat)	No
Respiratory compensation	Breath Hold	Triggered	Triggered	Breath Hold	Breath Hold
Acquisition time (min)	0.26	5	3	3	0.26
Repetition time (ms)	6.93	2430	2200	5.22	6.93
Echo time (ms)	2.39-4.77	73	68	2.49	2.39-4.77
Flip angle (degree)	10	150	90	10	10
Parallel imaging factor	2	2	2	2	2
Number of repetitions	1	1	1	1	1
Field of view (mm)	380 (82.5%)	400 (100%)	380 (82.5%)	380 (82.5%)	380 (82.5%)
Matrix	380x313	400x400	380x313	380x313	380x313
Section thickness (mm)	2.5	5	5	2.5	2.5
Intersection gap (mm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Voxel size	1.1*1.1*2.5	1.0*1.0*5.0	1.2*1.2*5.0	1.1*1.1*2.5	1.1*1.1*2.5
Others			b values = 0,50,800,100 s/mm ² Echo planar imaging factor = 112	Repeated 4 times: Pre-contrast Arterial phase: 20 s Portal phase: 70 s Delayed phase: 180 s	Hepato-specific time : 120 min

Tableau 1: Paramètres d'acquisition IRM (FSE: Fast spin echo, EPI: Echoplanar, SPAIR: spectral attenuated inversion recovery)

2.4 Recueil des données d'imagerie

L'ensemble des IRM ont été relues rétrospectivement et indépendamment par deux radiologues indépendants, un sénior avec plus de 20 ans d'expérience en imagerie digestive et du mélanome uvéal et un junior. Les examens ont été analysés sous forme de 5 sets lus indépendamment des uns des autres à plusieurs semaines d'intervalle. Le premier set correspondait au set « morphologique et dynamique » comprenant l'analyse des séquences T2, T1 sans puis après injection de produit de contraste au temps artériel, portal et d'équilibre. Le deuxième set comprenait le T2, le T1 et la diffusion à b 800. Le troisième set comprenait le T2, le T1 et la diffusion à b 1000. Le quatrième set correspondait à l'analyse du T2, du T1 et de la phase tardive hépatobiliaire. Le cinquième set nommé « set combiné » comprenait une analyse complète de l'ensemble des séquences. Pour chaque set, le lecteur

notait dans le tableau de recueil de données, les caractéristiques IRM de chacune des lésions identifiées. Chaque lésion était localisée selon la classification de Couinaud et sa taille était mesurée selon son plus grand diamètre.

Pour les critères d'interprétation, les lésions hépatiques étaient considérées comme des métastases typiques de mélanome uvéal selon les critères suivants : un signal T2 intermédiaire, un hypo-signal T1 ou un hyper-signal T1 spontané par rapport au parenchyme hépatique, une prise de contraste après injection au temps artériel ou portal, un hyper-signal sur la séquence de diffusion associé à une restriction sur la cartographie d'ADC et un hypo-signal sur la séquence à la phase hépatobiliaire.

Les kystes biliaires, les angiomes et les hyperplasies nodulaires focales étaient diagnostiqués selon leurs caractéristiques habituelles.

2.5 Le gold standard

Dans notre étude le gold standard était la combinaison des données de la chirurgie et de l'analyse anatomopathologique de chaque lésion. Toutes les interventions ont été réalisées par une chirurgienne qui avait plus de vingt ans d'expérience en chirurgie des MHMU. Pour chaque intervention, il était précisé dans le compte rendu opératoire des données peropératoires concernant l'inspection (présence ou non d'une miliaire capsulaire et son importance), la localisation des lésions et les résultats de l'échographie peropératoire. En ce qui concerne les données d'anatomopathologie, une première partie des données correspondait à une analyse macroscopique des lésions qui indiquait leur degré de pigmentation (photographies numériques), leur taille et leur localisation sous capsulaire ou intra-parenchymateuse (une métastase en contact avec la capsule était considérée comme sous capsulaire). Une deuxième partie correspondait à l'analyse microscopique qui spécifiait principalement le sous-type histologique des métastases.

Pour les quelques lésions traitées en peropératoire par radiofréquence, une analyse cytologique par cytoponction était réalisée avant le traitement permettant de confirmer la nature métastatique de ces lésions non réséquées. Finalement, pour chaque lésion, les données chirurgicales, anatomopathologiques et d'imagerie étaient reportées dans un tableau, puis comparées.

2.6 Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (version 17.0, IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA). Les résultats ont été présentés comme un écart type moyen (avec un intervalle) ou une médiane (avec un intervalle) pour l'ensemble des données quantitatives et sous forme de nombre de cas (avec un pourcentage) pour les variables catégorielles. Toutes les caractéristiques de chaque lésion (diamètre maximal, le signal IRM sur les séquences pondérées en T1 et T2, le signal sur les séquences de diffusion, la prise de contraste après injection de produit de contraste au temps artériel, portal et d'équilibre et le signal sur la séquence hépatobiliaire) entre les lésions achromes et les lésions pigmentées ont été comparées en utilisant un test de Pearson's Chi-squared pour les variables binaires et non apparentées.

La sensibilité était définie comme le nombre de métastases hépatiques correctement détectées en IRM divisé par le nombre de métastases diagnostiquées par le gold standard. Les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont également été calculés. Les différences de sensibilité de détection entre les 5 sets d'images à propos du diamètre des métastases (\leq / $>$ 5 mm), et de la localisation des lésions (foie droit ou gauche, sous capsulaire ou intra-parenchymateux) étaient également analysées en utilisant un test de Pearson's Chi-squared pour les variables binaires et non apparentées. Enfin pour comparer la sensibilité des 5 sets nous avons utilisés un test de McNemar's pour les variables binaires et apparentées.

La corrélation inter-observateur pour la détection de ces métastases a été évaluée par des coefficients kappa : 0,00-0,20 signifiait un accord faible ; 0,21-0,40 un accord juste ; 0,41-0,60 un accord modéré ; 0,61-0,80 un accord majeur ; et 0,81-1,00 un accord excellent. Les tests étaient toujours à double face, avec un niveau de signification fixé avec $p < 0,05$.

2.7 Recalage et soustraction de la phase hépatobiliaire

Dans l'hypothèse d'améliorer les résultats de la phase hépatobiliaire dans la détection des métastases, nous avons testé le potentiel de la soustraction des images acquises sans injection lors de la première partie de l'examen avec les images de la phase hépatobiliaire acquises lors de la deuxième partie de l'examen. Ce processus de soustraction est particulièrement difficile à résoudre car il comporte deux séquences d'images alors que le patient sort puis est replacé dans la machine pour réaliser la phase tardive hépatobiliaire.

Il existe donc un très haut risque de distorsion et d'incohérence spatiale entre les deux séries d'images. Ces soustractions ont été réalisées grâce au protocole HECAM en cours de développement par la société Intrasense®. La soustraction avec recalage est réalisée en deux étapes : tout d'abord, on recalcule les 2 séries entre elles (la phase hépatobiliaire et la séquence axiale T1 Fat Sat avant injection), c'est-à-dire qu'on cherche pour chaque point d'un volume, la position qui correspond dans l'autre image. On utilise ensuite ces correspondances pour faire la soustraction. Il s'agit d'un processus de recalage d'image dit « non-rigide » qui permet en théorie de compenser les mouvements internes et externes des patients.

Chapitre 3 : Résultats de l'étude

3.1 Population de l'étude

Les 17 patients inclus dans l'étude avaient une moyenne d'âge de 62 ans (27-77). Il s'agissait de 9 hommes (53%) d'âge moyen de 63 ans et de 8 femmes (43%) d'âge moyen de 54 ans. Aucun patient n'a reçu dans cette étude de traitement néo-adjuvant avant la chirurgie. Le délai moyen entre la réalisation de l'IRM préopératoire et la chirurgie était de 13 ± 16 jours.

3.2 Données chirurgicales et anatomopathologiques des lésions

Au total, 55 MHMU ont été identifiées par la chirurgie et l'analyse anatomopathologique avec un diamètre moyen de 10 ± 10 mm (1-65mm). 49 (89%) métastases ont été réséquées et 6 (11%) ont été traitées par radiofréquence en peropératoire. Le nombre moyen de métastases par patient était de $3,24 \pm 3,63$ (0-15). Deux patients n'avaient pas de métastase de mélanome uvéal à l'analyse anatomopathologique. Il s'agissait pour un patient d'un hémangiome et pour le deuxième d'un adénome.

L'analyse de la taille des lésions pouvait dépendre des données anatomopathologiques ou d'imagerie (pour les lésions traitées par radiofréquence) et les résultats étaient les suivants : 15 lésions de moins de 5 mm (27%), 20 lésions entre 5 et 10 mm (36%), 19 lésions de plus de 10 mm (35%). Pour une lésion (2%) ayant bénéficiée d'un traitement par radiofréquence les données concernant la taille étaient manquantes.

En ce qui concerne leur localisation, 36 métastases (66%) étaient localisées sur le foie droit et 19 (34%) sur le foie gauche. 34 lésions (62%) étaient intra-parenchymateuses et 21 (38%) étaient sous capsulaires.

Le statut pigmentaire était connu pour 49 de nos lésions (89%) compte tenu des lésions traitées par radiofréquence avec 16 (33%) lésions achromiques et 33 (67%) lésions pigmentées (complètement ou partiellement).

3.3 Caractéristiques en IRM des métastases hépatiques de mélanome uvéal

Sur les 55 métastases hépatiques confirmées par l'analyse anatomopathologique, 48 d'entre elles soit 87% ont été vues par au moins un des deux lecteurs. L'ensemble de leurs caractéristiques IRM est décrit dans le **tableau 2**. Pour ces 48 lésions identifiées en IRM, le statut pigmentaire était connu pour 43 lésions et on trouvait que 13 (soit 30%) lésions étaient des lésions achromes et que 30 (soit 70%) étaient des lésions pigmentées. De façon statistiquement significative ($p=0,024$) on retrouvait plus de lésions pigmentées que de lésions achromes en hyper-signal T1 spontané (47% vs 8%). Les lésions pigmentées étaient significativement ($p=0,010$) plus hyper-vasculaires au temps artériel de l'acquisition dynamique que les lésions achromes (63% vs 27%). De même, à la phase hépatobiliaire nos résultats montraient significativement ($p=0,036$) plus de lésions achromes en hypo-signal que de lésions pigmentées (62% vs 23%). Nous avons aussi constaté qu'à la phase hépatobiliaire les lésions pigmentées étaient plus souvent non visibles (40%). Il n'y avait pas de différence significative de signal entre les métastases pigmentées et achromes sur les séquences T2 et les séquences de diffusion.

	MHMU détectées en IRM (n=48)	MHMU pigmentées (n=30)	MHMU achromes (n=13)	Valeur de p
Séquence T1				0,024
Hypointense	14 (29)	6 (20)	7 (54)	
Hyperintense	17 (35,5)	14 (47)	1 (8)	
Non vue	17 (35,5)	10 (33)	5 (38)	
Séquence T2				0,623
Hypointense	1 (2)	1 (3)	0 (0)	
Hyperintense	33 (60)	21 (70)	8 (62)	
Non vue	14 (29)	8 (27)	5 (38)	
Séquence dynamique				0,010
PA	24 (50)	19 (63)	2 (16)	
PP	11 (23)	4 (14)	6 (46)	
PT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Non vue	13 (27)	7 (23)	5 (38)	
DWI b800				0,259
Hypointense	1 (2)	1 (3)	0 (0)	
Hyperintense	36 (75)	24 (80)	8 (62)	
Non vue	11 (23)	5 (17)	5 (38)	
DWI b1000				0,542
Hypointense	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hyperintense	45 (94)	27 (90)	13 (100)	
Non vue	3 (6)	3 (10)	0 (0)	
Phase hépatobiliaire				0,036
Hypointense	7 (15)	6 (20)	0 (0)	
Hyperintense	18 (37,5)	7 (23)	8 (62)	
Couronne hypointense	5 (10)	5 (17)	0 (0)	
Non vue	18 (37,5)	12 (40)	5 (38)	

Nb de cas (pourcentage)

Tableau 2 : Caractéristiques IRM des MHMU détectées

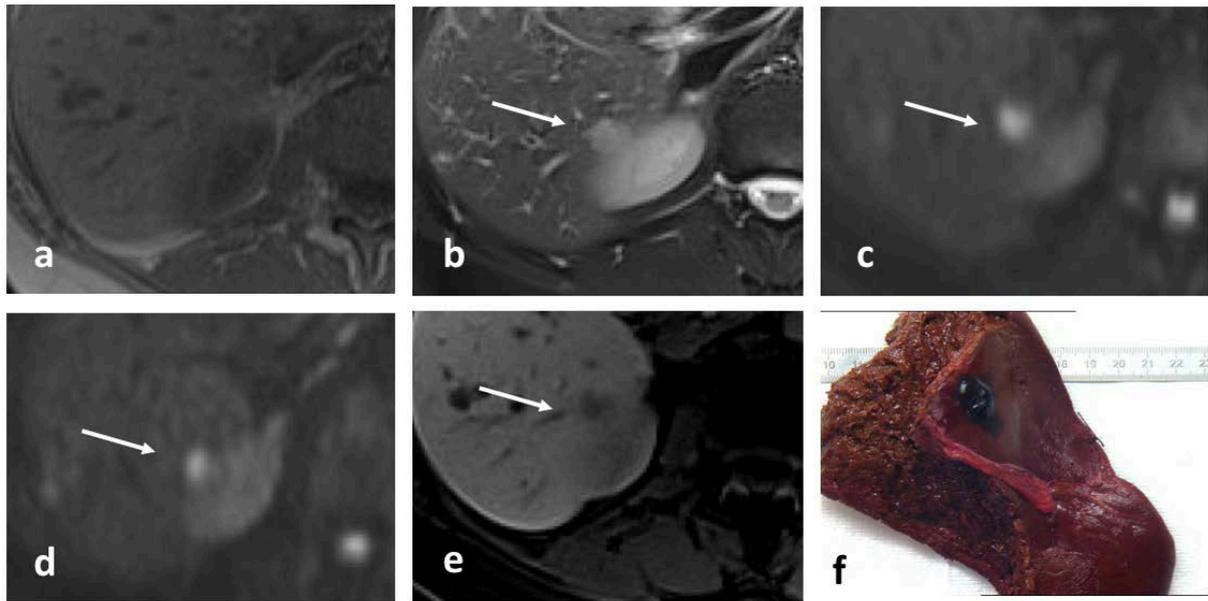


Figure 15 : MHMU de 16 mm sous capsulaire pigmentée (f), non vue sur le T1 Dixon (a), en hyper signal T2 (b), hyper-signal diffusion à b 800(c), hyper-signal diffusion à b 1000 (d), hypo-signal sur séquence hépatobiliaire (e)

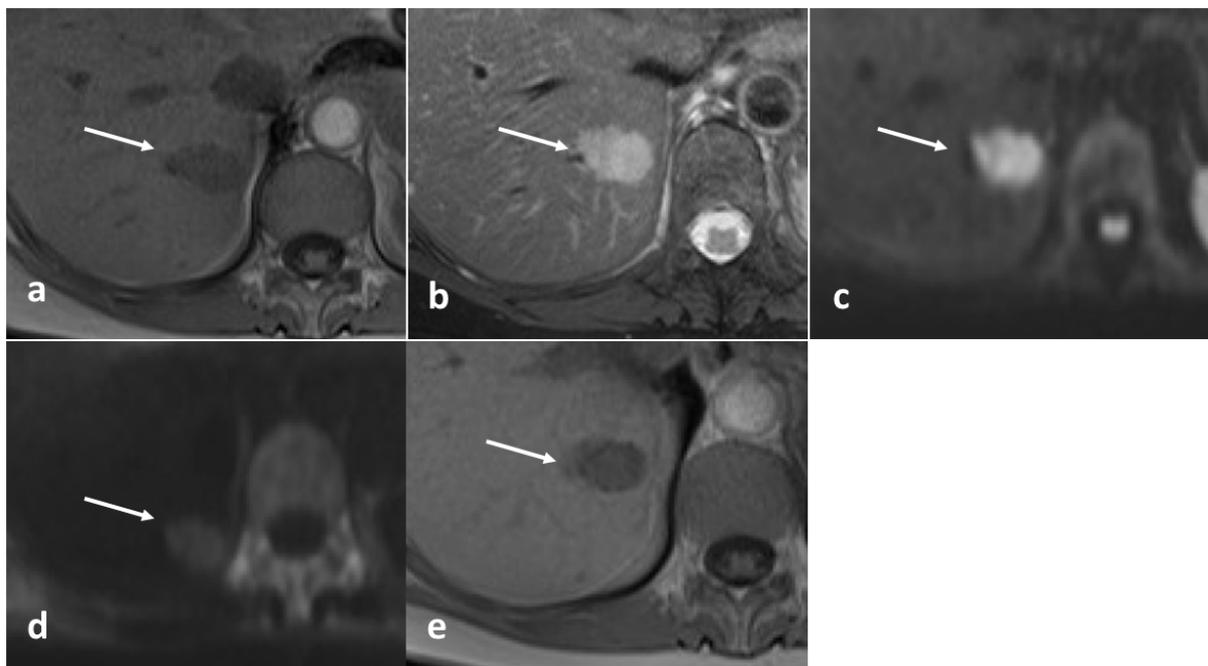


Figure 16 : MHMU de 30 mm sous capsulaire achrome, en hypo-signal T1 Dixon (a), en hyper-signal T2 (b), hyper-signal diffusion à b800 (c), hyper-signal diffusion à b1000 (d), hypo-signal sur séquence hépatobiliaire (e)

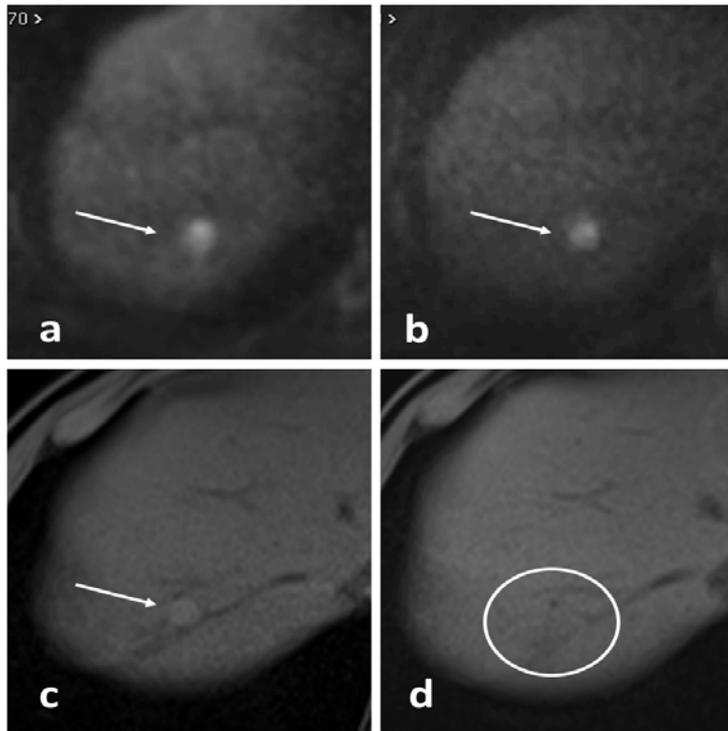


Figure 17 : MHMU de 8 mm intra-parenchymateuse pigmentée, en hyper-signal diffusion à b 800 (a), hyper-signal diffusion à b 1000 (b), iso-signal T1 (c), non visible sur la séquence hépatobiliaire (d)

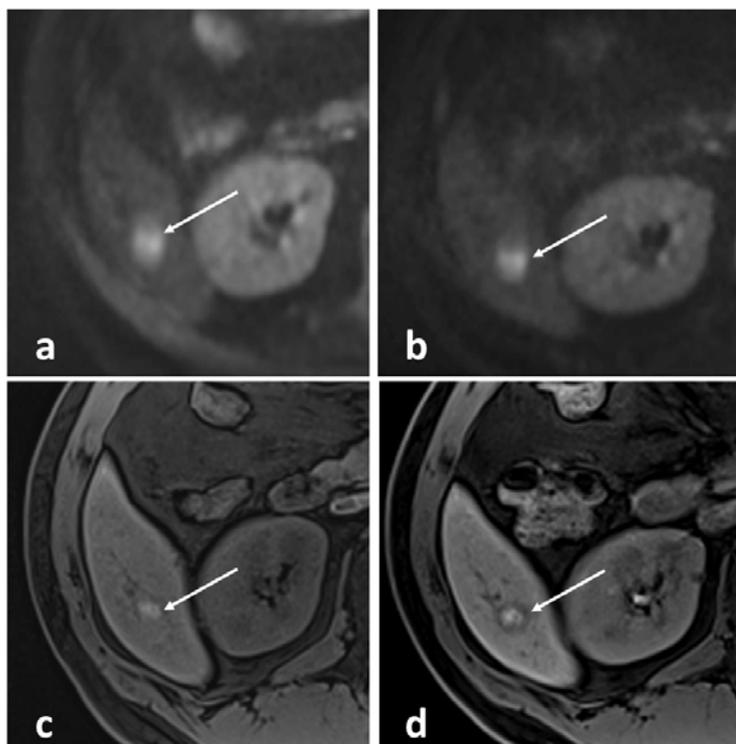


Figure 18 : MHMU intra-parenchymateuse de 16 mm pigmentée, en hyper-signal diffusion à b800 (a), hyper-signal diffusion à b1000 (b), hyper-signal T1 (c), hyper-signal à la phase hépatobiliaire (d)

3.4 Sensibilité des différents sets d'IRM par lecteur

Nous avons dans un premier temps évalué la sensibilité de détection de chaque lésion, set par set, et lecteur par lecteur. Les données étaient manquantes pour une lésion dont on n'avait pas la taille et qui correspondait à une lésion traitée par radiofréquence. Chaque résultat était donné avec son intervalle de confiance à 95%.

- pour le lecteur 1 (**tableau 3**) : les sets 3 et 5 étaient les plus sensibles avec 42 (76%) et 46 (84%) des lésions vues. Le set 5 était le plus sensible pour la détection des lésions de moins de 5 mm (10 ; 67%). Il n'y avait pas de différence significative pour la sensibilité de détection des lésions en fonction de leur localisation entre foie droit et foie gauche, ni pour leur localisation intra-parenchymateuse versus sous capsulaire.

- pour le lecteur 2 (**tableau 4**) : les sets 3 et 5 étaient les plus sensibles avec 44 (80%) et 48 (87%) des lésions vues. Le set 5 était le plus sensible pour la détection des lésions de moins de 5 mm (11 ; 73%). Il n'y avait pas de différence significative pour la sensibilité de détection des lésions en fonction de leur localisation entre foie droit et foie gauche, ni pour leur localisation intra-parenchymateuse versus sous capsulaire.

Pour les deux lecteurs, le set 4 qui comprenait la phase hépatobiliaire était le moins sensible avec une sensibilité identique de 55% [41–68].

	NB total de MHMU	Lecteur 1				
		SET 1	SET 2	SET 3	SET 4	SET 5
Toutes les MHMU	55	34 (62% [49–75])	36 (65% [53–78])	42 (76% [65–88])	30 (55% [41–68])	46 (84% [74–93])
Diamètres des MHMU*						
≤ 5mm	15	5 (33% [9–57])	5 (33% [9–57])	7 (47% [21–72])	2 (13% [0–31])	10 (67% [43–91])
> 5mm	39	29 (74% [61–88])	31 (79% [67–92])	35 (90% [80–99])	28 (72% [58–86])	36 (92% [84–100])
Localisation 1						
Foie droit	36	24 (67% [51–82])	25 (69% [54–84])	28 (78% [64–91])	21 (58% [42–74])	31 (86% [75–97])
Foie gauche	19	10 (53% [30–75])	11 (58% [36–80])	14 (74% [54–93])	9 (47% [25–70])	15 (79% [61–97])
Localisation 2						
Sous capsulaire	21	15 (71% [52–91])	13 (62% [41–83])	14 (67% [47–87])	13 (62% [41–83])	17 (81% [75–97])
Intra-parenchymateuse	34	19 (56% [39–73])	23 (68% [52–83])	28 (82% [70–95])	17 (50% [33–67])	29 (85% [73–97])

Données présentées par nb de MHMU détectées (sensibilité (Intervalle de confiance à 95%))

*Diamètre non connu pour une lésion

Tableau 3 : Sensibilité de détection des MHMU pour le lecteur 1

	NB total de MHMU	Lecteur 2				
		SET 1	SET 2	SET 3	SET 4	SET 5
Toutes les MHMU	55	35 (64% [51-76])	37 (67% [55-80])	44 (80% [69-91])	30 (55% [41-68])	48 (87% [78-96])
Diamètres des MHMU*						
≤ 5mm	15	5 (33% [9-57])	6 (40% [15-65])	9 (60% [35-85])	2 (13% [0-31])	11 (73% [51-96])
> 5mm	39	30 (77% [64-90])	31 (79% [67-92])	35 (90% [80-99])	28 (72% [58-86])	37 (95% [88-100])
Localisation 1						
Foie droit	36	24 (67% [51-82])	26 (72% [58-87])	29 (81% [68-93])	21 (58% [42-74])	33 (92% [83-100])
Foie gauche	19	11 (58% [36-80])	11 (58% [36-80])	15 (79% [61-97])	9 (47% [25-70])	15 (79% [61-97])
Localisation 2						
Sous capsulaire	21	16 (76% [58-94])	14 (67% [47-87])	16 (76% [58-94])	13 (62% [41-83])	18 (86% [71-100])
Intra- parenchymateuse	34	19 (56% [39-73])	23 (68% [52-83])	28 (82% [70-95])	17 (50% [33-67])	30 (88% [77-99])

Données présentées par nb de MHMU détectées (sensibilité (Intervalle de confiance à 95%))
*Diamètre non connu pour une lésion

Tableau 4 : Sensibilité de détection des MHMU pour le lecteur 2

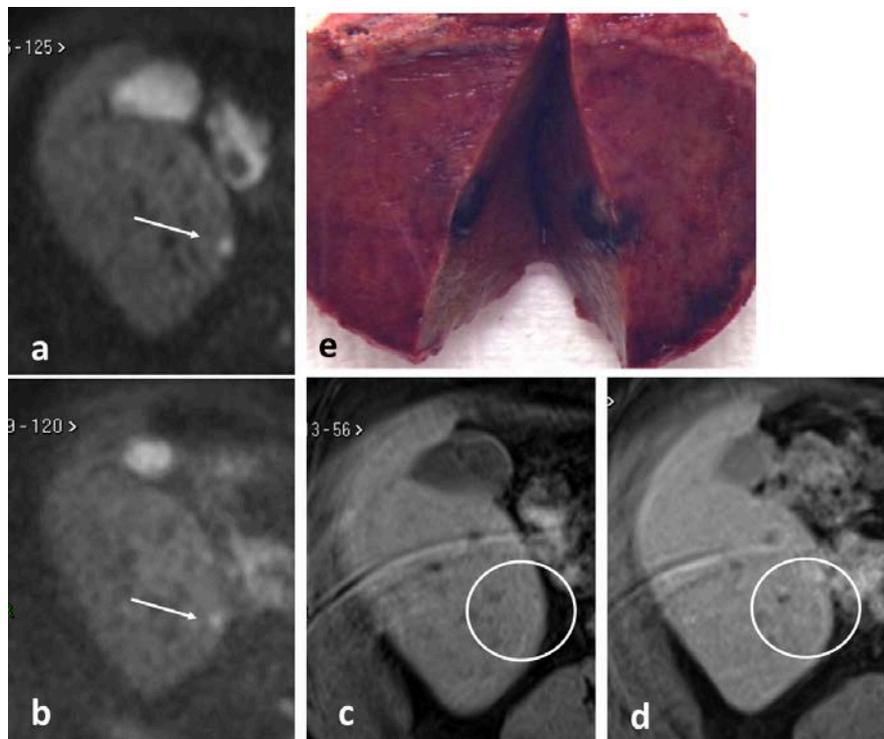


Figure 18 : MHMU sous capsulaire pigmentée de 8mm (e), en hyper-signal diffusion à b800 (a), hyper-signal diffusion à b1000 (b), en iso-signal T1 (c), non visible sur la séquence hépatobiliaire (d)

3.5 Sensibilités des différents sets d'IRM corrélées à la taille et la localisation

Nous avons utilisé un Fischer exact test pour corrélérer la sensibilité de détection des deux lecteurs à propos de la taille et de la localisation des lésions. Nous avons retrouvé (**tableau 5**) que pour les 5 sets d'images et les deux lecteurs, la sensibilité de détection des lésions hépatiques inférieures à 5 mm était plus faible que la sensibilité de détection des lésions de plus de 5 mm ($p < 0,044$).

La sensibilité de détection quel que soit le set, n'était cependant pas différente en ce qui concerne la localisation des lésions entre le foie droit et gauche ($p > 0,219$) ou la localisation de ces lésions sous capsulaires ou intra-parenchymateuses ($p > 0,158$).

Valeurs de p	\leq vs $>$ 5 mm		FD vs FG		SC vs IP	
	L1	L2	L1	L2	L1	L2
Set 1	0.01	0.004	0.308	0.520	0.249	0.158
Set 2	0.003	0.005	0.392	0.282	0.663	0.940
Set 3	0.002	0.02	0.749	1	0.183	0.731
Set 4	<0.0001	<0.0001	0.437	0.437	0.389	0.389
Set 5	0.03	0.044	0.703	0.219	0.719	1

Tableau 5 : Sensibilité de détection pour chaque set et chaque lecteur accordée à la taille et la localisation

3.6 Analyse comparative des 5 sets d'IRM

Nous avons ensuite comparé nos 5 sets d'images entre eux à l'aide d'un test de McNemar (**tableau 6**). Pour les deux lecteurs, le set 5 dit « set combiné » avait une sensibilité supérieure à tous les autres sets, à l'exception du set 3 qui comprenait la séquence pondérée en diffusion avec b 1000 ($p=0,125$ pour le lecteur 1 et $p=0,125$ pour le lecteur 2). Le set 3 avait tendance à être plus performant que les autres sets partiels cependant la différence n'était significative qu'avec le set 4 (T1/T2/ séquence hépatobiliaire) pour les deux lecteurs avec $p=0,002$ pour le lecteur 1 et $p=0,001$ pour le lecteur 2 et avec le set 1 (T1/T2/ séquences T1 dynamiques) et le set 2 (T1/T2/diffusion avec b 800) pour le lecteur 2 uniquement avec respectivement $p=0,035$ et $p=0,039$. Le set comportant l'analyse de la phase hépatobiliaire (set 4) n'était significativement pas plus sensible que le set 1 (T1/T2/séquences T1 dynamiques) avec $p=0,289$ pour le lecteur 1 et $p=0,125$ pour le lecteur 2, ainsi qu'avec tous les autres sets.

Valeurs de p L1/L2	Set 1 T1/T2/IV+	Set 2 T1/T2/b800	Set 3 T1/T2/b1000	Set 4 T1/T2/PHB
Set 1	//	//	//	//
Set 2	0.687/0.727	//	//	//
Set 3	0.077/0.035	0.109/0.039	//	//
Set 4	0.289/0.125	0.109/0.065	0.002/0.001	//
Set 5	<0.0001/<0.0001	0.002/0.001	0.125/0.125	<0.0001/<0.0001

Tableau 6 : Analyse comparative des 5 sets deux à deux (Test de McNemar)

3.7 Corrélation inter-observateur

Le coefficient Cohen Kappa de corrélation inter-observateur a été calculé pour chaque set (**tableau 7**). Pour le set 1 le coefficient kappa était de 0,961, correspondant à un accord excellent entre les deux lecteurs ($p < 0,0001$). De même pour le set 2 (diffusion à b 800), le coefficient de corrélation était excellent à 0,959 ($p < 0,0001$). Pour le set 3 (diffusion à b 1000) on retrouvait un coefficient kappa entre les deux lecteurs fort à 0,787 avec $p < 0,0001$. Pour le set 4 (hépatobiliaire), le coefficient kappa était également excellent à 0,864 ($p < 0,0001$). Pour finir il en était de même pour le set 5 (combiné) qui présentait un coefficient de corrélation excellent à 0,855 ($p < 0,0001$).

	Coefficient Kappa	Valeur de p
Set 1	0.96	<0.0001
Set 2	0.95	<0.0001
Set 3	0.78	<0.0001
Set 4	0.86	<0.0001
Set 5	0.85	<0.0001

Tableau 7 : Corrélation inter-observateur par set

3.8 Résultats de la soustraction de la phase hépatobiliaire

Ces résultats exploratoires ne concernaient que l'analyse des 16 lésions que l'on ne détectait pas sur le set 4 comprenant la phase hépatobiliaire. Ces lésions étaient donc en iso-signal par rapport au foie normal à cette phase. Deux lésions sur 16 (12,5%) étaient finalement détectées a posteriori sur la séquence hépatobiliaire « soustraite ». Il s'agissait de deux lésions centrimétriques et intra-parenchymateuses, une lésion pigmentée et une lésion achrome.

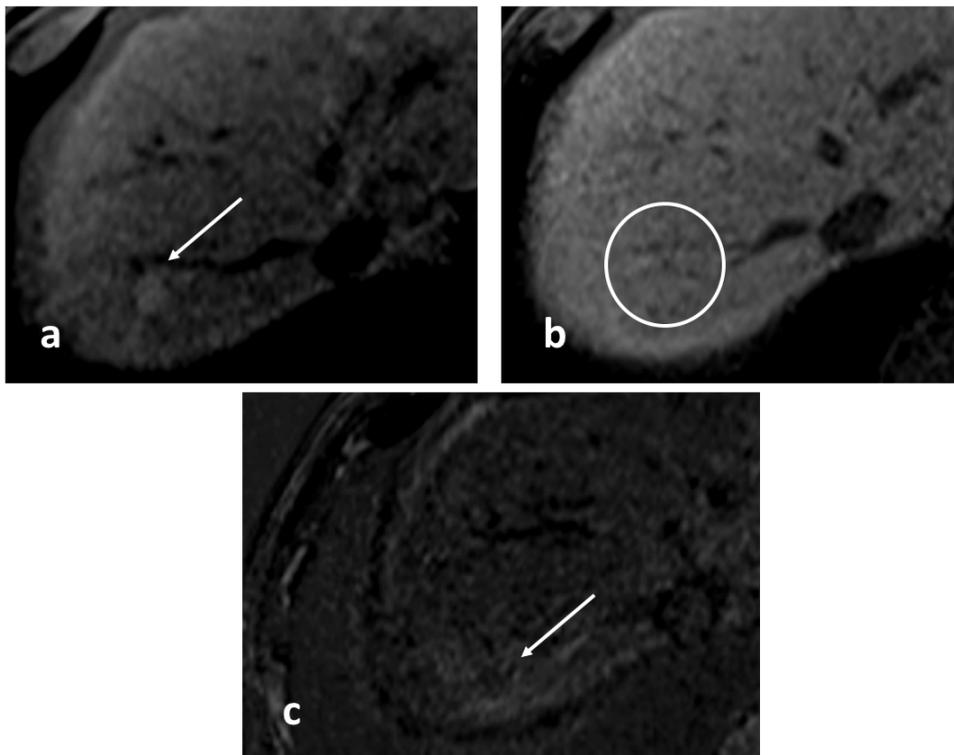


Figure 16 : MHMU de 10 mm pigmentée intra-parenchymateuse, en hyper signal T1 (a), non visible à la phase hépatobiliaire (b), en hypo signal sur la séquence de soustraction (c)

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

Cette étude rétrospective a été réalisée dans le but d'améliorer la sensibilité de détection par IRM des MHMU en utilisant un agent de contraste hépato-spécifique et une acquisition tardive à la phase hépatobiliaire. Cependant, de façon inattendue, l'apport de cette séquence n'a pas montré dans notre étude de résultats statistiquement significatifs pour nos 17 patients et la détection des 55 lésions métastatiques histologiquement prouvées. Ces résultats sont en contradiction avec les données actuellement publiées qui concernent principalement les métastases hépatiques de cancer colorectal (12)(83)(91) et de tumeur neuroendocrine (69). Ces précédentes études montraient notamment la supériorité de la phase hépatobiliaire dans la détection des lésions secondaires par rapport au scanner ainsi qu'aux séquences d'IRM conventionnelles morphologiques et dynamiques ainsi qu'aux séquences de diffusion.

Si dans notre étude la sensibilité de détection des MHMU à la phase hépatobiliaire était moins bonne (55% pour les deux lecteurs) que celle obtenue par les séquences morphologiques et dynamiques habituelles (de 62 à 64%) la sensibilité globale de détection des MHMU de notre étude était nettement meilleure (84-87%) que celle de notre étude précédente qui était de 67 à 69% (11). Cette sensibilité de détection était presque équivalente entre les deux lecteurs d'expérience très différente avec une corrélation inter-observateur allant de substantiel à excellent. Le meilleur résultat obtenu par le set « combiné » met en évidence que la combinaison de l'ensemble des séquences permet d'obtenir des résultats tendant à se rapprocher de ceux obtenus dans la détection des métastases de cancer colorectal. En effet aujourd'hui pour la détection des lésions secondaires principalement dans le cancer colorectal, de nombreuses études ont montré que la combinaison des séquences de diffusion et de la phase hépatobiliaire permettait d'améliorer significativement la détection des lésions (12)(92)(94)(95). La récente méta-analyse de Vilgrain et al (13) montre que la sensibilité de détection de ces lésions par une séquence de diffusion, par la séquence hépatobiliaire après injection de produit de contraste hépato-spécifique ou par la combinaison de ces deux séquences était respectivement de 87,1%, 90,6% et 95,5%.

Cependant nous pensons que le set « combiné » de notre étude est le plus performant car il contient le set 3 (T1/T2/b 1000) dont la sensibilité était de 76% et 80% pour le lecteur 1 et 2. Dans l'analyse comparative des 5 sets de lecture deux à deux, le set 5 « combiné » est de façon significative supérieur à tous les autres sets sauf au set 3. De plus, pour les deux lecteurs, ce set 3 est supérieur au set 4 comprenant la phase hépatobiliaire. Le set 3 comprenant la séquence de diffusion à b 1000 est également de façon significative plus performant que le set 1 (morphologique / dynamique) et le set 2 contenant la séquence de diffusion à b 800 pour le lecteur 2. Le set 3 permet presque de doubler la sensibilité de détection des lésions de moins de 5 mm pour le lecteur 2 par rapport au set comportant les séquences habituelles (60% versus 33% pour le set 3 versus le set 1). La sensibilité de détection dans notre étude avec une séquence pondérée en diffusion avec un facteur b 1000 est supérieure à la sensibilité de notre étude précédente qui n'avait pas montré d'apport statistiquement significatif de la séquence pondérée en diffusion avec un facteur b 600 (11). Nos résultats obtenus avec une valeur de b 800 sont similaires à ceux de la précédente étude (11). Nous pensons donc que, même si les contraintes techniques sont plus importantes pour obtenir des images de qualité, que l'utilisation d'un b élevé à 1000 améliore la sensibilité de détection des MHMU. Ces résultats sont en accord avec d'autres études (13)(72)(77)(98).

La mélanine est un agent paramagnétique responsable d'un raccourcissement du T1 et du T2 (99). Il avait été évoqué dans notre étude précédente (11), que cet agent paramagnétique contenu dans les lésions, pourrait être à l'origine d'une moins bonne détection sur les séquences pondérées en T2 et donc sur les séquences pondérée en diffusion (qui est une séquence pondérée en T2 en raison d'un effet «black-out» (14)). Contrairement à l'effet « T2-shine-through » (100), l'effet « black-out » pourrait affaiblir le signal des lésions pigmentées sur la séquence pondérée en diffusion et donc minimiser le potentiel de cette séquence importante dans la détection des métastases. Dans notre étude précédente, la contre-performance de la séquence pondérée en diffusion avec un facteur b 600 n'avait cependant pas pu être expliquée par la pigmentation des lésions métastatiques (11). Notre nouvelle étude confirme ce résultat. En effet notre étude ne montre pas de différence significative de signal entre les lésions pigmentées et achromes sur la séquence pondérée en T2 et les séquences pondérées en diffusion avec un facteur b 800 et b 1000. Ces résultats se rapprochent de ceux de l'ancienne étude de Ferris et al. qui à l'époque

n'avait montré aucune relation entre la quantité de mélanine des tumeurs uvéales primitives et l'intensité du signal T2 (99).

Cependant le rôle de la pigmentation des lésions sur les séquences pondérées en T1 et son retentissement sur la phase hépatobiliaire est manifeste dans notre étude. Le nombre de lésions pigmentées représente plus de deux tiers de l'ensemble de nos lésions et est similaire à l'étude de Wagner (82%) (11). Nos résultats sont également en accord avec une publication récente (101) qui étudie notamment les relations entre la pigmentation et leur signal IRM en T1. La comparaison entre les métastases hépatiques de mélanome uvéal et celles du mélanome cutané montre que seulement 25 % des MHMU sont des lésions achromes avec un hypo signal T1 alors que 70% des métastases hépatiques du mélanome cutané sont achromes. Dans cette étude il existe une forte corrélation entre le score de pigmentation des lésions métastatiques et la mesure quantitative en IRM du signal sur une séquence pondérée en T1 des métastases par rapport au foie normal ($p < 0,0001$). Dans notre étude, nous avons de manière significative plus de lésions pigmentées en hyper-signal T1 spontané (47%) que de lésions achromiques (8%) ($p = 0,024$). La détection à la phase hépatobiliaire était logiquement bien meilleure pour les lésions achromes (62%) que pour les lésions pigmentées (23%) ($p = 0,036$).

Dans cette pathologie particulière, le problème de détection ne se pose pas pour les lésions qui sont franchement en hyper-signal T1 spontané et dont l'hyper-signal persiste sur la phase hépatobiliaire, mais dans ce cas cette phase n'a pas de valeur ajoutée par rapport aux séquences habituelles. Le problème se pose en revanche pour les lésions non vues sur la séquence T1 qui sont donc des lésions en iso-signal T1 par rapport au foie normal, et qui restent non visibles à la phase hépatobiliaire. Le principe des agents de contraste intracellulaires dans la détection des lésions hépatiques secondaires est qu'en augmentant le niveau d'intensité du parenchyme hépatique, ils majorent le contraste entre les lésions et le parenchyme, et en conséquence améliorent la sensibilité de détection des lésions hépatiques. Cependant dans notre cas, la différence de contraste entre le parenchyme rehaussé et les lésions probablement initialement discrètement en hyper-signal T1 reste trop peu marquée pour que l'on arrive à bien les détecter.

Cette difficulté ressemble à celle que l'on rencontre lorsque l'on veut évaluer le caractère vasculaire d'une lésion présentant un hyper-signal T1 spontané mais pour lequel il est possible de faire en routine sur tous les logiciels des constructeurs des séquences de soustraction sur les séquences dynamiques (artériel, portal, temps d'équilibre)(102). Nous avons donc pensé qu'un même principe de soustraction appliqué à la phase hépatobiliaire nous permettrait de détecter certaines lésions non visibles et ainsi améliorer la sensibilité de détection de cette phase. Un protocole de post-traitement n'existant pas à l'heure actuelle pour l'analyse des images de la phase hépatobiliaire réalisée 120 minutes après le premier temps d'examen comportant la séquence sans injection, nous avons travaillé avec l'aide de la société Intrasure® qui développe actuellement un logiciel dédié appelé Hecam. Malheureusement nos premiers résultats ont été très peu performants et la plupart des lésions non vues à la phase hépatobiliaire sont restées non visibles. La principale limite que nous avons constatée était la mauvaise qualité des images obtenues avec notamment la présence d'artéfacts dans les régions sous capsulaires du foie. Ces artéfacts sont particulièrement gênants car la localisation sous capsulaire des métastases est fréquente dans cette pathologie (38% des lésions dans notre série). L'utilisation d'un autre produit de contraste comme le Primovist® qui permet d'acquérir la phase hépato-spécifique à 20 minutes après injection permettrait probablement de réaliser des soustractions d'images de bien meilleure qualité en s'affranchissant de la réalisation de l'examen en deux temps.

Alors que plusieurs études ont également montré l'apport de la phase hépatobiliaire et de la combinaison de la phase hépatobiliaire aux séquences de diffusion (82)(84)(92)(93) pour la détection des petites lésions secondaires de moins d'un centimètre notamment dans le cancer colorectal, la deuxième cause d'échec de détection dans notre étude retenue après la pigmentation est la taille des MHMU. Dans notre étude 63 % des lésions sont infra-centrimétriques dont 29% d'entre elles mesurent moins de 5 mm. Ces proportions sont à l'origine de la différence importante entre la sensibilité de détection qui varie selon le lecteur de 67% à 73% pour les lésions de moins de 5mm alors qu'elles sont de 92% et 95 % pour les lésions égales ou supérieures à 5mm, avec pour chaque lecteur et pour chaque set de lecture une différence statistiquement significative ($p < 0,044$). En effet dans les publications internationales, les lésions considérées comme de petite taille sont généralement les lésions de moins de 1 cm mais dans le cas du mélanome uvéal il s'agit d'un

grand nombre de lésions de moins de 5 mm, avec notamment l'aspect de miliaire très souvent non visualisé en imagerie et découvert lors du temps opératoire. D'autres études avant nous avaient mis en évidence les limites de détection des lésions de petites tailles (70)(75).

Contrairement à l'étude précédente sur l'apport de la diffusion à b 600 (11), nous n'avons pas retrouvé dans cette nouvelle étude de différence significative ($p > 0,158$) en ce qui concerne la détection des lésions en fonction de leur localisation intra-parenchymateuse versus sous capsulaire. La diminution de la sensibilité de détection dans la zone sous capsulaire pourrait s'expliquer par la présence d'un plus grand nombre d'artefacts de mouvement et de susceptibilité magnétique (81). La différence de pourcentage de lésions sous capsulaires, 38% dans notre étude récente contre 50% dans notre précédente étude explique possiblement cette différence de résultats (9)(11).

Notre étude a un certain nombre de limites. Il s'agit d'une analyse prospective des données cliniques, chirurgicales et anatomopathologiques de chaque patient dans le cadre du protocole chirurgical ct DNA R0 mais l'analyse des données d'imagerie a été rétrospective et le protocole d'imagerie pour l'exploration préopératoire n'a pas été établi dans le cadre de cette étude ce qui nous a fait perdre un grand nombre de patients opérés (absence d'utilisation de produit de contraste hépato-spécifique). De plus, les patients de notre étude sont sélectionnés car ils correspondent aux patients ayant eu une résection chirurgicale complète R0. Notre étude est mono-centrique avec un radiologue particulièrement entraîné dans la détection de ces métastases. Ceci pourrait être à l'origine d'une surestimation dans la détection des lésions. Notre étude concernait un petit nombre de patients mais le nombre de lésions étudiées étaient de 55. Enfin, notre étude ne comporte pas d'analyse de spécificité diagnostique mais ce n'était pas le but principal de l'étude qui était principalement axé sur la sensibilité de détection.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude a montré que la phase hépatobiliaire seule après injection de Multihance® n'augmente pas la sensibilité de détection des MHMU. Les principales causes d'échec retenues sont la taille et la pigmentation des lésions. Cependant, grâce à la lecture combinée de l'ensemble des séquences, la sensibilité de détection des lésions métastatiques était de 87% et la séquence pondérée en diffusion avec un facteur b à 1000 était particulièrement performante. Le dépistage et le staging préopératoire précis des MHMU restent des étapes cruciales dans la prise en charge des patients pour lesquels on peut, dans certains cas, proposer une résection chirurgicale complète des lésions ce qui améliore leur survie par rapport aux traitements médicaux actuels. C'est pourquoi nous proposons maintenant pour les patients présentant un risque élevé (clinique ou génomique) de survenue de métastases hépatiques, une surveillance par IRM hépatique biannuelle comportant des séquences morphologiques et dynamiques standard. Nous comptons également confirmer dans notre nouveau protocole d'IRM la bonne performance de la séquence pondérée en diffusion avec un facteur b à 1000 ce qui permettrait peut-être dans l'avenir de se dispenser de l'injection d'un chélate de Gadolinium.

BIBLIOGRAPHIE

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. déc 2007;114(12):2309-15.
2. McLaughlin CC, Wu X-C, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 1 mars 2005;103(5):1000-7.
3. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. janv 2017;101(1):38-44.
4. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 15 oct 1998;83(8):1664-78.
5. Cassoux N, Rodrigues MJ, Plancher C, Asselain B, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. juin 2014;98(6):769-74.
6. Agarwala SS, Eggermont AMM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options. *Cancer*. 15 mars 2014;120(6):781-9.
7. Mariani P, Servois V, Piperno-Neumann S. Therapeutic options in metastatic uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:166-81.
8. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. nov 2003;44(11):4651-9.
9. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. nov 2009;35(11):1192-7.
10. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, Plancher C, Lévy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophtalmol*. juin 2015;38(6):526-34.
11. Wagner M, Mariani P, Bidard FC, Rodrigues MJ, Farkhondeh F, Cassoux N, et al. Diffusion-weighted MRI for uveal melanoma liver metastasis detection. *Eur Radiol*. août 2015;25(8):2263-73.
12. Löwenthal D, Zeile M, Lim WY, Wybranski C, Fischbach F, Wieners G, et al. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of

diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol.* avr 2011;21(4):832-40.

13. Vilgrain V, Esvan M, Ronot M, Caumont-Prim A, Aubé C, Chatellier G. A meta-analysis of diffusion-weighted and gadoxetic acid-enhanced MR imaging for the detection of liver metastases. *Eur Radiol.* déc 2016;26(12):4595-615.
14. Hiwatashi A, Kinoshita T, Moritani T, Wang HZ, Shrier DA, Numaguchi Y, et al. Hypointensity on Diffusion-Weighted MRI of the Brain Related to T2 Shortening and Susceptibility Effects. *Am J Roentgenol.* déc 2003;181(6):1705-9.
15. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, Marr BP, Carvajal RD. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2017;11:279-89.
16. Wöll E, Bedikian A, Legha SS. Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease. *Melanoma Res.* déc 1999;9(6):575-81.
17. Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye Lond Engl.* févr 2017;31(2):241-57.
18. Balasubramanya R, Selvarajan SK, Cox M, Joshi G, Deshmukh S, Mitchell DG, et al. Imaging of ocular melanoma metastasis. *Br J Radiol.* sept 2016;89(1065):20160092.
19. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene Expression Profiling in Uveal Melanoma Reveals Two Molecular Classes and Predicts Metastatic Death. *Cancer Res.* 15 oct 2004;64(20):7205-9.
20. Kuk D, Shoushtari AN, Barker CA, Panageas KS, Munhoz RR, Momtaz P, et al. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma From the Time of First Metastasis. *The Oncologist.* 2016;21(7):848-54.
21. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol.* août 2013;131(8):993-1003.
22. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* janv 2006;124(1):54-60.
23. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, et al. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology.* août 2012;119(8):1596-603.
24. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology.* sept 2005;112(9):1599-607.

25. Park JJ, Diefenbach RJ, Joshua AM, Kefford RF, Carlino MS, Rizos H. Oncogenic signaling in uveal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* nov 2018;31(6):661-72.
26. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 29 janv 2009;457(7229):599-602.
27. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* août 2012;119(8):1582-9.
28. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960.* août 2009;127(8):989-98.
29. McCannel TA. Fine-needle aspiration biopsy in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol.* mai 2013;24(3):262-6.
30. McCannel TA, Chang MY, Burgess BL. Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Ophthalmology.* mars 2012;119(3):606-10.
31. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's Classification of Uveal Melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol.* nov 2018;195:lv-lx.
32. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* févr 2015;63(2):93-102.
33. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* avr 2015;133(4):376-83.
34. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology.* oct 2013;120(10):2066-71.
35. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina Phila Pa.* juill 2012;32(7):1363-72.
36. Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 23 janv 2013;54(1):652-6.
37. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, Al-Dahmash S, De Luca MC, Bianciotto CG, et al. Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 23 août 2013;54(8):5721-9.
38. Harbour JW. A Prognostic Test to Predict the Risk of Metastasis in Uveal Melanoma

Based on a 15-Gene Expression Profile. *Methods Mol Biol* Clifton NJ. 2014;1102:427-40.

39. Harbour JW, Onken MD, Roberson EDO, Duan S, Cao L, Worley LA, et al. Frequent Mutation of BAP1 in Metastasizing Uveal Melanomas. *Science*. 3 déc 2010;330(6009):1410-3.
40. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, Dumont AG, Rapinat A, Desjardins L, et al. SF3B1 mutations are associated with alternative splicing in uveal melanoma. *Cancer Discov*. oct 2013;3(10):1122-9.
41. Szalai E, Jiang Y, van Poppelen NM, Jager MJ, de Klein A, Kilic E, et al. Association of Uveal Melanoma Metastatic Rate With Stochastic Mutation Rate and Type of Mutation. *JAMA Ophthalmol*. 1 oct 2018;136(10):1115-20.
42. Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, Suleiman HM, Gezgin G, Gruis NA, et al. GNAQ and GNA11 mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer*. 5 sept 2017;117(6):884-7.
43. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 08 2018;33(1):151.
44. Rose AM, Cowen S, Jayasena CN, Verity DH, Rose GE. Presentation, Treatment, and Prognosis of Secondary Melanoma within the Orbit. *Front Oncol*. 2017;7:125.
45. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. déc 2005;123(12):1639-43.
46. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. déc 2005;123(12):1639-43.
47. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. oct 2014;1(1):54-62.
48. Buzzacco DM, Abdel-Rahman MH, Park S, Davidorf F, Olencki T, Cebulla CM. Long-term survivors with metastatic uveal melanoma. *Open Ophthalmol J*. 2012;6:49-53.
49. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2014;25(3):742-6.
50. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, Pigozzo J, Parmiani G, Ridolfi R, et al. Efficacy

and safety of ipilimumab in patients with pre-treated, uveal melanoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2013;24(11):2911-5.

51. Komatsubara KM, Carvajal RD. Immunotherapy for the Treatment of Uveal Melanoma: Current Status and Emerging Therapies. *Curr Oncol Rep*. juill 2017;19(7):45.
52. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 avr 2015;16(4):375-84.
53. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, Block MS, Villasboas Bisneto J, Pham AQ, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(3):300-3.
54. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 15 nov 2016;122(21):3344-53.
55. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang H-J, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 1 janv 2004;100(1):122-9.
56. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, Wagner M, Plancher C, Audollent R, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. mai 2016;42(5):706-12.
57. Choudhary MM, Gupta A, Bena J, Emch T, Singh AD. Hepatic Ultrasonography for Surveillance in Patients With Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. févr 2016;134(2):174-80.
58. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Prause JU, Kivelä T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer*. 1 mars 1999;85(5):1151-9.
59. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival. *Am J Ophthalmol*. juill 2011;152(1):5-9.e1.
60. Ko Y, Kim J, Park JK-H, Kim H, Cho JY, Kang S-B, et al. Limited detection of small (≤ 10 mm) colorectal liver metastasis at preoperative CT in patients undergoing liver resection. *PloS One*. 2017;12(12):e0189797.
61. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. mars 2010;128(3):319-23.
62. Patel M, Winston CB, Marr BP, Carvajal RD, Schwartz GK, Wolchok J, et al. Characterization of Computed Tomography Scan Abnormalities in Patients With Biopsy-

Proven Hepatic Metastases From Uveal Melanoma. Arch Ophthalmol. 1 déc 2011;129(12):1576-82.

63. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, Balzer T, Blakeborough A, Carter R, et al. Diagnostic efficacy of gadoxetic acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions. Eur Radiol. mars 2008;18(3):457-67.
64. Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, Thompson JF. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. sept 2006;32(7):780-4.
65. Servois V, Mariani P, Malhaire C, Petras S, Piperno-Neumann S, Plancher C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. févr 2010;36(2):189-94.
66. Strobel K, Bode B, Dummer R, Veit-Haibach P, Fischer DR, Imhof L, et al. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. nov 2009;36(11):1774-82.
67. Coenegrachts K. Magnetic resonance imaging of the liver: New imaging strategies for evaluating focal liver lesions. World J Radiol. 31 déc 2009;1(1):72-85.
68. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. Radiology. déc 2010;257(3):674-84.
69. Ronot M, Clift AK, Baum RP, Singh A, Kulkarni HR, Frilling A, et al. Morphological and Functional Imaging for Detecting and Assessing the Resectability of Neuroendocrine Liver Metastases. Neuroendocrinology. 2018;106(1):74-88.
70. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, McKay M, Chopra M, et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. Br J Ophthalmol. févr 2013;97(2):159-63.
71. Kawahara S, Isoda H, Fujimoto K, Shimizu H, Furuta A, Arizono S, et al. Additional benefit of computed diffusion-weighted imaging for detection of hepatic metastases at 1.5T. Clin Imaging. juin 2016;40(3):481-5.
72. Coenegrachts K, Delanote J, Ter Beek L, Haspeslagh M, Bipat S, Stoker J, et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. Br J Radiol. juill 2007;80(955):524-31.

73. Eiber M, Fingerle AA, Brügel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol. avr* 2012;81(4):683-91.
74. Bruegel M, Gaa J, Waldt S, Woertler K, Holzapfel K, Kiefer B, et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echo-planar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol. nov* 2008;191(5):1421-9.
75. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme M-P, Tubach F, Paradis V, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology. août* 2013;268(2):390-9.
76. Lavelle LP, O'Neill AC, McMahon CJ, Cantwell CP, Heffernan EJ, Malone DE, et al. Is diffusion-weighted MRI sufficient for follow-up of neuroendocrine tumour liver metastases? *Clin Radiol. sept* 2016;71(9):863-8.
77. Shenoy-Bhangle A, Baliyan V, Kordbacheh H, Guimaraes AR, Kambadakone A. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of liver: Principles, clinical applications and recent updates. *World J Hepatol. 18 sept* 2017;9(26):1081-91.
78. Taouli B, Koh D-M. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology. janv* 2010;254(1):47-66.
79. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology. mars* 2008;246(3):812-22.
80. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire J-L, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology. janv* 2003;226(1):71-8.
81. Le Bihan D, Poupon C, Amadon A, Lethimonnier F. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI. sept* 2006;24(3):478-88.
82. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, Breuer J, Giovagnoni A, Heinz-Peer G, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology. janv* 2004;230(1):266-75.
83. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim M-J, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg. mai* 2014;101(6):613-21.
84. Lee KH, Lee JM, Park JH, Kim JH, Park HS, Yu MH, et al. MR imaging in patients with

suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent gadoxetic acid. Korean J Radiol. déc 2013;14(6):894-904.

85. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization: The advantages of gadoxetic acid-enhanced liver MRI. World J Hepatol. 27 juill 2014;6(7):477-85.

86. Lee MH, Kim SH, Park MJ, Park CK, Rhim H. Gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MRI and high-b-value diffusion-weighted imaging to distinguish well-differentiated hepatocellular carcinomas from benign nodules in patients with chronic liver disease. AJR Am J Roentgenol. nov 2011;197(5):W868-875.

87. Chen B-B, Hsu C-Y, Yu C-W, Wei S-Y, Kao J-H, Lee H-S, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with Gd-EOB-DTPA for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis patients. Eur Radiol. janv 2012;22(1):171-80.

88. Daire J-L, Laporq B, Vilgrain V, Van Beers BE, Schmidt S, Pastor CM. Liver Perfusion Modifies Gd-DTPA and Gd-BOPTA Hepatocyte Concentrations Through Transfer Clearances Across Sinusoidal Membranes. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. août 2017;42(4):657-67.

89. Muhi A, Ichikawa T, Motosugi U, Sou H, Nakajima H, Sano K, et al. Diagnosis of colorectal hepatic metastases: comparison of contrast-enhanced CT, contrast-enhanced US, superparamagnetic iron oxide-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. J Magn Reson Imaging JMRI. août 2011;34(2):326-35.

90. Motosugi U, Ichikawa T, Morisaka H, Sou H, Muhi A, Kimura K, et al. Detection of pancreatic carcinoma and liver metastases with gadoxetic acid-enhanced MR imaging: comparison with contrast-enhanced multi-detector row CT. Radiology. août 2011;260(2):446-53.

91. Seo N, Park M-S, Han K, Lee KH, Park SH, Choi GH, et al. Magnetic Resonance Imaging for Colorectal Cancer Metastasis to the Liver: Comparative Effectiveness Research for the Choice of Contrast Agents. Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc. janv 2018;50(1):60-70.

92. Koh D-M, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. Br J Radiol. juill 2012;85(1015):980-9.

93. Cho JY, Lee YJ, Han H-S, Yoon Y-S, Kim J, Choi Y, et al. Role of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the preoperative evaluation of small hepatic lesions in patients with colorectal cancer. World J Surg. mai 2015;39(5):1161-6.

94. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, et al. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. Eur Radiol. mai 2008;18(5):903-10.

95. Tanaka M, Kishi Y, Esaki M, Nara S, Miyake M, Hiraoka N, et al. Feasibility of Routine

Application of Gadoteric Acid-Enhanced MRI in Combination with Diffusion-Weighted MRI for the Preoperative Evaluation of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. nov 2016;23(12):3991-8.

96. Neri E, Bali MA, Ba-Ssalamah A, Boraschi P, Brancatelli G, Alves FC, et al. ESGAR consensus statement on liver MR imaging and clinical use of liver-specific contrast agents. *Eur Radiol*. avr 2016;26(4):921-31.

97. Merkle EM, Zech CJ, Bartolozzi C, Bashir MR, Ba-Ssalamah A, Huppertz A, et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol*. mars 2016;26(3):674-82.

98. Kaya B, Koc Z. Diffusion-weighted MRI and optimal b-value for characterization of liver lesions. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. juin 2014;55(5):532-42.

99. Ferris JD, Bloom PA, Goddard PR, Collins C. Quantification of melanin and iron content in uveal malignant melanomas and correlation with magnetic resonance image. *Br J Ophthalmol*. mai 1993;77(5):297-301.

100. Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Acute Cerebral Infarction: Quantification of Spin-Density and T2 Shine-through Phenomena on Diffusion-weighted MR Images. *Radiology*. août 1999;212(2):333-9.

101. Rothermel LD, Sabesan AC, Stephens DJ, Chandran SS, Paria BC, Srivastava AK, et al. Identification of an Immunogenic Subset of Metastatic Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2016;22(9):2237-49.

102. Mainardi LT, Passera KM, Lucesoli A, Potepan P, Setti E, Musumeci R. A method for dynamic subtraction MR imaging of the liver. *BMC Med Imaging*. 7 juin 2006;6:5.

RESUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS

Objectif : Évaluer la sensibilité de la phase hépatobiliaire (PHB) en IRM pour détecter les métastases hépatiques de mélanome uvéal (MHMU) et réévaluer l'apport de la séquence pondérée en diffusion avec b 800 et b 1000.

Matériel et Méthodes : Dix-sept patients ayant eu une résection chirurgicale de MHMU (n=55) ont été inclus. L'IRM préopératoire comportait des séquences pondérées en T1, T2, Diffusion (b=800/1000 s/mm²), T1 après injection dynamique de Multihance®, et PHB. Deux radiologues ont relu indépendamment 5 sets d'images (T1/T2/dynamiques, T1/T2/b 800, T1/T2/b 1000, T1/T2/PHB, combiné). Le gold-standard était l'analyse chirurgicale et histologique.

Résultats : 47% des lésions pigmentées étaient en hyper-signal T1 spontané, contre 8% des lésions achromes (p=0.024). Ces dernières étaient dans 62% des cas en hypo-signal sur la PHB, contre 23% des lésions pigmentées (p=0.036). La sensibilité des sets incluant la diffusion avec b 800, b 1000, et la PHB était de 65%, 76%, et 55% pour le lecteur 1 (L1), et de 67%, 80%, et 55% pour le lecteur 2 (L2). La sensibilité du set combiné était supérieure (L1 : 84% ; L2 : 87%) à celles des autres sets (p≤0.002) sauf au set incluant la diffusion avec b 1000 (p=0.125). Ce dernier avait une sensibilité supérieure à celle du set incluant la PHB (p≤0.002).

Conclusion : Notre étude montre que le PHB n'améliore pas significativement la détection des MHMU principalement en raison de la pigmentation de la plupart des lésions. Elle montre par contre l'intérêt potentiel d'une séquence pondérée en diffusion avec une valeur de b élevée à 1000.

RESUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS

Aim: To evaluate the sensitivity of the hepatobiliary phase (HBP) in liver MRI for the detection of hepatic metastases of uveal melanoma (HMUM) and re-evaluate the contribution of diffusion-weighted imaging (DWI) with b 800 and b 1000 s/mm².

Materials and Methods: Seventeen patients with surgical resection of HMUM (n=55) were included. Preoperative MRI sequences included T1, T2, DWI (b=800/1000 s/mm²), T1 post dynamic injection of Multihance®, and HBP. Two radiologists independently reviewed 5 sets of images (T1/T2/dynamics, T1/T2/b800, T1/T2/b1000, T1/T2/HBP, combined). The gold standard was histopathological analysis of surgical specimens.

Results: 47% of pigmented lesions showed intrinsic T1 hyperintensity, compared to 8% of achromic lesions (p=0.024). The latter were hypointense on HBP in 62% of cases, compared to 23% of pigmented lesions (p=0.036). The sensitivity of the imaging sets including DWI with b 800, b 1000, and PHB was 65%, 76%, and 55% for reader 1 (R1), and 67%, 80%, and 55% for reader 2 (R2). The sensitivity of the combined set was higher (R1: 84%; R2: 87%) than the other sets (p≤0.002) except for the set including DWI with b 1000 (p=0.125). The latter had a higher sensitivity than the set including the HBP (p≤0.002).

Conclusion: HBP does not significantly improve the detection of HMUM mainly because of the pigmentation of most lesions. However, it shows the potential added value of DWI sequences with a high b value of 1000 s/mm².

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS

Contribution of the hepatobiliary phase in liver MRI for the detection of hepatic metastases of uveal melanoma

KEY WORDS

1 Uveal melanoma

2 Magnetic resonance imaging

3 Hepatobiliary phase

4 Diffusion magnetic resonance imaging

5 Hepatic metastasis

6 Detection

Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'école de médecine
75006 PARIS