



HAL
open science

Development of a clinical protocol for intraoperative ultrasound acquisition with ShearWave elastography during brain tumor resections

Florian Le Lann

► **To cite this version:**

Florian Le Lann. Development of a clinical protocol for intraoperative ultrasound acquisition with ShearWave elastography during brain tumor resections. Human health and pathology. 2020. dumas-02938196

HAL Id: dumas-02938196

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02938196>

Submitted on 14 Sep 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

**ELABORATION D'UN PROTOCOLE CLINIQUE D'ACQUISITION
ECHOGRAPHIQUE PER-OPERATOIRE AVEC ELASTOGRAPHIE SHEARWAVE
DANS LE CADRE DE RESECTIONS DE TUMEURS CEREBRALES**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

M. Florian LE LANN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 11/09/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Pr Emmanuel GAY

Membres :

M. le Dr Matthieu CHABANAS (directeur de thèse)

M. le Pr Stephan CHABARDES

M. le Pr Olivier PALOMBI

M. le Dr Eric SEIGNEURET

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

Table des matières

Liste des enseignants de l'UFR de Médecine de l'Université Grenoble Alpes	4
Abréviations	8
Résumé	9
Abstract	10
Background	11
Methods	15
Ultrasound machine	15
Probes	16
Intracerebral tumor resection procedure	16
Acquisition of ShearWave Elastography	18
Retrospective patient analysis	19
Results	20
Determining the correct probe type	20
Validation of the material present in the operating room	21
Finalization of the intraoperative ultrasound acquisition protocol	22
Retrospective patient analysis	25
Discussion	28
Conclusion	32
Bibliography	36
Annexes	41
Serment d'Hippocrate	43
Remerciements	44

Liste des enseignants de l'UFR de Médecine de l'université Grenoble Alpes



Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Abréviations

3D : Tridimensionnel

AI : Artificial Intelligence

B-mode : Brightness mode

CAMI: Computer Aided Medical Intervention

CE : Conformité Européenne

CSF : CerebroSpinal Fluid

CT : Computerized Tomography

ESW : Elastographie ShearWave

ETC : Exérèse Tumorale Complète

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

FPS : Frames Per Second

GTR : Gross Total Resection

HGG : High-Grade Glioma

IDH : Isocitrate Dehydrogenase

INRIA-MIMESIS : Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique – MIMESIS

LGG : Low-Grade Glioma

MRI : Magnetic Resonance Imaging

OS : Overall Survival

PFS : Progression-Free Survival

SG : Survie Globale

SINTEF : Stiftelsen for INdustriell og TEknisk Forskning

SSP : Survie Sans Progression

SWE : ShearWave Elastography

TIMC-IMAG : Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble

WHO : World Health Organization

RESUME

Introduction : Le *brain-shift* gêne l'exérèse tumorale complète (ETC) des tumeurs cérébrales malgré les outils de neuronavigation. L'échographie per opératoire aide à s'affranchir du *brain-shift* et améliore l'exérèse chirurgicale. Nous avons déjà proposé des méthodes de compensation du *brain-shift* à l'aide d'acquisitions échographiques per-opératoires. L'élastographie *ShearWave* (ESW), une nouvelle modalité échographique, peut discerner de façon fiable la rigidité tumorale du parenchyme cérébral sain. Nous avons développé un protocole clinique reproductible d'acquisition échographique per-opératoire avec ESW.

Méthodes : Nous avons utilisé l'échographe Aixplorer et testé 4 sondes différentes. Nous avons analysé rétrospectivement l'ETC, la récurrence locale, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Résultats : Nous avons réalisé 20 résections tumorales assistées de l'échographie per-opératoire avec ESW d'Octobre 2018 à Février 2020. Nous avons conservé les 2 sondes linéaires (SL10-2 et SLH20-6 "*hockey stick*"), établi le protocole de housage et le positionnement de l'échographe en salle d'opération. Les acquisitions se feront en pré-résection après ouverture de la dure-mère, en per-résection puis en post-résection, avec une acquisition mode B (profondeur 40 mm), puis doppler, puis ESW (fenêtrage de 0 à 30 kPa) pour chaque sonde. 80% des patients opérés avec ce protocole avaient une ETC, ce qui tendrait à permettre une meilleure SSP et une meilleure SG, sans toutefois atteindre la significativité.

Conclusion : Nous réaliserons une étude prospective afin d'évaluer objectivement l'apport clinique de l'élastographie dans la résection de tumeurs cérébrales.

MOTS CLÉS : Brain-shift, élastographie *ShearWave*, échographie per-opératoire, tumeur cérébrale, neuro-oncologie.

ABSTRACT

Background: The brain-shift impairs the optimal brain tumor resection despite the neuronavigation. Intraoperative ultrasonography can avoid the brain-shift and improve the guided resection. We already presented a constraint-based biomechanical simulation method to compensate for brain-shift, using intraoperative ultrasound acquisition. ShearWave elastography (SWE), a new ultrasound modality, can reliably quantify and discriminate the tumor stiffness and the healthy brain parenchyma. The aim of this work was to develop a clinical protocol for intraoperative ultrasound acquisition with SWE and to analyze the outcomes of operated patients.

Methods: We used the Aixplorer ultrasound scanner and tested 4 different probes during brain tumor resections. We made a clinical retrospective analysis of gross total resections (GTR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Results: Twenty tumor resections guided by intraoperative ultrasonography with SWE were performed from 10/2018 to 02/2020. We retained the 2 linear probes (SL10-2 and SLH20-6 "*hockey stick*"), changed the sterile drape, established a draping protocol, and the positioning of the ultrasound scanner into operative room. The acquisitions will be made in pre-resection after the opening of the dura mater, in intra-resection and in post-resection, with acquisition B-mode (40mm depth), then doppler, then SWE (windowing from 0 to 30 kPa), for each probe, at each step. 80% of patients operated with this protocol had a GTR and tend to have a better PFS, and OS, even if it didn't reach significance.

Conclusion: We will validate our protocol in a future prospective clinical study to confirm the clinical contribution of SWE in tumor resection.

KEYWORDS: Brain-shift, ShearWave elastography, intraoperative ultrasonography, brain tumor, neuro-oncology.

Background

The incidence and mortality of primary brain tumors have been increasing for decades. However, advances in therapeutic management enabled an increase in mortality that is less important than that of the incidence since the 2010s [14]. The gold standard treatment for primary brain tumors, with the exception of cerebral lymphoma, is surgical excision when possible. Indeed, it is established that overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) is better in patients who have surgical resection and more with gross total resection (GTR), especially in the case of gliomas [2, 13, 21, 26, 45, 51]. This surgical resection must be as complete as possible (oncological objective) while preserving healthy and functional brain tissue to not cause definitive neurological deficit (functional and quality of life objective). However, the surgical differentiation of healthy and pathological tissues, with eye or by touch, is very subjective and is far from being simple, especially in the case of gliomas. To help this surgical differentiation to remove tumors, neurosurgeons have long used neuronavigation technology (CAMI: computer aided medical intervention). This technology is based on preoperative imaging (most often MRI), co-registered with the skull of the patient intraoperatively. As the cerebral parenchymal structures move relative to the skull throughout the operation, the accuracy of neuronavigation deteriorates: this phenomenon is called "brain-shift".

Brain-shift is a non-linear phenomenon: it is more important on the surface than in depth and can reach displacements greater than 20 mm and 7 mm, respectively [31, 32]. The causes impacting the amplitude and direction of these deformations are numerous: loss of CSF, positioning of the patient, size of the craniotomy and opening of the dura mater, surgical procedure, pre-existing or reactive cerebral edema [18]. Even if the advent of neuronavigation was a revolution in neurosurgical practice and especially for the resection of brain tumors, this

technology must be constantly criticized by the neurosurgeon during the surgery. Indeed, it gives general information on the location of the tumor (to the nearest mm or cm) but it does not give precisely the tumor borders, which resection is the most important point in terms of GTR. Several brain-shift compensation methods have been studied since the early 2000s. The principle of these methods is to acquire intra-operative images (MRI, ultrasound, CT scanner, cortical surface) and to register it with the preoperative MRI using a rigid or elastic compensation model [5, 7, 18, 23, 29, 30].

Based on this scientific observation, the TIMC-IMAG (Grenoble, France), with the help of the INRIA-MIMESIS (Strasbourg, France) and SINTEF (Trondheim, Norway) and the participation of the Grenoble neurosurgery department, developed a method for compensating intraoperative brain-shift using the acquisition of intraoperative ultrasound and a constraint-based biomechanical simulation method. Indeed, Morin et al. developed this method by updating the preoperative MRI images using the intraoperative doppler and mode B ultrasound images and an elastic constraint-based biomechanical model simulating the deformation of the parenchyma after the opening of the dura mater and during surgical resection (Fig. 1, Fig1 bis) [29, 30].

The MRI and ultrasound acquisitions allowing the development and the validation this method were provided by the SINTEF team and the neurosurgery department of Trondheim [1, 20–22, 37, 44, 48].

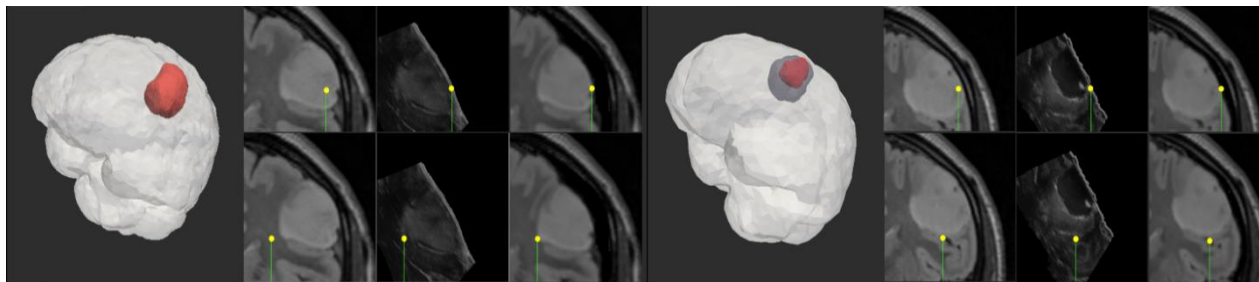


Figure 1 : Brain shift compensation method, patient example

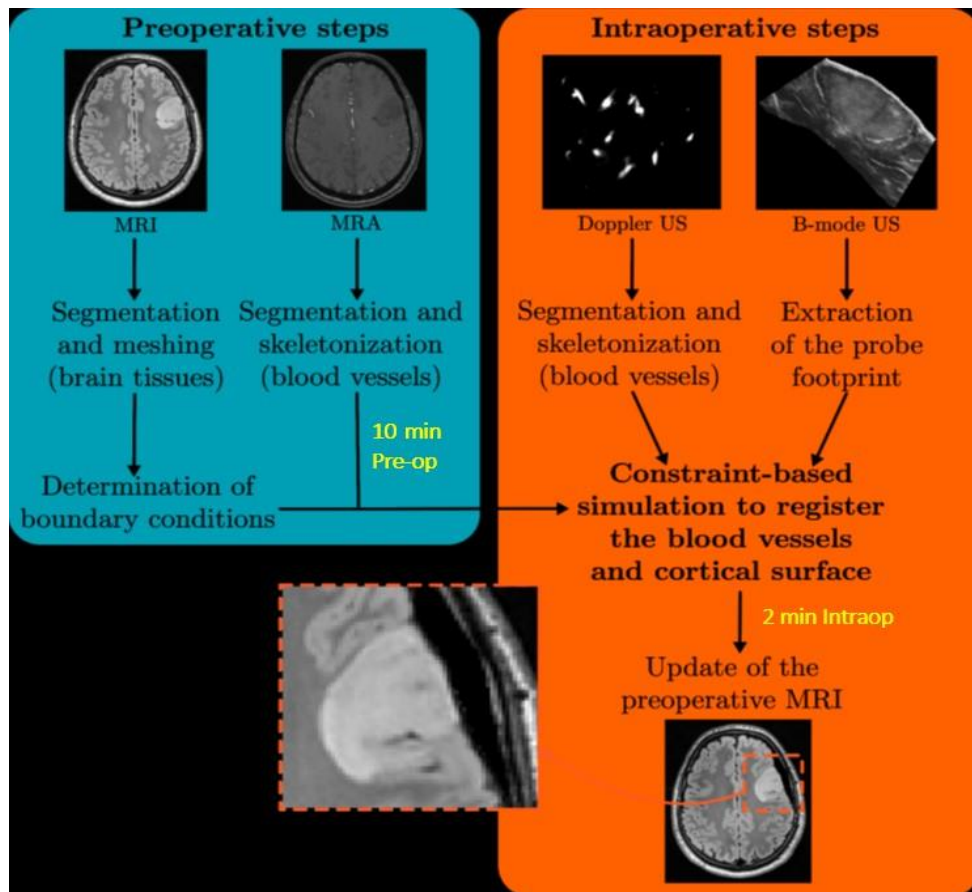


Figure 1 bis: Brain shift compensation method

Ultrasound is an extremely attractive modality for the intraoperative acquisition images to visualize tumors in intracerebral surgery. This imaging modality has been used by neurosurgeons for several years [44, 48] because it notably offers real-time control during tumor resection. The use of intraoperative ultrasound has been shown to increase the GTR rate and advantage the quality of life of patients with glioma [22].

Intraoperative ultrasound in neurosurgery is, therefore, a rapidly expanding modality and will probably be a key tool in the next decade to improve the resection of intracerebral tumors, due to the advantages linked to its portability, its maneuverability, the possibility of making acquisitions in real-time, overcoming the brain-shift and finally its cost-effectiveness [17, 25, 27, 41, 47, 50].

The standard B-mode used in intraoperative conditions has shown its effectiveness in helping to monitor tumor resection by delimiting these borders [46] . Besides, navigation devices based on 3D ultrasound have been developed to compensate intraoperative brain shift [5, 20, 24, 28–30, 37, 38, 52].

Moreover, the new ultrasound acquisition modalities, called elastography, could assess the stiffness of tissue, bringing an objective complement to the subjective assessment of the surgeon with intraoperative palpation. Dynamic elastography, called “ShearWave” elastography (SWE) is based on the concept of propagation of shear waves, which allows to quantify the stiffness of the tissue by measuring the local velocity of shear waves generated directly in the tissue by waves of low frequencies. Indeed, the shear waves propagating at a speed of 1 to 10m/s, it is necessary to use ultrasonography acquisitions with frame frequencies higher than 1000fps to follow in real-time these transient mechanical vibrations [6, 40].

Elastography is a technology widely used in many specialties, for the assessment of liver fibrosis, thyroid nodules or in breast imaging, allowing to differentiate benign and malignant lesions [3, 12, 16, 39]. Preliminary approaches based on conventional elastography and ShearWave have already been evaluated in neurosurgery [42, 43]. In 2015, Chauvet. D et al ., using intraoperative SWE managed to quantify the stiffness of normal brain and tumoral tissues and confirmed the reliability of this biomarker to differentiate benign and malignant lesions [11]. Indeed, other teams showed the interest of elastography for determining the gliomas grade or the link with the Ki-67 [4, 9, 15, 35, 36, 49].

Furthermore, Chan et al. , 2014, have reported the detection by SWE of increased stiffness zone, during a cortectomy surgery (cerebral resection of the symptomatic region of focal

epilepsy), which corresponded to focal cerebral dysplasia, not detected by conventional mode B ultrasound [10].

The project developed by the TIMC-IMAG team of Grenoble is a continuation of these results, based on three main axes:

- 1- The development of new methods to model the interaction between dissected tissue and tumor resection.
- 2- Reliable, fast, and automatic segmentation of intraoperative ultrasound images using “AI machine learning” [8, 19, 33].
- 3- Integrating intraoperative SWE acquisitions in this brain shift compensation’ method, to measure and increase the tumor segmentation reliability.

The objective of this work was the development of a reliable and reproducible clinical protocol for intraoperative ultrasound acquisition with SWE, during the resection of brain tumors, to have quality acquisitions that can be used to this project. This second objective was to analyze the clinical follow up of patients operated by this protocol.

Methods

Ultrasound machine

To realize the intraoperative ultrasound’s acquisitions (B-mode, Doppler and ShearWave elastography), we used the ultrasound scanner Aixplorer® of Super SonicImagine, a CE marked medical device for the diagnostic imaging (general imaging, analysis of blood flow and elasticity imaging of soft tissue) with invasive applications including cerebral.

This system uses the UltraFast™ technology developed by SuperSonicImagine, allowing to acquire up to 20,000 frames per second, which is 200 times faster than conventional ultrasound.

Therefore, the quality of images in B-mode is very good, allowing a reliable diagnosis of the

tumor presence or absence and tumor borders. Besides the quality of the resulting images, this technology allows to realize the SWE, using the Doppler UltraFast™ technology. This ultrasound scanner technology, by providing additional precision to B-mode and Doppler, could improve our registration methods.

Probes

The SWE acquisitions were acquired with 4 different probes:

- SuperLinear SL10-2 probe: linear probe with a bandwidth of 2-10 MHz, with a footprint of 38mm, size, and characteristic comparable to the probe used in Trondheim (12 MHz FLA (35mm)).
- SuperMicroConvex SMC 12-3 probe: 28 mm convex footprint probe, 3-12 MHz bandwidth, with a field of view of 138°.
- SuperLinear SLH20-6 "hockey stick" probe: 26 mm linear footprint probe, 6-20 MHz bandwidth.
- SuperEndocavity Volumetric 12-3: 3D endocavity probe, with an acoustic impression of 28mm, a field of view of 146° extended to 180°, which can perform a 3D acquisition in B-mode.

Intracerebral tumor resection procedure

The SWE acquisitions were realized during a common intracranial tumor resection procedure assisted by intraoperative ultrasound. The ultrasound scanner (vascular ultrasound of reduced quality, with B-mode and doppler mode) was routinely used to improve the resection of intracerebral tumors represented by the low-grade gliomas, the high-grade gliomas, and metastasis. Ultrasound was not routinely used for resection of meningiomas and other extra parenchymal tumors.

The tumor resection procedure assisted by intraoperative ultrasound proceeded as follows:

- Installation of the patient in a Mayfield's headrest. The head is usually deviated to the side that permit to expose the best the tumor localization at the zenith and to perform a horizontal craniotomy (very important for the ultrasound acquisition).
- Installation of the neuronavigation and the ultrasound scanner on the left side, and of the ultrasound scalpel, the bipolar and the aspiration on the right side.
- Antiseptic cleaning, sterile draping of patient, instruments, and ultrasound probes.
- Surgical approach with skin incision, dissection, and separation of the tissues and realization of the craniotomy according to the information from the neuronavigation and the size of the lesion.
- Opening and suspension of the dura mater.
- Realization of a pre resection ultrasound scan. (Fig. 2)

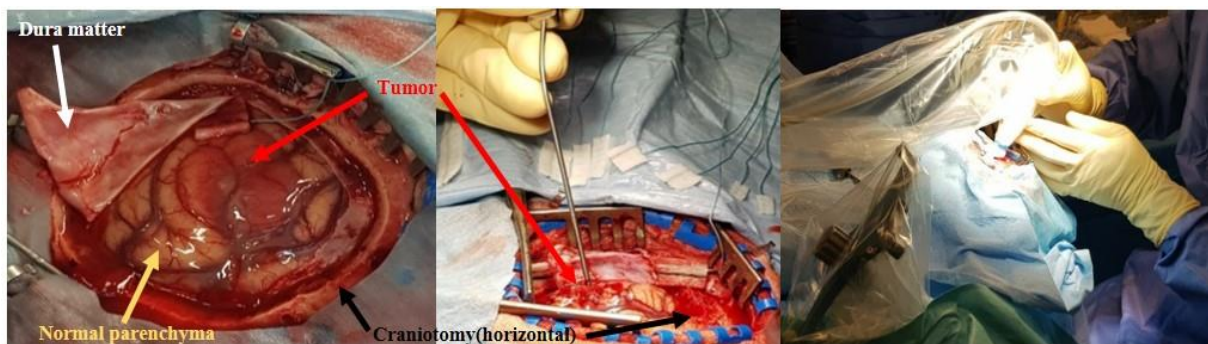


Figure 2: Surgical approach, after opening dura matter, pre-resection, Ultrasound acquisition

- Installation of the microscope.
- Start of tumor resection with the realization of transcortical approach according to neuronavigation and ultrasound scan informations.
- After satisfactory resection, hemostasis of the borders and realization of a new acquisition of ultrasound, per - resection.
- Real-time visualization of the tumor residues on the ultrasound scanner.
- Resection of tumor residues if functionally possible for optimization of surgical resection (GTR).

- Hemostasis of the borders and realization of an ultrasound acquisition of post-resection.
- If there is no more residue or if it is impossible to extend without functional risk, new hemostasis, and closure of the surgical approach plan by plan.

Acquisition of ShearWave Elastography

The SWE acquisition was coupled with a conventional B-mode acquisition, with a depth of 40mm and a resolution of 200 μm . The elastography was realized according to the technique described by Bercoff et al [6]. In summary, the stress waves were generated in the brain during a short time ($\approx 100 \mu\text{s}$). Then, a short movie of these stress waves was recorded in real-time using the UltraFast™ technology with an ultrasonic scanner (up to 20,000 fps). The stiffness maps were extracted by analyzing the speed of the recorded shear waves. The speed of the shear waves is directly linked to the tissue's stiffness, locally homogeneous and quasi-incompressible through the relation: $E = 3\rho V_s^2$ (where E is Young's modulus (stiffness), ρ the density ($\approx 1000 \text{ kg/m}^3$) and V_s the shear wave speed in m/s). Finally, the stiffness was color-coded in kilopascals (kPa) and overlaid on a conventional B-mode image, thanks to a color scale ranging from blue to red, the blue representing the softer and the red the stiffer (Fig.3).

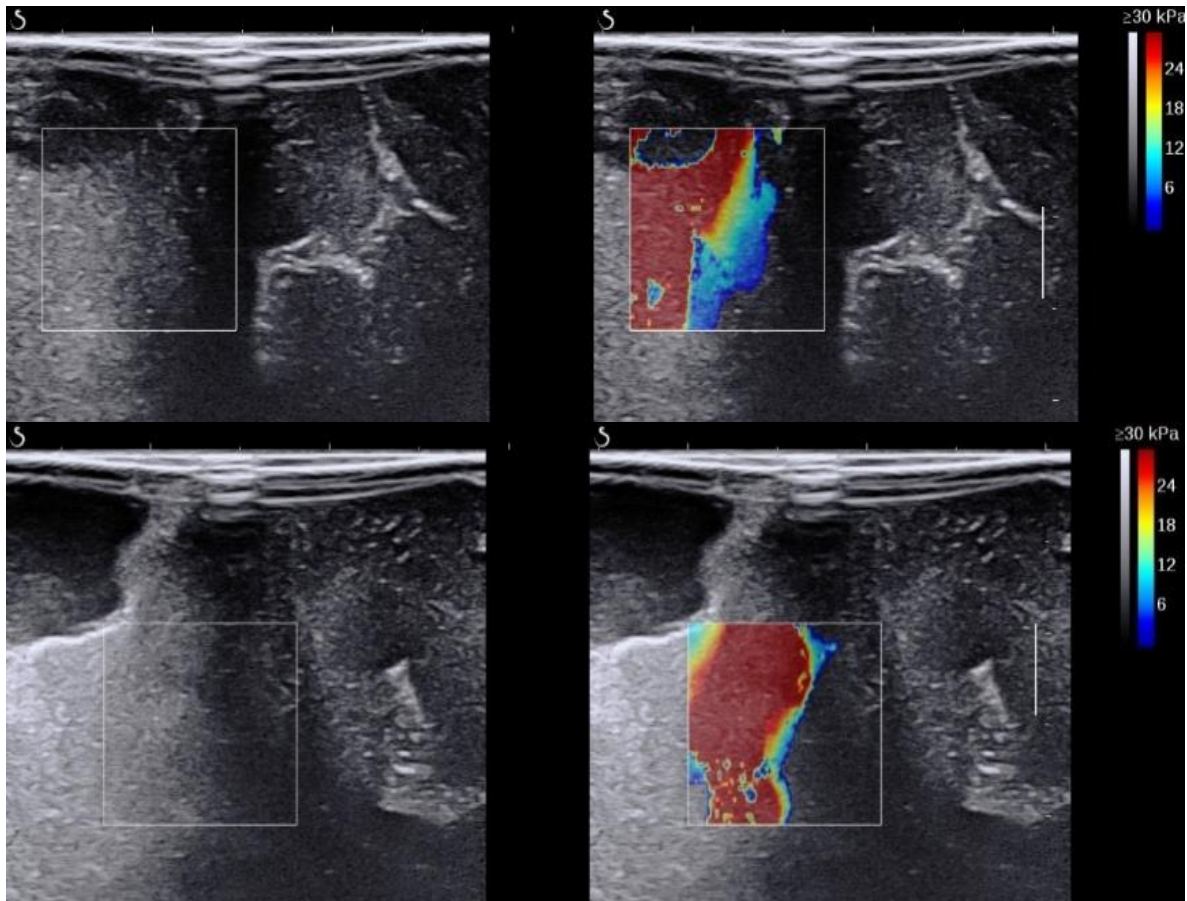


Figure 3: B-mode and SWE acquisitions (SLH20-6), showing a clear delimitation of the lesion on the elastography compared to B-mode.

Retrospective patient analysis

We made a clinical retrospective analysis of GTR, local recurrence, PFS, and OS. GTR was defined as resection without visual residual enhancing tumor, or FLAIR signal for low-grade glioma (LGG), on MRI or CT scan performed within 3 days after surgery. We also analyzed the OS and PFS depending on the quality of resection (GTR or no-GTR) in two sub-group of tumors (glioblastoma or high-grade glioma (HGG)). We compared the proportion of GTR and PFS between patients with glioma operated with our new protocol and patients with glioma operated without protocol, as a control group. This control group without protocol represented patients operated with intraoperative ultrasound procedure routinely, as used by the same surgeon, during the same period of developing the protocol.

Statistics were performed with RStudio, version 1.2.5033 [53]. We use Kaplan-Meier's method and a log-rank test to analyze local recurrence, PFS, and OS, with stratification on types of tumors (glioblastoma and HGG) and on GTR. We use a Fisher test to analyze GTR between patients operated with protocol and without protocol.

Results

Twenty tumor's resections were performed with intraoperative ultrasonography by Aixplorer ultrasound scanner with SWE, from the 25/10/2018 to the 25/02/2020, to establish a repeatable protocol with quality SWE acquisitions.

Determining the correct probe type

We have removed from the protocol the use of convex and 3D convex probes because of the difficulty of intraoperative interpreting B-mode and elastography images, due to the distortion of the field of view, problematic for the localization in space. Therefore, we retained the probes 2 linear probes: SuperLinear™ SLH20-6 "*hockey stick*" and SuperLinear™ SL10-2. They provided appropriate image quality, without field distortions, with depths of 40mm (clinically sufficient), reliable, allowing an intuitive and clinically interesting interpretation. They also allowed the elastography acquisition ShearWave of better quality and has the possibility of TriVu (combination of the B-mode, Doppler, and SWE images). The SuperLinear™ SL10-2 provided a very interesting overview of the tumor and the parenchyma-tumor interface. The SuperLinear™ SLH20-6 "*hockey stick*", with its higher frequency (6-20 MHz) and its smaller size, can fit in the resection cavity and provides a high-resolution intra-resection visualization of tumor resection borders, allowing a clearer distinction of tumor residues (Fig. 4).

SL10-2

SLH 20-6, "hockey stick"

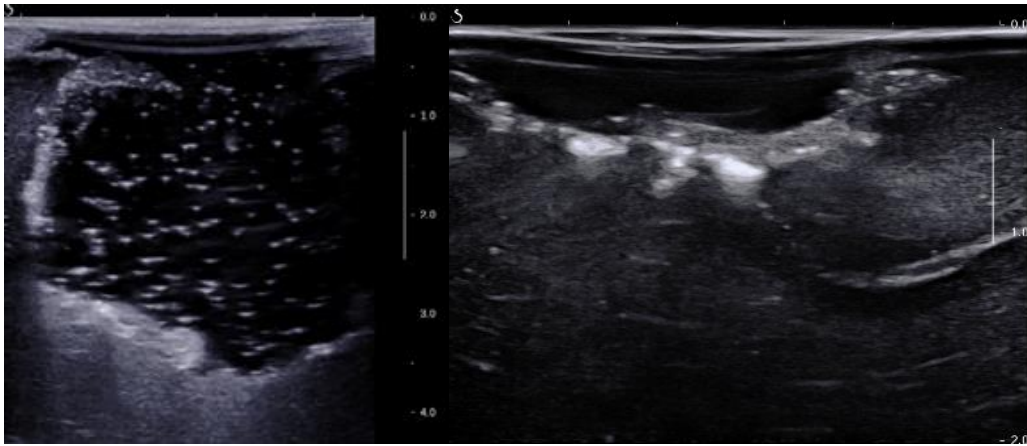


Figure 4: B-mode acquisitions, SL10-2 et SLH20-6

Validation of the material present in the operating room

The sterile probe drape already present (Ref. CE5920) didn't allow the realization of optimum quality images while preserving the operating security standards: the length of the drape, too short, hampered maneuverability to make acquisitions and increased the risk of sterility faults. Furthermore, the drape didn't allow an optimal fitting of the probe which affect the quality of acquisitions. We have chosen a longer sterile probe drape (Ref. 706004) and developed a draping protocol of ultrasound probes to optimize the acquisition's quality (Annex, Fig. 5). Indeed, the objective was to have a drape that perfectly fits the shape of the probes to avoid the

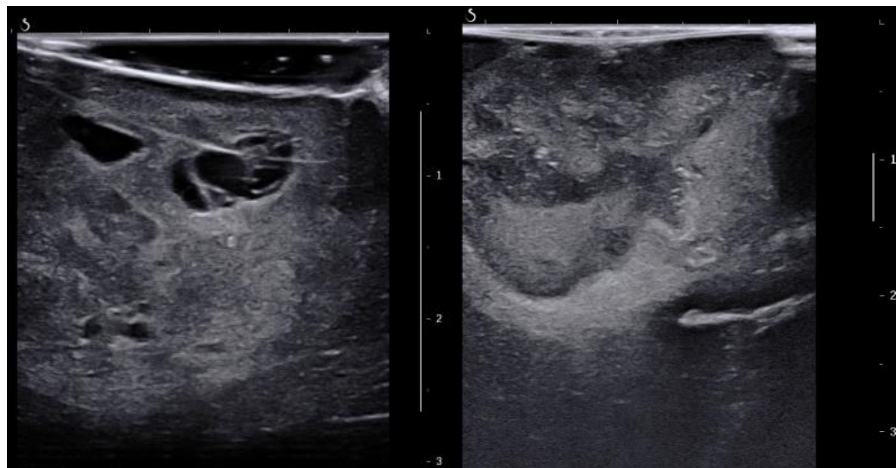


Figure 5: Acquisitions before (left) and after (right) draping protocol, SLH20-6 "hockey stick".
At left side, presence of an air bubble

formation of an air bubble between the drape and the acoustic imprint, which would impair the acoustic contact.

Finalization of the intraoperative ultrasound acquisition protocol

This acquisition protocol differed from a conventional brain tumor resection procedure by the need to integrate the ultrasound system in the space of the operating room and the need to position the patient to obtain optimal images.

The final procedure and the acquisition protocol retained were as follows:

1) Disposition of the ultrasound in the operating room to optimize the visualization of neuronavigation and ultrasound scanner simultaneously while maintaining a sterile operating framework (annex): positioning on the left of patient, to not hinder the instruments' passage by the nurse instrumentalist, between the neuronavigation and the patient, at a distance of 10cm from the patient, at the level of the patient's hips, to allow to maintain optimal sterility for the sterile draping of the patient and the sterile draping of the probe, while keeping a sufficient length of cable from the probe to access the operating site.

2) Positioning of the patient with a craniotomy the most horizontal as possible, to acquire images of the best possible quality in B-mode and SWE. The horizontal position allows the ultrasound acquisitions to be made in submerged conditions, necessary in order to have a homogeneous echogenic environment between probe and brain [25, 39, 41, 48].

3) Probes' draping according to the protocol with the sterile gel for ultrasound probe.

4) It is important to note that before the realization of acquisitions (points 5 to 8), in particular intra-resection and post-resection, it is necessary to perform hemostasis of the resection cavity as perfectly as possible before immersion in physiological serum. Indeed, the contamination of the borders of the tumor cavity with blood could lead to an over-brightness phenomenon

(increase in the echogenicity of the resection cavity's borders when ultrasound waves pass from the aqueous environment to the parenchymal) and modify the interpretation of elastography (harder rigidity of blood clots) [11, 44, 48].

5) First acquisitions after the opening of the dura mater (duration: approximately 2 minutes):

a. 1st time ultrasound: B-mode ultrasound acquisition with the probe SuperLinear™ SL10-2 to define the depth to 40 mm and the optimal windows to optimize the visualization of the tumor (Fig. 6).



Figure 6: B-mode acquisitions after opening dura mater, pre-resection, SL10-2 et SLH 20-6

b. 2nd time ultrasound: Color doppler acquisition to see and identify the vascular structures present.

c. 3rd time ultrasound: SWE acquisition by placing a standard penetrance on a scale of 0-30 kP, realizing most snapshot on the parenchyma-tumor transition previously identified by B-mode acquisitions [11].

6) Repetition of the three ultrasound times (points 5a. to 5c.) with the SuperLinear™ SLH20-6 "hockey stick" probe.

7) Repeat points 5 and 6 in intra-resection (at least 2 acquisitions) (Fig. 7)

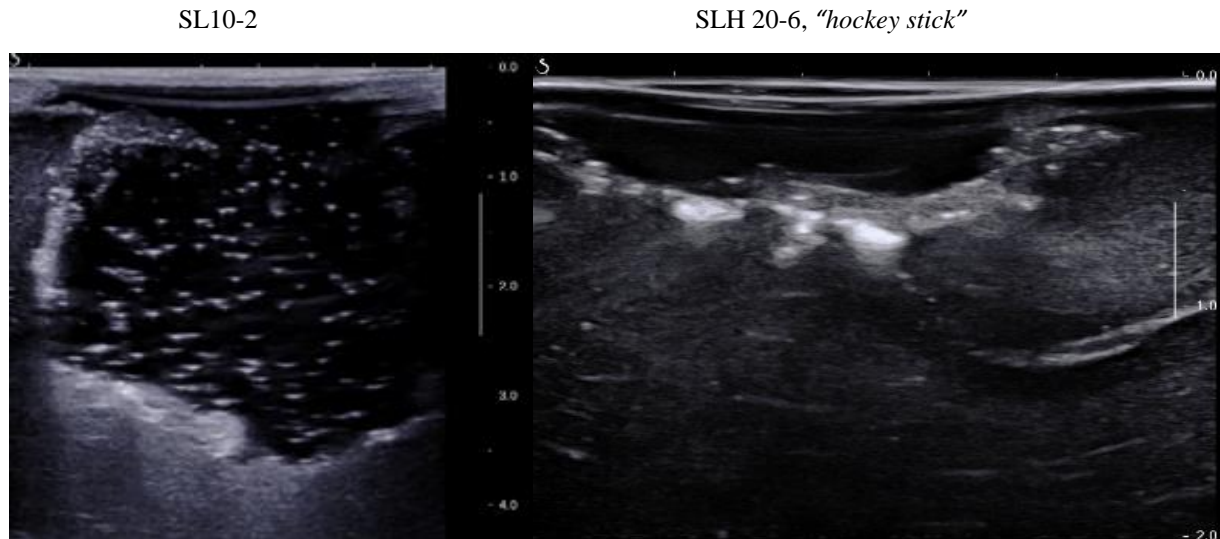


Figure 7: B-mode acquisitions intra-resection, SL10-2 et SLH20-6

8) Repeat points 5 and 6 in post-resection before surgical closing (Fig. 8)

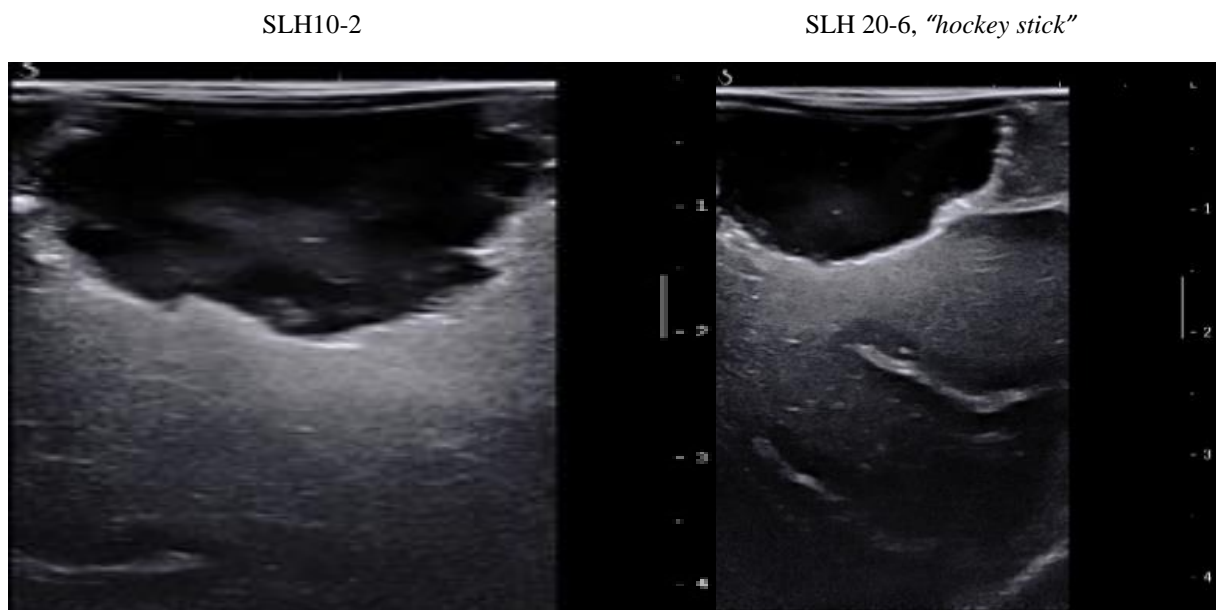


Figure 8: B-mode acquisitions post-resection, SL10-2 et SLH20-6

9) Once all acquisitions have been performed, they were exported using an anonymization software from Aixplorer™ ultrasound scanner to be exploited.

Retrospective patient analysis

20 patients were operated from the 25/10/2018 to the 25/02/2020. They were mostly men in their forties, with a high-grade glioma (HGG) tumor on the right side (Table 1).

Patient	20	
Gender		
Male	15 (75%)	
Female	5 (25%)	
Old	46,05 (11 – 76)	
Male	48,73	Tumor
Female	38	Low grade glioma (LGG) 5 (25,0%)
Localisation		Ganglioglioma I 2
Left 5 (25%)		Pilocytic astrocytoma I 1
Temporal 0 (0%)		Astrocytoma II 1
Frontal 3 (60%)		Oligodendroglioma II 1
Parietal 2 (40%)		Hight grade glioma (HGG) 12 (60,0%)
Right 12 (60%)		Astrocytoma III 1
Temporal 7 (58%)		Oligodendroglioma III 0
Frontal 3 (25%)		Pleomorphic
Parietal 2 (17%)		xanthoastrocytoma III (PXA) 1
Posterior Fossa 3 (15,0%)		Metastasis 3 (15,0%)
		Glioblastoma IV 10

Table 1. Description of the protocol population

During these 20 operations, we performed 86 intraoperative acquisitions of ultrasound, with an average of 4.3 acquisitions per operation (4 to 6 acquisitions). We obtained GTR in 80% of all cases. No adverse effect, especially infectious, have been reported with this protocol.

The average follow-up was 10.7 months (6 to 19 months). We observed 4 local recurrences (20%), 1 in a patient with initial GTR and 3 in patients with subtotal resection, with an average onset of 5.5 months. We observed 5 deaths, with an average onset of 7.2 months. We cannot have the median survival for all tumors, due to a short following time and too few events (Fig.

9). We observed disease progression in 9 patients, with an average onset of 4.7 months and a median of PFS of 10 months (Fig. 10).

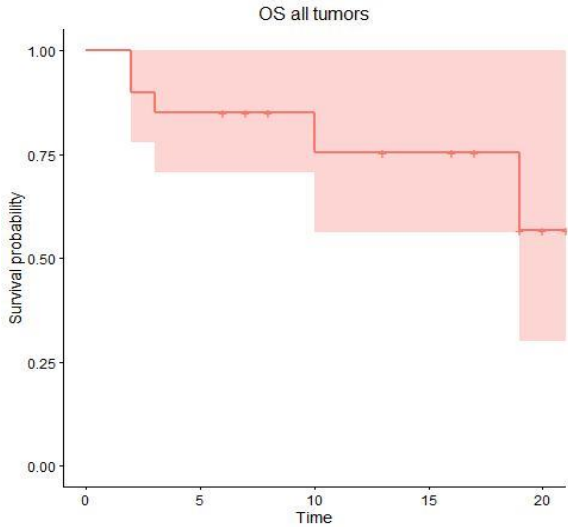


Figure 9: Kaplan Meier model of Overall survival on all tumors, time in months, confidence interval in red background.

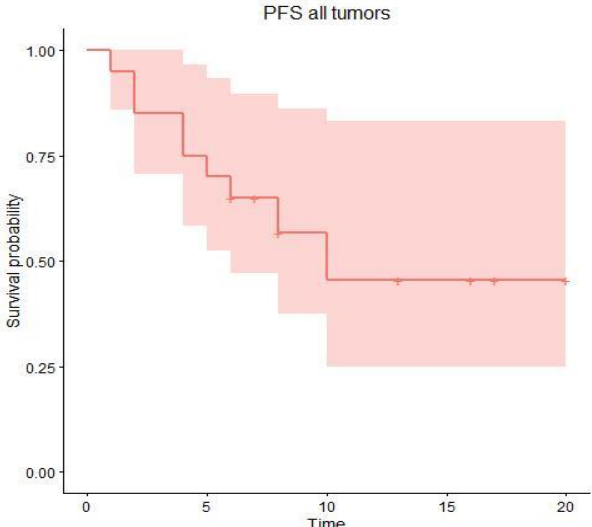


Figure 10: Kaplan Meier model of Progression-free survival on all tumors, time in months, confidence interval in red background.

The sub-group analysis showed a tendency to better OS and PFS in the GTR group for HHG and a tendency to better OS in GTR group for glioblastoma, without reaching significance (Fig. 11, 12 and 13.).

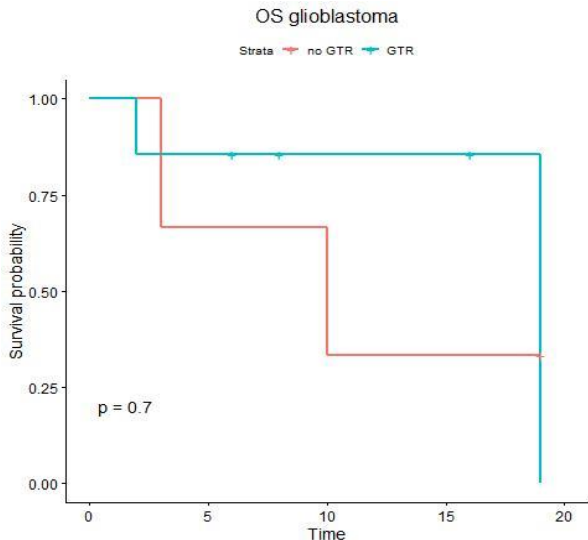


Figure 11: Kaplan Meier model of Overall survival on glioblastoma comparing with GTR vs no-GTR, time in months

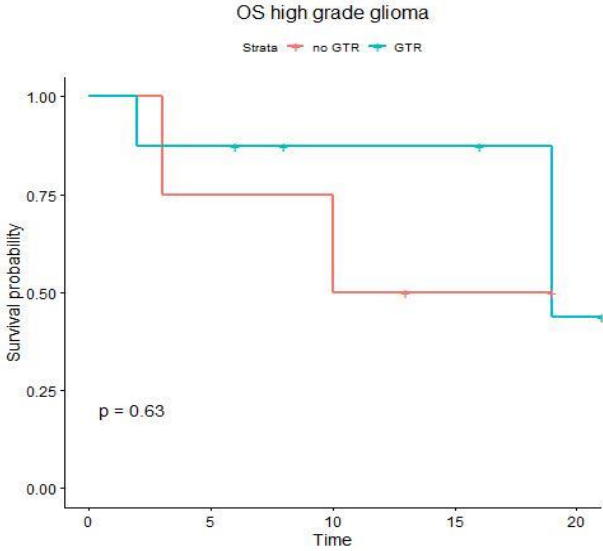


Figure 12: Kaplan Meier model of Overall survival on high grade glioma comparing with GTR vs no-GTR, time in months

However, the PFS was significantly higher in the GTR group versus no-GTR group in the glioblastoma group (median PFS 10 versus 4 months respectively, $p=0.042$, Fig. 14).

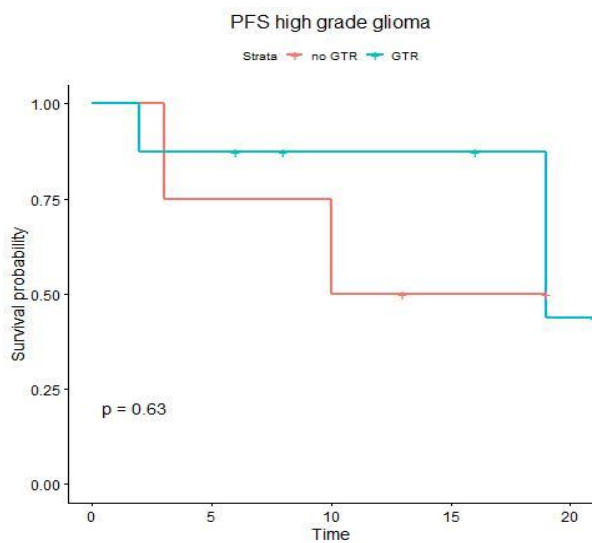


Figure 13: Kaplan Meier model of Progression-free survival on high grade glioma, comparing with GTR vs no-GTR, time in months

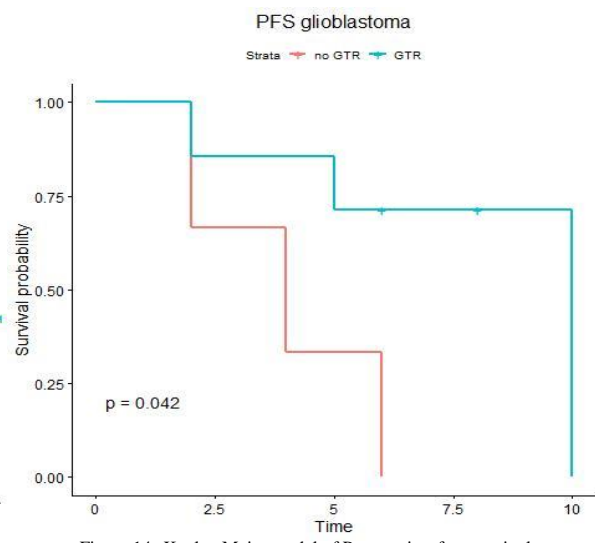


Figure 14: Kaplan Meier model of Progression-free survival on glioblastoma, comparing with GTR vs no-GTR, time in months

The proportion of GTR was 76.4% in the glioma group with protocol ($n=17$) versus 50% in glioma group without protocol ($n=6$) ($p=0.32$, IC 0.03-3.43). The median of PFS in the glioma group with protocol was 10 months versus 4.5 months in the glioma group without protocol ($p=0.12$, Fig.15, Table 2).

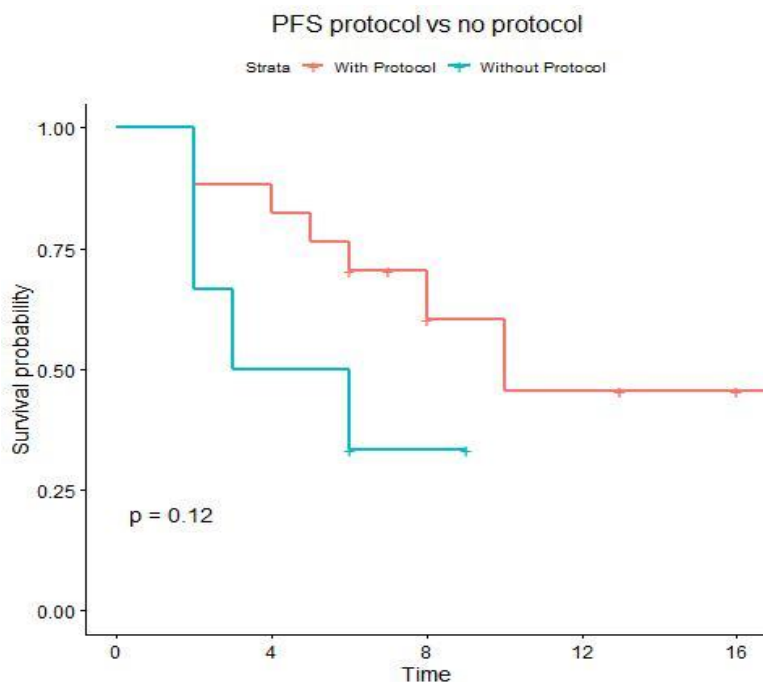


Figure 15: Kaplan Meier model of Progression-free survival on glioma tumors, comparing with protocol vs without protocol, time in months

Patient	6
Gender	
Male	4 (67%)
Female	2 (33%)
Old	55,33 (15 – 75)
Male	61,2
Female	43,5
Localisation	
Left	3 (50%)
Temporal	2 (67%)
Parietal	1 (33%)
Right	2 (33%)
Temporal	1 (50%)
Frontal	1 (50%)
Posterior Fossa	1 (16,7%)
Tumor	
Low grade glioma (LGG)	3 (50%)
Pilocytic astrocytoma I	1
Astrocytoma II	1
Oligodendroglioma II	1
High grade glioma (HGG)	3 (50%)
Glioblastoma IV	3

Table 2. Description of control population (glioma group without protocol)

Discussion

We tested several versions of protocols, especially regarding acquisition times. We chose to perform the first time of acquisition after the opening of the dura mater, and not before. Indeed, the opening of the dura mater on a brain which is often in chronic intracranial hypertension creates parenchymal displacements and so a brain-shift. Therefore, it is important to appreciate the tumor localization in the light of this brain-shift created even before resection. We chose to performed at least 2 acquisitions intra-resection, while minimizing the number of acquisitions: indeed, the optimal acquisition's number should not extend the operating time and allow to see a significant advance in resection, and thus, to interpret the present residues to help the last resection time. We were careful about the lengthening of the operating time that may be caused by this protocol. The intra-operative ultrasound routinely performed lasts 15 minutes on average, in addition to the operatory time. The protocol we developed lasts 20 minutes on average, which is 5 minutes longer than the current use. The use of this protocol with this ultrasound scanner allowed us to improve considerably our ability to interpret B-mode but also multimodal acquisition, and thus also allowed to improve our clinical results. Indeed, the use of a quality ultrasound scanner with the possibility of multimodal acquisition (B-mode, Doppler, and SWE at the same time) increased the quality of resection, including in the case of infiltrating gliomas.

We can cite two examples of this:

- The tumor resection of a high-grade glioma (anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma) in a young woman with clear visualization of a residue on mode B ultrasound while the tissue in question seen under a microscope by an experienced surgeon was visually considered as healthy tissue. As a result, the resection was GTR, which could increase her PFS and OS [2, 51].

- The tumor resection of an infiltrating of low-grade glioma (astrocytoma grade II) in a young woman with clear visualization of the limit of lesion versus the limit of the reactional parenchymal edema thanks to SWE, which would have not been possible in classical B-mode. We were therefore able to achieve GTR without damaging the adjacent parenchyma, which corresponded to the language's area (Wernicke), and so avoided a potential irreversible aphasia of comprehension (Fig. 3) [9, 27, 45, 51].

Chan HW et al. already reported a case in 2014 in which SWE was able to detect, during a cortectomy for epilepsy, a dysplasia area whereas the pre-operative multimodal MRI and the classical intraoperative B-mode ultrasound could not identify it [10].

Several studies tend to show the interest of SWE in addition to classical B-mode intraoperative ultrasonography but none evaluating this clinical contribution [4, 9–11, 15, 35, 36, 49].

The establishment of our protocol will soon enable us to perform a prospective validation study of current practices, to evaluate objectively the clinical contribution of SWE in tumor resection (proportion of GTR) and its impact on PFS and OS.

We obtained a GTR in 80% of our patients operated with the protocol we developed. When comparing the GTR in glioma group with protocol versus without protocol, the GTR was better in the glioma group with protocol (76.4% versus 50%), without reaching significance. This result is comparable to those in the literature with intra operative ultrasound, that varies between 50 and 80% [13, 17, 22, 25, 44, 47, 50]. However, our clinical analysis suffers from several weakness: the low number of patients included and the retrospective nature of our study. Moreover, the GTR, in our study, was defined as resection without visual residual enhancing

tumor, or FLAIR signal for LGG, on MRI or CT scan within 3 days after surgery, while it is not the gold standard especially for glioma [2, 26, 45]. Therefore, we need an MRI scan less than 2 days after surgery, in the protocol of the new prospective study, to compare and conclude on the proportion of GTR.

Our study showed a significant improvement in the post-operative PFS on the glioblastoma group with GTR versus no-GTR, with a median of 10 months versus 4 months ($p=0.042$) (Fig. 14). Moreover, the comparison between the glioma group operated with and without protocol showed a better PFS in patients with protocol, with a median of 10 months versus 4.5 months, without reaching significance (Fig. 15).

Those result is comparable to those of the literature, with a median of PFS varying from 7 to 10 months in glioblastoma population with GTR [13, 26, 34, 35]. The GTR have already been established as of major importance in glioblastoma, in local disease control, of course, but also in PFS and OS [13, 26, 34, 35]. Indeed, the extend of tumor resection is the main prognosis factor in brains tumors with the same histological entity. Moreover, in the new WHO 2017 brain tumor classification, the isocitrate dehydrogenase gene (IDH) molecular classification of glioma tumors is a prognosis factor as important as the histological grade [51]. Therefore, in our future study, we will have to consider the IDH statue in addition to histological grade.

Some authors showed that elastography permits the differentiation of high-grade and low-grade lesions [9, 15, 35, 36, 49], that is probably in relation with the Ki-67 proliferation index [4]. In our future prospective study, thanks to SWE acquisitions, we could evaluate an intra-operative classification of tumors (high-grade vs low-grade lesions) and then correlate our clinical evaluation with the final histological status.

These acquisitions could be used to upgrade our brain-shift compensation model with stiff condition (parenchyma and tumor). To improve and automate the real time procedure of our compensation model, we will use automatic segmentation of intraoperative ultrasound images using “AI machine learning” [8, 19, 33]. Therefore, we need to match these ultrasound acquisitions with pre-operative scan by using Brainlab device or developing an experimental neuronavigation with the Custus X experimental surgical navigation software, that allows the fusion of MRI scan, CT scan and ultrasound imagery and the implementation of compensation model algorithms [1].

Thus, we could directly study the clinical contribution of this brain shift compensation model, with multimodal self-segmentation by the acquisition of intraoperative ultrasound, on brain tumor resection.

Conclusion

Despite the contribution of neuronavigation technology, the brain-shift phenomenon impairs the GTR of brain tumors. Intraoperative ultrasound and its new acquisition methods, including SWE, overcome brain-shift to improve this resection. We develop a reproducible intraoperative ultrasound acquisition protocol, with SWE, during brain tumor resections. The use of the two linear ultrasound probes allows quality acquisitions in B-mode and SWE. We determined the positioning constraints of the ultrasound scanner to obtain a compromise between sterility and usability of the device, to realize a protocol for draping the probes, and to precisely define the operating times for carrying out the acquisitions. The acquisitions will be made in pre-resection after the opening of the dura mater, in intra-resection and in post-resection, using the SL10-2 probe then the SLH20-6 "*hockey stick*" probe, with acquisition B-mode (40mm depth), then doppler, then SWE (windowing from 0 to 30 kPa) at each step. The retrospective clinical analysis of our 20 patients showed 80% of GTR with the use of this protocol. Besides, there is a tendency in the improvement of overall survival and mainly in progression-free survival, in the glioblastoma subpopulation with GTR versus subtotal resection. The proportion of GTR and the PFS tend to be better in patient operated with our new protocol. Although the results do not reach significance, these data show the clinical contribution of this intraoperative ultrasound protocol. This preliminary work lays the foundations for a future prospective study to validate current practices to objectively assess the clinical contribution of elastography in addition to intraoperative ultrasonography, in the resection of brain tumors. The ultrasound acquisitions will be used in the self-segmentation projects by "machine learning" and in the development of a new patient-specific biomechanical model for compensation of brain-shift, taking into account tissue stiffness. Our date, neuronavigation allows to match pre-operative MRI and intraoperative ultrasonography, providing an imperfect way to compensate brain-shift.

The final goal is to offer a true brain-shift compensation in real-time, by integrating the future biomechanical model to neuronavigation, by distorting the voxels of the preoperative MRI to correspond to the intraoperative state, therefore to the brain-shift.

THÈSE SOUTENUE PAR : Florian LE LANN

TITRE :

ELABORATION D'UN PROTOCOLE CLINIQUE D'ACQUISITION ECHOGRAPHIQUE PER-OPERATOIRE AVEC ELASTOGRAPHIE SHEARWAVE DANS LE CADRE DE RESECTIONS DE TUMEURS CEREBRALES

CONCLUSION :

Malgré l'apport de la technologie de neuronavigation, le phénomène de *brain-shift* nuit à l'exérèse chirurgicale optimale des tumeurs cérébrales. L'échographie per-opératoire avec ses nouvelles modalités d'acquisition, dont l'élastographie *ShearWave*, aide à s'affranchir du *brain-shift* afin d'améliorer cette exérèse.

Notre travail a permis l'élaboration d'un protocole reproductible d'acquisition échographique per-opératoire, avec élastographie *ShearWave*, lors de l'exérèse de tumeurs cérébrales. L'utilisation de deux sondes échographiques linéaires permet des acquisitions de qualité en mode B et élastographie *ShearWave*. Notre protocole a permis de définir les contraintes de positionnement de l'échographe pour obtenir un compromis entre stérilité et maniabilité de l'appareil, de réaliser un protocole de housage des sondes et de définir précisément les temps opératoires auxquels réaliser les acquisitions. Les acquisitions seront réalisées en pré-résection après l'ouverture de dure mère, en per-résection puis en post-résection, à l'aide de la sonde SuperLinear™ SL10-2 puis de la sonde SuperLinear™ SLH20-6 "*hockey stick*", avec acquisition mode B (profondeur de 40mm), puis doppler, puis élastographie *ShearWave* (fenêtrage de 0 à 30 kPa) à chaque étape.

L'analyse clinique rétrospective de nos 20 patients montre une exérèse complète dans 80% des cas, avec l'utilisation de ce protocole. Par ailleurs, il existe une tendance à l'amélioration de la survie globale et surtout de la survie sans progression dans la sous-population de glioblastomes avec exérèse complète par rapport à celle avec exérèse partielle. Bien que les résultats n'atteignent pas la significativité, ces données montrent l'apport clinique de ce protocole d'échographie intra-opératoire.

Ce travail préliminaire pose les bases d'une future étude prospective de validation des pratiques courantes afin d'évaluer objectivement l'apport clinique de l'élastographie *ShearWave* en plus de l'échographie per opératoire dans la résection de tumeurs cérébrales. Les acquisitions échographiques seront alors utilisées d'une part dans le cadre du projet d'auto-segmentation par *machine learning*, d'autre part dans l'élaboration d'un nouveau modèle biomécanique patient-spécifique permettant de compenser le *brain-shift* en tenant compte de la rigidité tissulaire. A ce jour, la neuronavigation permet de superposer l'IRM pré-opératoire et les acquisitions échographiques intra opératoires, pour s'affranchir de manière partielle du *brain-shift*. Notre objectif final est d'offrir une véritable compensation du *brain-shift* en temps réel, par l'intégration de notre modèle biomécanique à la neuronavigation, en déformant les voxels de l'IRM pré opératoire pour correspondre à l'état intra opératoire, donc au *brain-shift*.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

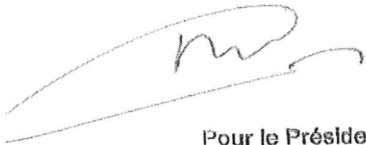
Grenoble, le : 15/07/2020

LE DOYEN

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Patrice MORAND

Pr. Emmanuel GAY



Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Bibliography

1. Askeland C, Solberg OV, Bakeng JBL, et al (2016) CustusX: an open-source research platform for image-guided therapy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 11(4):505–519
2. Balañá C, Alonso M, Hernandez-Lain A, et al (2018) SEOM clinical guidelines for anaplastic gliomas (2017). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 20(1):16–21
3. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, et al (2013) EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 34(2):169–184
4. Baskan O, Silav G, Sari R, Canoz O, Elmaci I (2015) Relationship of intraoperative ultrasound characteristics with pathological grades and Ki-67 proliferation index in intracranial gliomas. *J Med Ultrason* 2001 42(2):231–237
5. Bayer S, Maier A, Ostermeier M, Fahrig R (2017) Intraoperative Imaging Modalities and Compensation for Brain Shift in Tumor Resection Surgery. *Int J Biomed Imaging* 2017:6028645
6. Bercoff J, Tanter M, Fink M (2004) Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 51(4):396–409
7. Carter TJ, Sermesant M, Cash DM, Barratt DC, Tanner C, Hawkes DJ (2005) Application of soft tissue modelling to image-guided surgery. *Med Eng Phys* 27(10):893–909
8. Carton F-X, Chabanas M, Le Lann F, Noble JH (2020) Automatic segmentation of brain tumor resections in intraoperative ultrasound images using U-Net. *J Med Imaging Bellingham Wash* 7(3):031503
9. Cepeda S, Barrena C, Arrese I, Fernandez-Pérez G, Sarabia R (2020) Intraoperative Ultrasonographic Elastography: A Semi-Quantitative Analysis of Brain Tumor Elasticity Patterns and Peritumoral Region. *World Neurosurg* 135:e258–e270
10. Chan HW, Pressler R, Uff C, Gunny R, St Piers K, Cross H, Bamber J, Dorward N, Harkness W, Chakraborty A (2014) A novel technique of detecting MRI-negative lesion in focal symptomatic epilepsy: intraoperative ShearWave elastography. *Epilepsia* 55(4):e30-33
11. Chauvet D, Imbault M, Capelle L, Demene C, Mossad M, Karachi C, Boch A-L, Gennisson J-L, Tanter M (2016) In Vivo Measurement of Brain Tumor Elasticity Using Intraoperative Shear Wave Elastography. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 37(6):584–590
12. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al (2013) EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 34(3):238–253

13. D'Amico RS, Englander ZK, Canoll P, Bruce JN (2017) Extent of Resection in Glioma—A Review of the Cutting Edge. *World Neurosurg* 103:538–549
14. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. (2019) Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. *Rapport. St-Maurice Fra Santé Publique Fr* 161
15. Del Bene M, Perin A, Casali C, Legnani F, Saladino A, Mattei L, Vetrano IG, Saini M, DiMeco F, Prada F (2018) Advanced Ultrasound Imaging in Glioma Surgery: Beyond Gray-Scale B-mode. *Front Oncol* 8:576
16. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al (2017) EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 38(4):e16–e47
17. Eljamel MS, Mahboob SO (2016) The effectiveness and cost-effectiveness of intraoperative imaging in high-grade glioma resection; a comparative review of intraoperative ALA, fluorescein, ultrasound and MRI. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 16:35–43
18. Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, Sirhan D, Hall JA, Collins DL (2017) Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. *Med Image Anal* 35:403–420
19. Ilunga-Mbuyamba E, Avina-Cervantes JG, Lindner D, Arlt F, Ituna-Yudonago JF, Chalopin C (2018) Patient-specific model-based segmentation of brain tumors in 3D intraoperative ultrasound images. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 13(3):331–342
20. Iversen DH, Wein W, Lindseth F, Unsgård G, Reinertsen I (2018) Automatic Intraoperative Correction of Brain Shift for Accurate Neuronavigation. *World Neurosurg* 120:e1071–e1078
21. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnel KS, et al (2017) Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 28(8):1942–1948
22. Jakola AS, Unsgård G, Solheim O (2011) Quality of life in patients with intracranial gliomas: the impact of modern image-guided surgery. *J Neurosurg* 114(6):1622–1630
23. Joldes GR, Wittek A, Couton M, Warfield SK, Miller K (2009) Real-time prediction of brain shift using nonlinear finite element algorithms. *Med Image Comput Comput-Assist Interv MICCAI Int Conf Med Image Comput Comput-Assist Interv* 12(Pt 2):300–307
24. Lindner D, Trantakis C, Renner C, Arnold S, Schmitgen A, Schneider J, Meixensberger J (2006) Application of intraoperative 3D ultrasound during navigated tumor resection. *Minim Invasive Neurosurg MIN* 49(4):197–202
25. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, et al (2016) Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg* 92:255–263

26. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, Martínez-Aguillo M, Navarro LM, Vaz-Salgado MA, Gil-Gil M (2018) SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 20(1):22–28
27. Moiyadi AV, Shetty P, John R (2019) Non-enhancing gliomas: does intraoperative ultrasonography improve resections? *Ultrasonography* 38(2):156–165
28. Morin F (2017) Simulation biomécanique sous contraintes du cerveau pour la compensation per-opératoire du brain-shift. thesis, Grenoble Alpes
29. Morin F, Courtecuisse H, Reinertsen I, Lann FL, Palombi O, Payan Y, Chabanas M (2018) Resection-induced brain-shift compensation using vessel-based methods. *Med. Imaging 2018 Image-Guid. Proced. Robot. Interv. Model. International Society for Optics and Photonics*, p 105760Q
30. Morin F, Courtecuisse H, Reinertsen I, Le Lann F, Palombi O, Payan Y, Chabanas M (2017) Brain-shift compensation using intraoperative ultrasound and constraint-based biomechanical simulation. *Med Image Anal* 40:133–153
31. Nabavi A, Black PM, Gering DT, et al (2001) Serial intraoperative magnetic resonance imaging of brain shift. *Neurosurgery* 48(4):787–797; discussion 797-798
32. Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, Hastreiter P, Greiner G, Fahlbusch R (2000) Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47(5):1070–1079; discussion 1079-1080
33. Nitsch J, Klein J, Dammann P, Wrede K, Gembruch O, Moltz JH, Meine H, Sure U, Kikinis R, Miller D (2019) Automatic and efficient MRI-US segmentations for improving intraoperative image fusion in image-guided neurosurgery. *NeuroImage Clin* 22:101766
34. Omuro A (2013) Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. *JAMA* 310(17):1842
35. Pino M, Imperato A, Musca I, et al (2018) New Hope in Brain Glioma Surgery: The Role of Intraoperative Ultrasound. A Review. *Brain Sci* 8(11):202
36. Prada F, Del Bene M, Rampini A, et al (2019) Intraoperative Strain Elastasonography in Brain Tumor Surgery. *Oper Neurosurg Hagerstown Md* 17(2):227–236
37. Rasmussen I-A, Lindseth F, Rygh OM, Berntsen EM, Selbekk T, Xu J, Nagelhus Hernes TA, Harg E, Håberg A, Unsgaard G (2007) Functional neuronavigation combined with intra-operative 3D ultrasound: initial experiences during surgical resections close to eloquent brain areas and future directions in automatic brain shift compensation of preoperative data. *Acta Neurochir (Wien)* 149(4):365–378
38. Riva M, Hennersperger C, Milletari F, Katouzian A, Pessina F, Gutierrez-Becker B, Castellano A, Navab N, Bello L (2017) 3D intra-operative ultrasound and MR image guidance: pursuing an ultrasound-based management of brainshift to enhance neuronavigation. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 12(10):1711–1725

39. Săftoiu A, Gilja OH, Sidhu PS, et al (2019) The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 40(4):425–453
40. Sarvazyan AP, Rudenko OV, Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY (1998) Shear wave elasticity imaging: a new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol* 24(9):1419–1435
41. Sastry R, Bi WL, Pieper S, Frisken S, Kapur T, Wells W, Golby AJ (2017) Applications of Ultrasound in the Resection of Brain Tumors. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging* 27(1):5–15
42. Scholz M, Lorenz A, Pesavento A, Brendel B, Khaled W, Engelhardt M, Pechlivanis I, Noack V, Harders A, Schmieder K (2007) Current status of intraoperative real-time vibrography in neurosurgery. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 28(5):493–497
43. Scholz M, Noack V, Pechlivanis I, et al (2005) Vibrography during tumor neurosurgery. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 24(7):985–992
44. Selbekk T, Jakola AS, Solheim O, Johansen TF, Lindseth F, Reinertsen I, Unsgård G (2013) Ultrasound imaging in neurosurgery: approaches to minimize surgically induced image artefacts for improved resection control. *Acta Neurochir (Wien)* 155(6):973–980
45. Sepúlveda-Sánchez JM, Muñoz Langa J, Arráez MÁ, Fuster J, Hernández Laín A, Reynés G, Rodríguez González V, Vicente E, Vidal Denis M, Gallego Ó (2018) SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 20(1):3–15
46. Shinoura N, Takahashi M, Yamada R (2006) Delineation of brain tumor margins using intraoperative sononavigation: implications for tumor resection. *J Clin Ultrasound JCU* 34(4):177–183
47. Sweeney JF, Smith H, Taplin A, Perloff E, Adamo MA (2018) Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection. *J Neurosurg Pediatr* 21(5):504–510
48. Unsgaard G, Gronningsaeter A, Ommedal S, Nagelhus Hernes TA (2002) Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality. *Neurosurgery* 51(2):402–411; discussion 411-412
49. Wang J, Liu X, Hou WH, Dong G, Wei Z, Zhou H, Duan YY (2008) The relationship between intra-operative ultrasonography and pathological grade in cerebral glioma. *J Int Med Res* 36(6):1426–1434
50. Wang Y, Wang Y, Dong Y, Wang Y (2006) The value of intraoperative ultrasonography in neurosurgery. *J Med Ultrason* 2001 33(1):61–64
51. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al (2017) European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 18(6):e315–e329

52. Xiao Y, Eikenes L, Reinertsen I, Rivaz H (2018) Nonlinear deformation of tractography in ultrasound-guided low-grade gliomas resection. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 13(3):457–467
53. RStudio Team (2019). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>.

Annex

Disposition of ultrasound scanner in the operating theater



Probe draping protocol

Take this Drape



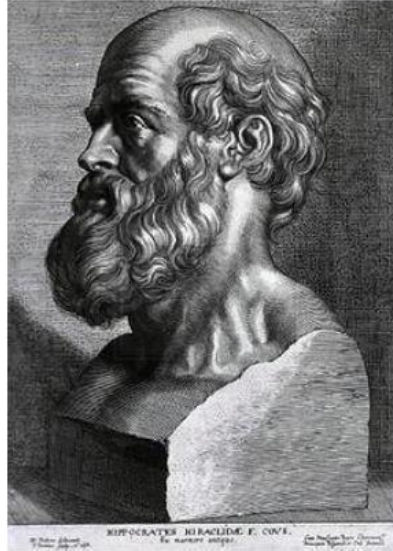
Result needed



Be careful to not have any visible air bubble between the house and the acoustic imprint, in particular by placing a lot of ultrasound gel.

Be careful with the "hockey stick", put a lot of gel to be able to tighten the cover well, because more difficult to cover well.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

Au Pr Emmanuel GAY, merci d'avoir accepté d'être le président du jury de ma thèse. Merci pour ces 5 ans d'internat où j'ai bien mûri médicalement, chirurgicalement et humainement, notamment grâce à vous. Vous êtes inspirant, notamment en tant qu'opérateur neurochirurgical, tout en ayant la chefferie de notre service, du pôle et la présidence de la SFNC ; tout ceci a le don de me donner le vertige. J'aime à me souvenir de ces diverses discussions animées et joviales, notamment sur la gastronomie haut savoyarde durant ces longues opérations épuisantes. Malgré votre emploi du temps très chargé, vous étiez toujours disponible.

Au Pr Stéphan CHABARDES, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour ces 5 ans d'internat où vous m'avez appris beaucoup, notamment à être systématique (la première qualité d'un stéréotaxicien et à garder son calme lors des difficultés. J'ai beaucoup apprécié votre accent et nos discussions sur le Sud durant les opérations, qui me rappelaient mon pays.

Au Pr Olivier PALOMBI, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Merci pour ces 5 ans d'internat où vous m'avez appris beaucoup, notamment votre rigueur chirurgicale. Merci tout particulièrement à vous de m'avoir fait connaître l'équipe de recherche de Matthieu Chabanas, ce qui m'a permis de réaliser un master 2 et ce travail de thèse.

Au Dr Éric SEIGNEURET, merci d'avoir accepté d'être dans mon jury de thèse. Merci beaucoup pour ces 5 ans d'internat où vous m'avez appris énormément, notamment en pédiatrie que j'affectionne tant, mais aussi dans tous les domaines de la neurochirurgie que vous maîtrisez. On a toujours fait une bonne équipe pédiatrique ensemble, peut être grâce à notre Bretagne commune. J'ai beaucoup apprécié votre gentillesse, votre passion pour la musique, nos discussions notamment sur la gastronomie et l'œnologie.

Au Dr Matthieu CHABANAS, mon directeur de thèse et mon superviseur de recherche privilégié, merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci beaucoup pour ces 4 ans de collaboration et supervision en recherche. Grâce à toi, j'ai connu l'échographie per opératoire en neurochirurgie, la Norvège pour apprendre la technique, réalisé un master 2, cette thèse et participé à divers projets de recherche. J'ai beaucoup apprécié ta disponibilité et ta volonté de comprendre nos besoins chirurgicaux afin d'améliorer les projets de recherche.

Aux Neurochirurgiens m'ayant encadré

A l'équipe Grenobloise

Au Pr Jean-Guy PASSAGIA, merci pour ces 5 ans d'internat par votre sagesse inspirante et votre simplicité. J'ai beaucoup apprécié votre passion pour la musique et votre symbiose avec votre groupe de musique.

Au Dr Ahmad ASHRAF, « Mon Ami », merci énormément pour ces 5 ans d'internat, vous m'avez tant appris chirurgicalement bien sûr, opérateur talentueux que vous êtes, mais surtout humainement. La vie n'a pas été tendre avec vous mais vous en gardez le meilleur, l'humain. J'ai beaucoup apprécié votre omniprésence et disponibilité clinique et humaine, ainsi que votre exigence bienveillante. Votre porte, pourtant sans poignée et souvent fermée, était toujours prête à s'ouvrir pour nos demandes de conseil. Sachez que je vous estime beaucoup et j'espère pouvoir encore profiter de votre compagnonnage et de votre cuisine dans 2 ans.

Au Dr Dominique HOFFMANN, notre « électron libre », merci pour ces 5 ans d'internat où vous m'avez appris notamment l'autonomie et la débrouillardise chirurgicale qu'il faut avoir lorsque tout ne se passe pas comme prévu, vous qui avez connu tellement d'évolution technique. J'ai beaucoup apprécié

votre simplicité et vos discussions sur la culture scientifique. J'admire votre énergie et votre volonté d'aider les patients avec qui vous avez une relation privilégiée.

A Laurent SELEK, tu m'avais interdit de te vouvoyer et de t'appeler « docteur ». Merci pour tout, tu m'as tellement appris et fait rire en 2 ans... tu étais pour moi le mentor parfait et un ami. Tu m'as totalement conforté dans ma vocation pédiatrique et tumorale, mais j'aurais tant voulu que tu m'en apprennes plus... Cette thèse nous devions la faire ensemble... Ta perte a été une épreuve si difficile pour tous. Tu m'auras appris au final qu'il faut savoir aussi se protéger pour faire ce métier. Ce travail est loin d'être à la hauteur de tes exigences mais je te le dédie quand même.

Au Dr Benjamin NICOT, merci pour cette année et demi où tu m'as appris ta rigueur, ton expérience et ton analyse du rachis dégénératif même si tu étais jeune chef. J'ai beaucoup apprécié ton dynamisme, ton sérieux et ton humour discret. Tu es vite parti à la clinique Belledonne où tu t'épanouis comme j'ai pu voir à plusieurs reprises. Bonne continuation.

Au Dr Stéphanie ISNARD, notre « touche féminine » de l'équipe, merci pour ces 5 ans pendant lesquels je t'ai connu brièvement co-interne puis surtout jeune chef. Tu m'as notamment appris et montré l'exigence de ce travail, grosse bosseuse que tu es. J'ai beaucoup apprécié évoluer parallèlement à toi mais aussi sous ta supervision, en formant la « TEAM Espoir » avec Morgane. Merci pour la confiance que tu m'as rapidement accordée.

Au Dr Emmanuel DE SCHLICHTING, notre « ours mal léché », merci pour ces 4 ans pendant lesquels de co-internes d'interCHU fâchés, nous avons finis duo d'échographistes de tumeurs cérébrales heureux. Je te dois beaucoup, notamment cette thèse et ce travail qui sans toi n'existerais pas. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi notamment en oncologie, que tu as su reprendre avec brio au vu des circonstances.

Au Dr François LECHANOINE, notre « neurochirurgien beau gosse », merci pour ces 3 ans de compagnonnage en tant que co-interne puis en tant que chef de clinique. Tu m'as beaucoup appris notamment en pédiatrie et en endoscopie, où tu es un expert. Je me rappellerai toujours de cette ventriculoscopie jusqu'en C6 chez un nouveau-né. J'ai beaucoup apprécié nos moments de décompression, où tu n'étais pas le dernier, de Grenoble jusqu'en Israël voire en Palestine.

A l'équipe Toulousaine

Merci à toute l'équipe toulousaine qui m'a conforté dans ma vocation de neurochirurgien depuis le début. Ils m'ont conseillé de choisir l'internat de Neurochirurgie à Grenoble juste avant de commencer l'internat. J'y ai réalisé 6 mois d'inter-CHU très enrichissant et j'y pars pour 2 ans de chef de clinique.

Merci à mes supers co-internes.

A toute l'équipe paramédicale de la Neurochirurgie toulousaine en passant par le Bloc, les unités et le secrétariat, que je vais retrouver dans peu de temps.

Merci, à l'équipe de Craniosténose (Dr Béatrice MORAND, Dr Virginie LAFONTAINE, à tous les internes de CMF), à l'équipe de chirurgiens Anneciens m'ayant encadré pendant 6 mois

Aux CMF, chez qui j'ai réalisé un hors filière très instructif avec Claire comme super co-interne, au colloque de RCP TSN (Dr Sylvie GRAND, Dr Caroline PASTERIS, Dr Julien PAVILLET), aux Neurologues (Dr Valérie FRAIX, Dr Anna CASTRIOTO), au service de Neuroradiologie, au Service d'anesthésie-réanimation Neurochirurgicale, Au Service de réanimation polychirurgicale, au service d'ORL/CMF 6eM et L, au bloc des Urgences/Déchocage, au service de Réanimation pédiatrique, à toute l'équipe paramédicale de la chirurgie pédiatrique, au bloc de pédiatrie.

Merci tout particulièrement, à mes co-internes de Neurochirurgie (the Brotherhoods) (Araneu, Julien, Clément, Mazen, Bouya, Laminou, Evguenie, Dianka, Achille, Sylla, Emiliano, Rivus, Louis, Stephan).

A tous les externes avec qui j'ai eu plaisir de partager ma passion, véritables bras droit cliniques de l'interne de neurochirurgie.

Merci, à la famille Neurochirurgicale Grenobloise qui même si morcelée, forme une vraie famille qui se réunit lors des soirées annuelles de Mr GAY et qui se soutient lors des moments difficiles ; aux supers secrétaires, toujours là pour nous aider, taper nos dictées et gérer nos consultations ; au service de l'EST, qui m'a connu bébé interne puis tout le long de ces 5 ans ; et au service de l'OUEST ; aux ASH, qui nous chouchotent et prennent soin de nous. Au Bloc de Neurochirurgie, le cœur de ce métier, où nous passons beaucoup d'heures, un peu comme notre sanctuaire.

A ma famille, ma mère et mon père, ma garde très rapprochée à qui je dois quasiment tout. A Mes frères et sœurs mauzacais, qui m'apaisent, me ramènent à la réalité et sont essentiels à mon bien-être. A mes amis de fac et co-externes. A la coloc et l'inter-coloc, à mes amis grenoblois et co-internes

A toi ma Ju'

Ma plus belle rencontre, qui a bouleversé tous mes plans. Je n'étais pas préparé à tout cela... Tu es si belle, si aimante, si attentionnée. Tu es devenue tant pour moi. Ma confidente, ma globetrotteuse, ma biostatisticienne privilégiée, ..., brillante médecin, éternelle scientifique que tu es et future grande universitaire que tu deviendras. Ma place est à tes côtés à t'épauler et à t'aimer. Je te promets que nous allons continuer à « denser » ensemble sur le rythme de la vie afin d'y découvrir toutes ces facettes. Je t'aime.

Merci à vous tous et pour tout. Et à tous ceux que je n'ai pas cités.
Vous avez chacun participé à faire de moi l'homme que je suis et le futur neurochirurgien que je sera

RESUME

Introduction : Le *brain-shift* gêne l'exérèse tumorale complète (ETC) des tumeurs cérébrales malgré les outils de neuronavigation. L'échographie per opératoire aide à s'affranchir du *brain-shift* et améliore l'exérèse chirurgicale. Nous avons déjà proposé des méthodes de compensation du *brain-shift* à l'aide d'acquisitions échographiques per-opératoires. L'élastographie *ShearWave* (ESW), une nouvelle modalité échographique, peut discerner de façon fiable la rigidité tumorale du parenchyme cérébral sain. Nous avons développé un protocole clinique reproductible d'acquisition échographique per-opératoire avec ESW.

Méthodes : Nous avons utilisé l'échographe Aixplorer et testé 4 sondes différentes. Nous avons analysé rétrospectivement l'ETC, la récurrence locale, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Résultats : Nous avons réalisé 20 résections tumorales assistées de l'échographie per-opératoire avec ESW d'Octobre 2018 à Février 2020. Nous avons conservé les 2 sondes linéaires (SL10-2 et SLH20-6 "*hockey stick*"), établi le protocole de housage et le positionnement de l'échographe en salle d'opération. Les acquisitions se feront en pré-résection après ouverture de la dure-mère, en per-résection puis en post-résection, avec une acquisition mode B (profondeur 40 mm), puis doppler, puis ESW (fenêtrage de 0 à 30 kPa) pour chaque sonde. 80% des patients opérés avec ce protocole avaient une ETC, ce qui tendrait à permettre une meilleure SSP et une meilleure SG, sans toutefois atteindre la significativité.

Conclusion : Nous réaliserons une étude prospective afin d'évaluer objectivement l'apport clinique de l'élastographie dans la résection de tumeurs cérébrales.

MOTS CLÉS : Brain-shift, élastographie *ShearWave*, échographie per-opératoire, tumeur cérébrale, neuro-oncologie.