HAL
open science

Grading des tumeurs cérébrales pédiatriques : valeur diagnostique limitée des paramètres de la perfusion DSC et ASL à 1,5 Tesla et pour les tumeurs infratentorielles

Benoit Testud

▶ **To cite this version:**

Benoit Testud. Grading des tumeurs cérébrales pédiatriques : valeur diagnostique limitée des paramètres de la perfusion DSC et ASL à 1,5 Tesla et pour les tumeurs infratentorielles. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02978664

HAL Id: dumas-02978664

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978664v1

Submitted on 26 Oct 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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Grading des tumeurs cérébrales pédiatriques: Valeur diagnostique limitée des paramètres de la perfusion DSC et ASL à 1,5 Tesla et pour les tumeurs infratentorielles.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 7 Octobre 2020

Par Monsieur Benoit TESTUD

Né le 16 août 1991 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur GIRARD Nadine	**Président**
Monsieur le Professeur SCAVARDA Didier	**Assesseur**
Monsieur le Professeur VAROQUAUX Arthur	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) STELLMANN Jan-Patrick	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A mon maître et président du jury, madame le Professeur Nadine Girard,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. C'est grâce à vous que j'ai découvert la neuroradiologie. C'est un privilège de compter parmi l'un de vos élèves et de pouvoir poursuivre mon parcours professionnel dans votre service. J'espère me montrer digne de votre confiance.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A monsieur le Professeur Pr Didier Scavarda,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Votre expertise en neurochirurgie pédiatrique est une référence. Je me réjouis de collaborer avec vous prochainement. J'espère apprendre de votre grande expérience.

A monsieur le Professeur Pr Arthur Varoquaux,

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse. Ton parcours singulier est une inspiration pour moi. Merci pour ton aide et tes précieux conseils.

A mon directeur de thèse, monsieur le Docteur Jan-Patrick Stellmann,

Merci pour ta grande implication dans ce travail. J'ai particulièrement apprécié ta réactivité, ta rigueur et ton immense disponibilité. J'attends avec impatience nos prochaines collaborations.

A l'ensemble des équipes médicales de radiologie de l'AP-HM qui m'ont accompagné durant mon internat :

Au Professeur Jean-Michel Bartoli, merci de m'avoir accueilli pour mon tout premier choix d'interne dans votre service. Vous incarnez la radiologie marseillaise. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes maîtres,
Les Professeurs Guy Moulin, Jean-Yves Gaubert, Alexis Jacquier, Michel Panuel, Kathia Chaumoître, Christophe Chagnaud, Pierre Champsaur, Thomas Le Corroller, Philippe Petit et le Docteur Gilles Piana.
Merci pour votre investissement et votre pédagogie.

Aux praticiens hospitaliers et assistants (actuels et anciens),
Les Docteurs Pierre-Antoine Barral, Karim Rouabah, Alexia Dabadie, Basile Puech, Anaïs Grob, Melinda Kheiri, Aurélie Dehaene, Marie Bourachot, Alexandre Allary, Paul Habert, Julien Vaccaro, Stéphanie Coze, Caroline Prost, David Chemouni, Jerome Soussan, Elsa Chetrit, Florence Rodriguez, Rémi Fernandez, François Poullain, Paul Knoepflin, Lisa Calderon, Clémentine Simon, Julian Touati, Camille Touzery, François Arnaud, Marie Ligneres, Eva Beschmout, Ana Carballeira Alvarez, Samia Akkari, Ugo Scemama, Catherine Desvignes, Harmony Pico, Elodie Santiago, Sarah Pagliano, Daphne Guenoun.
Merci pour votre accompagnement et votre soutien.

A l'équipe de l'institut Paoli-Calmettes,
Merci aux Docteurs Gilles Piana, Nassima Daidj, Jean Izaaryene, Serge Brunelle, Valeria De Luca ainsi qu'à tous les manipulateurs. Je garde d'excellents souvenirs de stage où j'ai beaucoup appris et pris plaisir à travailler avec vous.

A l'équipe du laboratoire CEMEREM,
Merci au Professeur Maxime Guye de m'avoir accueilli et de me donner la chance de poursuivre notre collaboration dans son équipe. Mention spéciale pour Ludovic de Rochefort et Arnaud Le Troter pour leur aide précieuse lors de mon stage.

A l'équipe de radiologie de l'hôpital Lapeyronie de Montpellier,
Spécialement au Professeur Catherine Cyteval et aux Docteurs Marie-Pierre Baron-Sarrabere, Yann Thouvenin, Christophe Leplat et Slim Ghomadi du département ostéo-articulaire. Merci pour votre accueil et votre pédagogie.

Un remerciement particulier au service de **Neuroradiologie de la Timone du Professeur Nadine Girard,** aux Docteurs Hervé Brunel, Pierre Lehmann, Philippe Dory Lautrec, Anthony Reyre, Gilles Brun, Xavier Carle, Aurélie Manchon et Charlotte Seiler.
Vous avez contribué à mon amour pour la neuroradiologie et je vous en remercie. Je suis très heureux de poursuivre notre collaboration durant mon assistanat.

A tous les internes que j'ai côtoyés en stage,
Dans l'ordre chronologique, spécialement, Alexandre, Pierre et Jean-François qui m'ont permis de survivre à mon premier choix au château grâce à leur bonne humeur et Rémy avec qui il est impossible de s'ennuyer.

Estelle pour notre stage en radiopédiatrie.

Sarkis et Aurélie avec qui je me suis bien marré en médecine nucléaire.

Geoffrey mon binôme de l'IPC, à la fois brillant et drôle et le quatuor de la mammographie, Marie B, Clémentine, Anne-Claire et Clara.

Justine, Chloé, François, Basile, Assmaa et mes socles préférés « Panneau et Planche » avec qui j'ai passé le meilleur semestre de tout mon internat.

L'équipe de mâle de la Conception hiver 2018-2019, Maxime, Michael, Jean, Jean-François, sans aucun doute mon choix le plus sale et dans lequel pourtant j'ai tant appris.

Mes co-internes de Montpellier, Margaux, Mehdi, William, Jessica, Stéphane, Sofiane, Ancelin, Ugo et bien sur notre CCA Christophe qui m'ont accueilli et permis de passer un super choix. Dédicace à JF qui a été une révélation pour moi durant cet inter-CHU aussi bien d'un point de vue amical que professionnel et avec qui j'entrevois un avenir flamboyant.

Laurent, Margaux R, Blandine, Christelle et Sivadji, qui m'ont gentiment accepté dans leur choix et qui m'ont sauvé de la solitude du labo. Merci Laurent pour ton humeur aiguisée et ton aide dans nos récents projets.

Mes co-internes qui m'accompagnent dans mon ultime choix Margaux S (et ses colis), Géraldine (ses chiens et ses bivouacs), Thomas L, Michael (et ses offs) qui va me manquer à l'IPC, Romain (et ses chemises) et Thibault. Maxime également que je cite ici parce qu'il sera toujours un membre à part entière du service de neuroradiologie.

Aux internes de ma promotion 2015 que j'ai malheureusement peu côtoyé Thomas V, Capucine, Firdaouss, Christopher, Mathieu, Pauline et Lilia.

A tous les plus jeunes à qui j'ai hâte de faire découvrir l'univers de la neuroradiologie.

Au groupe « Cases » et ses membres : Benjamin, Remi, Paul, François, Robin et Julian qui me nourrit avec délectation de magnifique dossier dans un climat fort appréciable.

A tous les manipulateurs radios que j'ai rencontrés durant ces années.

A mes amis de toujours, Enzo, Joanna (vive les jeunes mariés !?) et Gaël. Merci de votre soutien et de votre amitié depuis toutes ces années. Merci de pouvoir compter sur vous quand j'en ai besoin et de pardonner mes nombreux défauts !

A Sylvain, avec qui j'ai passé une grande partie de mon chemin et que j'ai malheureusement perdu de vue.

A Hugo, qui m'a accompagné et soutenu durant ma première année de médecine dans nos appartements sordides de la rue Nègre.

A ma famille, mes parents, merci pour votre implication totale et votre soutien sans faille depuis toujours. Tout ce que j'ai accompli, c'est grâce à vous. Je vous suis d'une éternelle reconnaissance. A ma sœur, merci pour ton soutien malgré la distance.

A toi Annabelle, merci d'être là malgré toutes les contraintes que j'ai pu t'imposer. Merci de m'avoir suivi à Marseille. A notre futur.

A tous ceux que j'ai oubliés sans le vouloir.

Table des matières

PARTIE 1. Thèse article – Version française 3

ABREVIATIONS 4

RESUME 5

INTRODUCTION 6

MATERIELS ET METHODES 7

- Population et données cliniques
- Protocole d'imagerie
- Post-traitement et définition des régions d'intérêts (ROI)
- Analyse statistique

RESULTATS 10

- Cohorte
- Corrélation entre les paramètres de la perfusion et les méthodes de mesures
- Les paramètres conventionnels ne permettent pas la distinction bas versus haut grade à 1,5T
- Capacités à distinguer les tumeurs de bas et de haut grade ainsi que l'histologie
- La localisation tumorale influence les performances du grading des paramètres de la perfusion
- Des paramètres alternatifs peuvent améliorer le grading dans la fosse postérieure
- Capacités limitées des paramètres de perfusion pour distinguer les histologies parmi les tumeurs de haut grade

DISCUSSION 19

- L'hétérogénéité d'une cohorte non sélectionnée influence la corrélation entre les mesures de perfusion
- Grading tumoral : performance modérée de la perfusion ASL et DSC en dehors de cohortes
- Précision acceptable du grading tumoral à 3T et pour les tumeurs supra-tentorielles
- Les paramètres temporels de la DSC pourraient pallier aux insuffisances des paramètres conventionnels pour les tumeurs infra-tentorielles
- La pertinence du placement des ROIs et de la normalisation des paramètres
- Limitations

CONCLUSION 23

REFERENCES 24

PARTIE 2. Original research 27

ABSTRACT 29

INTRODUCTION 30

MATERIALS AND METHODS 31
- Patient population and clinical data
- Image acquisition
- Image processing and regions of interest (ROI) definition
- Statistical analysis

RESULTS..... 34
- Patients
- Correlation between perfusion parameters and method of measurement
- Perfusion parameters cannot distinguish between low-and high-grade tumors at 1.5T
- Abilities to distinguish low-and high-grade tumors and histology
- Tumor location influences grading performances of perfusion parameters
- Alternative metrics might improve grade differentiation in infratentorial location
- Restricted abilities of perfusion parameters to distinguish between histology groups

DISCUSSION..... 36
- Heterogeneity of an unselected real-life cohort impairs the correlation between perfusion metric
- Tumor grading : moderate performance of ASL and DSC perfusion outside of homogenous cohorts
- Acceptable accuracy for tumor grading only at high fields and for supratentorial tumors
- Additional DSC metrics might overcome the shortcoming for infratentorial tumors
- The relevance of ROI selection and parameter normalization
- Limitations

CONCLUSION..... 39

REFERENCES 40

FIGURES AND TABLES 44

PARTIE 1

Thèse article – Version française

Grading des tumeurs cérébrales pédiatriques : Valeur diagnostique limitée des paramètres de la perfusion DSC et ASL à 1,5 Tesla et pour les tumeurs infra-tentorielles

ABREVIATIONS

ACC: Accuracy ; efficacité
ADC: Apparent Diffusion Coefficient ; coefficient apparent de diffusion
AIF: Arterial Input Function ; fonction d'entrée artérielle
ASL: Arterial Spin Labelling ; technique de perfusion
AUC: Area Under the Curve ; aire sous la courbe
CBV: Cerebral Blood Volume ; volume sanguin cérébral
CBVc: Cerebral Blood Volume corrected; volume sanguin cérébral corrigé
CBF: Cerebral Blood Flow ; flux sanguin cérébral
DSC: Dynamic Susceptibility Contrast, perfusion de premier passage T2EG
FDR: False Discovery Rate ; analyse statistique de correction pour tests multiples
K2: coefficient de perméabilité vasculaire
MTT: Mean Transit Time ; temps de transit moyen
PLR/NLR: Positive and Negative Likelihood Ratio ; rapport de vraisemblance positif et négatif
PPV/NPV: Positive and Negative Predictive Value ; valeur prédictive positive et négative
p: p-value; valeur p
PASL: Pulsed-ASL; ASL pulsée
oSVD: time insensitive oscillation Singular Value Decomposition
ROC: Receiver Operating Characteristic
ROI: Region Of Interest ; region d'intérêt
SEN: Sensibilité
SNC: Système Nerveux Central
SNR: Signal to Noise Ratio ; rapport signal sur bruit
SPE: Spécificité
TE: Temps d'Echo
TMAX: Temps maximum de la fonction résiduelle
tMIP: time Maximum Intensity Projection ; projection d'intensité maximale
TR: Temps de Répétition
TTP: Time To Peak ; temps d'ascension au pic

RESUME

Contexte.

Les perfusions de premier passage « Dynamic susceptibility Contrast » (DSC) et « Arterial Spin Labeling » (ASL) sont considérées comme utiles dans le grading des tumeurs cérébrales pédiatriques, mais leurs valeurs diagnostiques en conditions réelles restent encore à déterminer. Nous proposons d'explorer la capacité de la perfusion DSC et de la perfusion ASL à distinguer les tumeurs de bas et haut grade dans une cohorte non sélectionnée de tumeurs cérébrales pédiatriques.

Méthode.

Nous avons rétrospectivement comparé les paramètres standards de perfusion cérébrale (volume sanguin cérébral et flux sanguin cérébral) à 3T et à 1,5T de 46 patients naïfs de traitement en traçant des régions d'intérêt (ROI) par consensus de deux neuroradiologues sur les portions solides de chaque tumeur. Les capacités discriminantes des paramètres de perfusion ont été évaluées par des analyses de type ROC (Receiver Operating Characteristic) sur la cohorte entière, en fonction de la topographie sus ou sous-tentorielle et en fonction de l'intensité du champ magnétique.

Résultats.

Les paramètres de la perfusion DSC et ASL ont montré des performances faibles à modérées pour distinguer les tumeurs de bas et haut grade (AUC entre 0,548 et 0,697). La distinction était bien meilleure pour les tumeurs sus-tentorielles (AUC entre 0,777 et 0,810) que sous-tentorielles, où aucun des paramètres n'était statistiquement significatif. Nous avons observé une meilleure différenciation entre les tumeurs de bas et haut grade à 3T qu'à 1,5T. Pour le grading des tumeurs sous-tentorielles, les paramètres temporels de la DSC ont montré des performances supérieures à celles des paramètres conventionnels (AUC ≥ 0,8).

Conclusions.

Les perfusions DSC et ASL présentent des capacités modérées pour distinguer les tumeurs cérébrales de bas et haut grade dans une cohorte pédiatrique non sélectionnée. Les paramètres temporels de la perfusion DSC apparaissent comme une alternative intéressante aux paramètres conventionnels pour les tumeurs sous-tentorielles. L'évaluation à 3T devrait être privilégiée vis-à-vis de celle à 1,5T.

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes du système nerveux central (SNC) sont les cancers solides les plus fréquents de la population pédiatrique [1]. La caractérisation préopératoire est un défi compte tenu des nombreuses variations histologiques et biologiques des tumeurs. On attend de l'imagerie qu'elle fournisse les informations les plus pertinentes pour la prise en charge des patients. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est le meilleur outil de caractérisation in vivo des tumeurs intracrâniennes. Cependant, les séquences conventionnelles incluant la pondération T2 et la pondération T1 avec injection de produit de contraste [2–4] ne sont pas capables de distinguer avec exactitude les tumeurs de bas et haut grade.

Les techniques d'imagerie avancées en IRM telle que la diffusion (notamment la valeur du coefficient apparent de diffusion (ADC) [5, 6] avec la spectroscopie [7, 8] fournissent des informations pertinentes dans la caractérisation tumorale et une analyse combinée est considérée comme améliorant la performance du grading des tumeurs cérébrales [9, 10]. L'étude des paramètres de la microcirculation peut également apporter une assistance valable dans l'évaluation tumorale [11, 12]. Actuellement, l'étude de la perfusion cérébrale est principalement réalisée avec la technique DSC qui nécessite une injection de produit de contraste gadoliné à haut débit via des voies veineuses de bon calibre [13]. Certains auteurs ont montré que le volume sanguin tumoral [14–16] et le flux sanguin tumoral [17] de la perfusion DSC sont capables de discriminer les tumeurs cérébrales de bas et haut grade. L'ASL est une technique non invasive d'étude de la perfusion cérébrale [18, 19] et donc particulièrement adaptée pour la population pédiatrique. De précèdent travaux ont exploré le rôle de l'ASL dans le grading des tumeurs cérébrales pédiatriques [20, 21] et dans l'évaluation de la densité vasculaire histologique [22, 23] avec des résultats prometteurs. Néanmoins, peu de données sont disponibles sur la comparaison entre les deux techniques et les résultats sont contradictoires [24–26]. De plus, la valeur de ces approches en pratique quotidienne, c'est-à-dire avec une grande hétérogénéité histologique, avec des topographies tumorales variables et en fonction du champ magnétique n'est pas définie [27]. Ainsi l'objectif de notre étude était d'explorer la valeur diagnostique de la perfusion DSC et ASL, plus particulièrement leurs capacités à distinguer les tumeurs de bas et haut grade dans une cohorte représentative non sélectionnée de tumeurs cérébrales pédiatriques.

MATERIELS ET METHODES

Population et données cliniques

Nous avons, de manière rétrospective, évalué tous les patients pédiatriques consécutifs (âge < 18 ans) adressés dans notre service pour caractérisation d'une tumeur cérébrale parenchymateuse entre mai 2015 et janvier 2020. Chaque patient était naïf de tout traitement en dehors des cas particuliers de dérivation ventriculaire d'urgence pour hydrocéphalie. Cette étude a été approuvée par le comité éthique de notre établissement (RGPD/Ap-Hm, 2020-79). Nous avons sélectionné les patients pour lesquels l'IRM d'évaluation pré-thérapeutique comprenait à la fois une séquence de perfusion DSC et une séquence de perfusion ASL de qualité satisfaisante (absence d'artéfact de mouvement et absence d'artéfact lié à du matériel dentaire ou en lien avec des problèmes d'injection de produit de contraste). Le diagnostic histologique était connu pour chaque cas. Aucun patient n'avait d'antécédent de pathologie cardiaque ou d'hypertension ou de vasculopathie susceptible d'altérer la perfusion cérébrale. Les tumeurs étaient répertoriées en fonction de la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du SNC 2016 [28]. Les grades I et II étaient considérés de bas grade tandis que les grades III et IV étaient considérés de haut grade. Les diagnostics histologiques réalisés avant la mise à jour de 2016 ont été reclassés de manière aussi précise que possible. Certaines IRM [16] ont été réalisées sous sédation (anesthésie avec ventilation spontanée) ; ce qui constitue une condition nécessaire chez les enfants jeunes (< 5 ans) pour obtenir une qualité d'examen suffisante. L'induction était réalisée avec du sevoflurane et entretenue avec du propofol intra-veineux sous monitorage de la capnie.

Protocole d'imagerie

Les examens ont été réalisés sur une IRM 1,5T (Aera, Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une antenne tête à 20 canaux et une IRM 3T (Skyra, Siemens, Erlangen, Allemagne) avec une antenne tête 32 canaux. Le protocole comprenait des séquences standards pour les tumeurs cérébrales : une séquence T1, une séquence T2, une séquence FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery), une séquence T2 écho de gradient, une séquence de diffusion et une séquence tri-dimensionnelle (3D) T1 avec injection de produit de contraste.

La perfusion DSC été réalisée en utilisant une séquence T2 écho planaire avec suppression du signal de la graisse. Les paramètres d'acquisition étaient à 3T : temps de répétition (TR) 2350ms ; temps d'écho (TE) 23ms ; angle de bascule 90°. A 1,5T : TR 1610ms ; TE 30ms ; angle de bascule 90°. Les premières images ont été acquises sans contraste puis durant le premier passage du bolus de produit de contraste gadoliné (0,1 mmol/kg de gadoterate meglumine (Dotarem®, Guerbet, France)) via une voie veineuse périphérique de 20 à 22 gauge sur le membre supérieur à un débit de 3 à 5 mL/s, suivies d'un flush de solution salée à la même vitesse. Les injections chez les nouveau-nés ou jeunes enfants ont été exécutées manuellement sur des voies veineuses de 24 gauge aussi rapidement que possible. Nous n'avons pas utilisé de pré-bolus avant l'acquisition.

La perfusion ASL à 3T a été réalisée avec une séquence 3D pulsée (PASL), un temps de marquage de 700 ms, un délai post-marquage (temps d'inversion) de 1400 ms pour les enfants de moins de 4 ans et de 1900 ms pour les enfants de plus de 4 ans. Les autres paramètres étaient : TR 5000ms ; TE 18,28ms ; angle de bascule 180°. Une séquence additionnelle 3D rapide en densité de protons était utilisée pour quantifier le flux sanguin cérébral (TR 80ms ; TE 30ms ; angle de bascule 15°). A 1,5T, le temps de marquage était de 700 ms avec un temps d'inversion de 1800ms. Les autres paramètres étaient : TR 4000ms ; TE 36,32ms ; angle de bascule 180°. Le flux sanguin cérébral était quantifié de la même manière qu'à 3T grâce à une séquence 3D rapide en densité de protons (TR 50ms ; TE 30ms ; angle de bascule 15°). Il n'y avait pas d'application de "crusher gradient".

Post-traitement et définition des régions d'intérêts (ROI)

Le post-traitement a été réalisé en utilisant le logiciel Olea Sphere (version SP 3.0 16, Olea Medical, Canon, *www.olea-medical.com*). Pour la perfusion DSC, une coregistration rigide était appliquée pour corriger les artéfacts de mouvement. La fonction d'entrée artérielle (AIF) était déterminée automatiquement en utilisant une technique d'analyse par cluster. La déconvolution de l'AIF était réalisée via une méthode de type "time insensitive oscillation singular value decomposition" (oSVD). Ainsi les cartographies du volume sanguin cérébral (CBV), du flux sanguin cérébral (CBF), de la perméabilité vasculaire (K2), du temps de transit moyen (MTT), du temps d'ascension au pic (TTP), du temps maximum de la fonction résiduelle (TMAX) et de la projection d'intensité maximale (tMIP) étaient générées. Une correction de la fuite de contraste extravasculaire était appliquée durant le post-traitement

[29] pour générer la cartographie du volume sanguin cérébral corrigé (CBVc). Pour la perfusion ASL, premièrement, une correction des artéfacts de mouvement et un algorithme de débruitage étaient appliqués pour réaligner les différents couples images marquées/images contrôles et pour augmenter le rapport signal sur bruit. Ensuite, la cartographie du flux sanguin cérébral (ASL_CBF) était obtenue après soustraction et moyenne des couples images marquées/images contrôles [19].

Pour chaque tumeur, les ROI étaient dessinées dans la portion solide rehaussée de la tumeur sur une coupe axiale de la cartographie CBV de la DSC par deux neuroradiologues via un consensus (NG et BT) en aveugle des données cliniques et histologiques. Pour les tumeurs ne présentant pas de zones rehaussées, les ROI étaient placées dans la zone où le CBV de la DSC était maximal. Nous avons prêté une attention particulière pour éviter les zones de remaniements hémorragiques, kystiques, nécrotiques et les macro-vaisseaux grâce aux séquences conventionnelles (T1, T2EG, T1 avec injection de gadolinium et la cartographie tMIP). Les ROI placées sur la cartographie CBV étaient automatiquement projetées sur les autres cartographies de la perfusion DSC. Une ROI identique était dessinée sur la cartographie de flux ASL (ASL_CBF) à la même position que celle sur les cartographies de la perfusion DSC. Les paramètres de la DSC étaient normalisés par une ROI dans la substance blanche normale controlatérale temporale pour les tumeurs sus-tentorielles et dans le cortex cérébelleux pour les tumeurs de la fosse postérieure afin de produire le CBV normalisé, le CBF normalisé et le K2 normalisé [30]. Finalement, une dernière ROI était dessinée dans la portion solide de la tumeur pour obtenir l'ADC. Toutes les ROIs mesuraient entre 32 et 64mm² (moyenne de 43mm²).

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R (version 3.6.0, http://www.r-project.org). Outre les statistiques descriptives de la cohorte, nous avons réalisé des corrélations de Pearson pour caractériser les relations entre les différents paramètres de perfusion (ASL_CBF, CBF, CBV, CBVc, K2) et l'ADC. Notre première analyse était restreinte aux paramètres conventionnels de la DSC : la valeur maximale normalisée du CBV, CBVc, CBF et K2 ; la valeur absolue maximale de l'ASL_CBF et la valeur absolue minimale de l'ADC.

Les analyses ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été réalisées pour évaluer et comparer les capacités discriminantes des paramètres de la perfusion dans la distinction

entre tumeur de bas grade et de haut grade sur la totalité de la cohorte et dans des sous-groupes en fonction de l'IRM (1,5T versus 3T) et de la localisation tumorale (infra versus supra-tentorielle). Nous avons aussi exploré les capacités discriminantes des paramètres de la perfusion dans des sous-groupes en fonction du diagnostic histologique par analyse ROC. Finalement, nous avons calculé l'aire sous la courbe ROC (AUC), la précision (ACC), la sensibilité (SEN), la spécificité (SPE), les valeurs prédictives négatives (NPV) et positives (PPV) et les rapports de vraisemblance négatifs (NLR) et positifs (PLR). Les valeurs p proviennent de tests de Wilcoxon signés. Pour toutes les analyses, le niveau alpha a été fixé à 5 %.

RESULTATS

Cohorte

Quarante-six sujets étaient disponibles pour les analyses primaires. Les statistiques descriptives sont présentées dans le tableau 1.

Pour 39 patients, le diagnostic histologique était basé sur les pièces opératoires.

	N = 46
Sexe féminin	24 (52.2)
Age Moyenne année (écart type)	7.0 (4.7)
Champ magnétique 3T	26 (56.5)
Haut Grade	31 (67.4)
Supratentorielle	22 (47.8)
Classification	
Tumeurs glioneuronales et pédiatriques de type glial	**16 (34.8)**
Gliome de bas grade inclassable	1
Astrocytome pilocytique	8
Gangliogliome	2
DNET	2
Gliome angiocentrique	1
Tumeur glioneuroranle	1
Astrocytome pilomyxoïde	1
Tumeurs embryonnaires	**12 (26.1)**
Tumeur rhabdoïde tératoïde atyique	2
Medulloblastome	8
Pinéabloblastome	1
Tumeur embryonnaire du spectre FOX-R2	1
Tumeurs ependymaires	**6 (13.0)**
Ependymome anaplasique	6
Tumeurs oligodendrogliales et astrocytaires diffuses	**12 (26.1)**
Glioblastome	5
Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M	7

Tableau 1 – Démographie

Sept patients ont bénéficié d'un diagnostic par biopsie (5 gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M, un astrocytome pilocytique du chiasma optique et un neuroblastome avec activation FOXR2). Deux tiers des tumeurs ont été classés comme de haut grade. Environ la moitié des tumeurs étaient de topographie infra-tentorielle. Nous avons défini les sous-groupes suivants sur la base de l'histologie et des caractéristiques biologiques : tumeurs gliales/glioneuronales de type pédiatrique (n=16), tumeurs embryonnaires (EMBR, n=12), tumeurs épendymaires (n=6), tumeurs astrocytaires et oligodendrocytaires diffuses (DIFF, n=12).

Corrélation entre les paramètres de la perfusion et les méthodes de mesures

Nous avons d'abord étudié la corrélation entre les paramètres conventionnels de perfusion (Figure 1A).

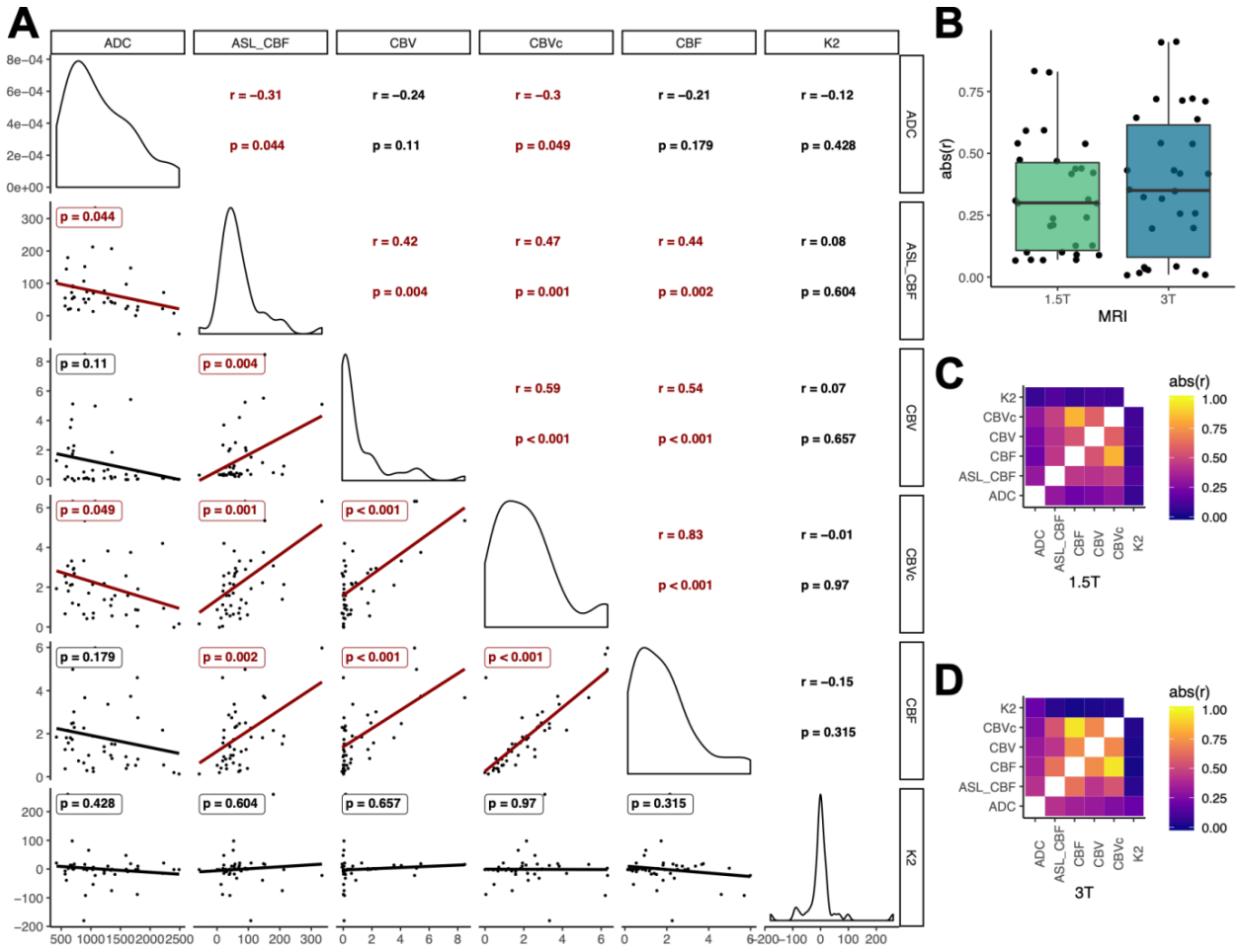

Figure 1 – Corrélation des paramètres.

(A) montre les corrélations sur l'ensemble de la cohorte. Le triangle inférieur présente des diagrammes de dispersion et des estimations de régression. Valeurs p en étiquette. Le triangle supérieur présente le coefficient de corrélation de Pearson r et la valeur p. Corrélations significatives en rouge.

(B) Boxplot des coefficients de corrélation absolus de Pearson r à 1,5 et 3T.

(C) Corrélogrammes à 1,5T et **(D)** à 3T

Dans l'ensemble, nous avons observé des corrélations modérées entre ASL_CBF et CBV (r=0,42), ASL_CBF et CBVc (r=0,47) et ASL_CBF et CBF (r=0,44). Les corrélations entre l'ADC et le CBVc et l'ADC et le ASL_CBF étaient inversées (r=-0,30 et r=-0,31). Le coefficient de perméabilité K2 était un paramètre indépendant sans corrélation avec les autres paramètres. Il est à noter que la corrélation était élevée entre les paramètres de la perfusion DSC, en particulier entre CBF et CBVc (r=0,83). De manière générale, les corrélations étaient meilleures à 3T qu'à 1,5T (Figure 1B-1D).

Les paramètres conventionnels ne permettent pas la distinction bas versus haut grade à 1,5T

Nous avons ensuite analysé l'influence de l'intensité champ magnétique sur la capacité des paramètres conventionnels à distinguer les tumeurs de bas grade et haut grade (Figure 2A et tableau 2).

À 1,5T, l'aire sous la courbe (AUC) des paramètres de perfusion se situait entre 0,500 et 0,635 de manière non statistiquement significative. À 3T, les AUC étaient plus élevées, allant de 0,692 (ASL_CBF, p=0,076) à 0,842 (CBV, p=0,003). L'ADC était très performant avec une AUC de 1,000 (p<0,001) à 1,5T et 0,955 (p<0,001) à 3T.

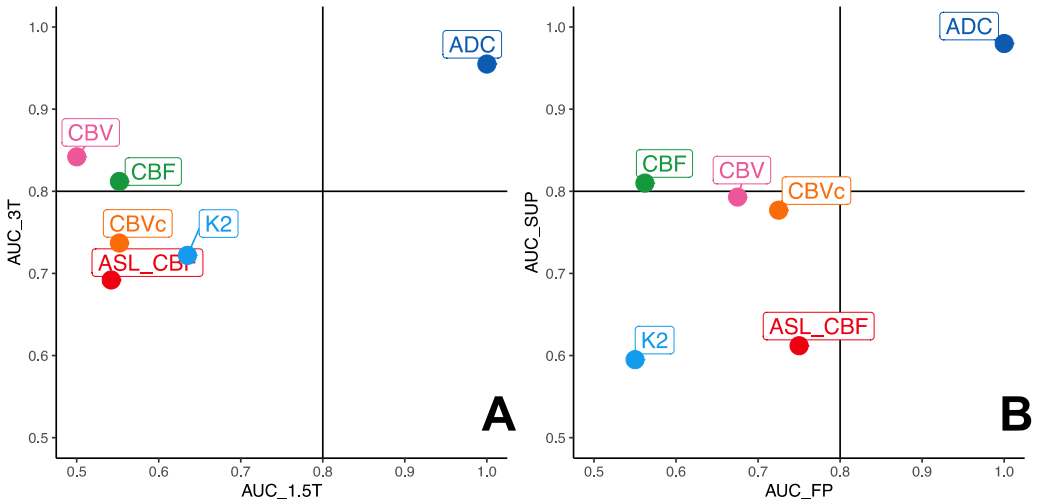

Figure 2 - Impact de l'intensité du champ magnétique et de la localisation tumorale sur les valeurs AUC pour la séparation des tumeurs de bas et haut grade.
(A) Comparaison des valeurs AUC à 1,5T (axe des x) et à 3T (axe des y).
(B) Valeurs AUC pour les tumeurs supratentorielles (SUP, axe des y) et infratentorielles (FP, axe des x).

Comparaison	Paramètre	Seuil	p	AUC	ACC	SEN	SPE	PLR	NLR	PPV	NPV
Bas vs. haut grade toute localisation	ADC	1225	<0.001*	0.986 [0.961-1]	0.909 [0.905-0.913]	0.867 [0.745-0.988]	1 [1-1]	Inf	0.133 [0.054-0.332]	1 [1-1]	0.778 [0.586-0.97]
	CBV	0.564	0.016*	0.697 [0.535-0.859]	0.652 [0.643-0.662]	0.516 [0.34-0.692]	0.933 [0.807-1.06]	7.742 [1.131-53.018]	0.518 [0.352-0.764]	0.941 [0.829-1.053]	0.483 [0.301-0.665]
	CBVc	1.580	0.032*	0.671 [0.497-0.845]	0.696 [0.687-0.705]	0.71 [0.55-0.869]	0.667 [0.428-0.905]	2.129 [1.005-4.508]	0.435 [0.226-0.84]	0.815 [0.668-0.961]	0.526 [0.302-0.751]
	ASL_CBF	30.21	0.061	0.643 [0.451-0.835]	0.761 [0.753-0.769]	0.871 [0.753-0.989]	0.533 [0.281-0.786]	1.866 [1.069-3.26]	0.242 [0.086-0.678]	0.794 [0.658-0.93]	0.667 [0.4-0.933]
	CBF	1.222	0.081	0.63 [0.443-0.817]	0.674 [0.665-0.683]	0.71 [0.55-0.869]	0.6 [0.352-0.848]	1.774 [0.918-3.431]	0.484 [0.243-0.963]	0.786 [0.634-0.938]	0.5 [0.269-0.731]
	K2	0.012	0.305	0.548 [0.368-0.729]	0.587 [0.577-0.597]	0.516 [0.34-0.692]	0.733 [0.51-0.957]	1.935 [0.782-4.788]	0.66 [0.41-1.061]	0.8 [0.625-0.975]	0.423 [0.233-0.613]
Comparaison	**Paramètre**	**Seuil**	**P**	**AUC**	**ACC**	**SEN**	**SPE**	**PLR**	**NLR**	**PPV**	**NPV**
Bas vs. haut grade Localication infratentorielle	ADC	1558	<0.001*	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	Inf	0	1 [1-1]	1 [1-1]
	ASL_CBF	18.350	0.067	0.75 [0.442-1]	0.875 [0.866-0.884]	0.95 [0.854-1.046]	0.5 [0.01-0.99]	1.9 [0.709-5.089]	0.1 [0.012-0.856]	0.905 [0.779-1.03]	0.667 [0.133-1.2]
	CBVc	1.925	0.091	0.725 [0.476-0.974]	0.583 [0.563-0.603]	0.5 [0.281-0.719]	1 [1-1]	Inf	0.5 [0.323-0.775]	1 [1-1]	0.286 [0.049-0.522]
	CBV	0.384	0.155	0.675 [0.446-0.904]	0.583 [0.563-0.603]	0.5 [0.281-0.719]	1 [1-1]	Inf	0.5 [0.323-0.775]	1 [1-1]	0.286 [0.049-0.522]
	CBF	2.626	0.368	0.562 [0.137-0.988]	0.833 [0.822-0.845]	0.9 [0.769-1.031]	0.5 [0.01-0.99]	1.8 [0.668-4.848]	0.2 [0.039-1.031]	0.9 [0.769-1.031]	0.5 [0.01-0.99]
	K2	10.820	0.397	0.55 [0.181-0.919]	0.708 [0.691-0.725]	0.75 [0.56-0.94]	0.5 [0.01-0.99]	1.5 [0.545-4.127]	0.5 [0.145-1.727]	0.882 [0.729-1.036]	0.286 [-0.049-0.62]
Comparison	**Paramètre**	**Seuil**	**p**	**AUC**	**ACC**	**SEN**	**SPE**	**PLR**	**NLR**	**PPV**	**NPV**
Bas vs. haut grade Localisation supratentorielle	ADC	1128	<0.001*	0.98 [0.933-1]	0.95 [0.945-0.955]	0.9 [0.714-1.086]	1 [1-1]	Inf	0.1 [0.016-0.642]	1 [1-1]	0.909 [0.739-1.079]
	CBF	1.222	0.006*	0.81 [0.615-1]	0.818 [0.805-0.831]	1 [1-1]	0.636 [0.352-0.921]	2.75 [1.258-6.01]	0	0.733 [0.51-0.957]	1 [1-1]
	CBV	0.159	0.01*	0.793 [0.591-0.996]	0.773 [0.757-0.788]	0.818 [0.59-1.046]	0.727 [0.464-0.99]	3 [1.099-8.191]	0.25 [0.068-0.922]	0.75 [0.505-0.995]	0.8 [0.552-1.048]
	CBVc	1.580	0.014*	0.777 [0.566-0.987]	0.818 [0.805-0.831]	1 [1-1]	0.636 [0.352-0.921]	2.75 [1.258-6.01]	0	0.733 [0.51-0.957]	1 [1-1]
	K2	0.550	0.239	0.595 [0.338-0.852]	0.682 [0.662-0.701]	0.545 [0.251-0.84]	0.818 [0.59-1.046]	3 [0.766-11.744]	0.556 [0.275-1.124]	0.75 [0.45-1.05]	0.643 [0.392-0.894]
	ASL_CBF	33.76	0.2	0.612 [0.361-0.863]	0.682 [0.662-0.701]	0.818 [0.59-1.046]	0.545 [0.251-0.84]	1.8 [0.89-3.642]	0.333 [0.085-1.305]	0.643 [0.392-0.894]	0.75 [0.45-1.05]

Comparaison	Paramètre	Seuil	p	AUC	ACC	SEN	SPE	PLR	NLR	PPV	NPV
Histologie Diff vs EMBR	CBVc	1.095	0.019*	0.75 [0.55-0.95]	0.708 [0.691-0.725]	0.917 [0.76-1.073]	0.5 [0.217-0.783]	1.833 [1.015-3.31]	0.167 [0.023-1.183]	0.647 [0.42-0.874]	0.857 [0.598-1.116]
	ADC	997	0.03*	0.735 [0.513-0.957]	0.739 [0.723-0.756]	1 [1-1]	0.5 [0.217-0.783]	2 [1.136-3.522]	0 [0-NaN]	0.647 [0.42-0.874]	1 [1-1]
	CBF	2.208	0.044*	0.708 [0.494-0.923]	0.708 [0.691-0.725]	0.417 [0.138-0.696]	1 [1-1]	Inf	0.583 [0.362-0.941]	1 [1-1]	0.632 [0.415-0.848]
	CBV	0.098	0.257	0.583 [0.332-0.834]	0.708 [0.691-0.725]	0.583 [0.304-0.862]	0.833 [0.622-1.044]	3.5 [0.905-13.535]	0.5 [0.244-1.023]	0.778 [0.506-1.049]	0.667 [0.428-0.905]
	ASL_CBF	48.07	0.335	0.556 [0.308-0.803]	0.625 [0.606-0.644]	0.75 [0.505-0.995]	0.5 [0.217-0.783]	1.5 [0.78-2.883]	0.5 [0.161-1.55]	0.6 [0.352-0.848]	0.667 [0.359-0.975]
	K2	15.352	0.315	0.562 [0.314-0.811]	0.667 [0.649-0.685]	0.417 [0.138-0.696]	0.917 [0.76-1.073]	5 [0.682-36.666]	0.636 [0.383-1.057]	0.833 [0.535-1.132]	0.611 [0.386-0.836]

Tableau 2 – Résultats ROC des paramètres standard : séparation entre les cancers de bas et haut grade et les sous-types histologiques.

Triés par AUC en sous-ensemble.

Diff = tumeurs astrocytaires et oligodendroliales diffuses, EMBR = tumeurs embryonnaires, AUC = aire sous la courbe, ACC = précision, SEN = sensibilité, SPE = spécificité, PLR = rapport de vraisemblance positif, NLR = rapport de vraisemblance négatif, PPV = valeur prédictive positive, NPV = valeur prédictive négative, Inf = infini. * indique $p < 0,05$

Capacités à distinguer les tumeurs de bas et de haut grade ainsi que l'histologie

Le tableau 2 résume les analyses ROC pour l'ensemble de la cohorte, pour les sous-groupes en fonction de la localisation tumorale (infratentorielle et supratentorielle) et pour les deux groupes histologiques de haut grade (tumeurs embryonnaires et tumeurs astrocytaires/oligodendroliales diffuses). En général, l'ASL_CBF était plus sensible mais moins spécifique que les paramètres de la perfusion DSC. L'AUC des paramètres de la perfusion DSC était comprise entre 0,697 pour le CBV et 0,548 pour le K2. L'AUC de l'ASL_CBF était similaire, soit 0,643 [0,451 – 0,835]. L'ADC a obtenu de meilleurs résultats que les paramètres de perfusion avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 100 %.

La localisation tumorale influence les performances du grading des paramètres de la perfusion

Nous avons étudié la capacité des paramètres de la perfusion ASL et DSC à distinguer les tumeurs de bas et haut grade en fonction de la localisation tumorale (Figure 2B), qui était indépendante du champ magnétique (p=0,578). Pour le groupe des tumeurs sus-tentorielles, la perfusion DSC était performante avec une AUC de 0,810, 0,793, 0,777 respectivement pour le CBF, le CBV et le CBVc (p=0,006; p=0,010; p=0,014). L'ASL était moins efficace avec une AUC de 0,612 [95% IC 0,361-0,863] sans atteindre un niveau significatif dans notre cohorte.

Inversement, les paramètres de la perfusion DSC semblent avoir une efficacité limitée pour les tumeurs de la fosse postérieure (Figure 2B) avec une AUC moyenne comprise entre 0,550 et 0,725 (tous p>0,09). En revanche, l'AUC de l'ASL était meilleure que pour les tumeurs supra-tentorielles (0,75) sans atteindre la signification statistique (p=0,067). De nouveau, l'ADC était un excellent paramètre indépendant de la localisation avec une AUC de 0,980 pour les tumeurs supra-tentorielles et de 1,000 pour les tumeurs de la fosse postérieure.

Des paramètres alternatifs peuvent améliorer le grading dans la fosse postérieure

Devant la faible performance des paramètres conventionnels dans la distinction du grade pour les tumeurs infra-tentorielles et dans la discrimination histologique des tumeurs de haut grade, nous nous sommes demandés si d'autres paramètres de la perfusion DSC (valeurs maximales absolues et normalisées des paramètres temporels : MTT, TTP, TMAX et tMIP) pourraient être plus performants que les paramètres communément utilisés.

La figure 3A présente des candidats prometteurs et le tableau 3 résume les AUC principales.

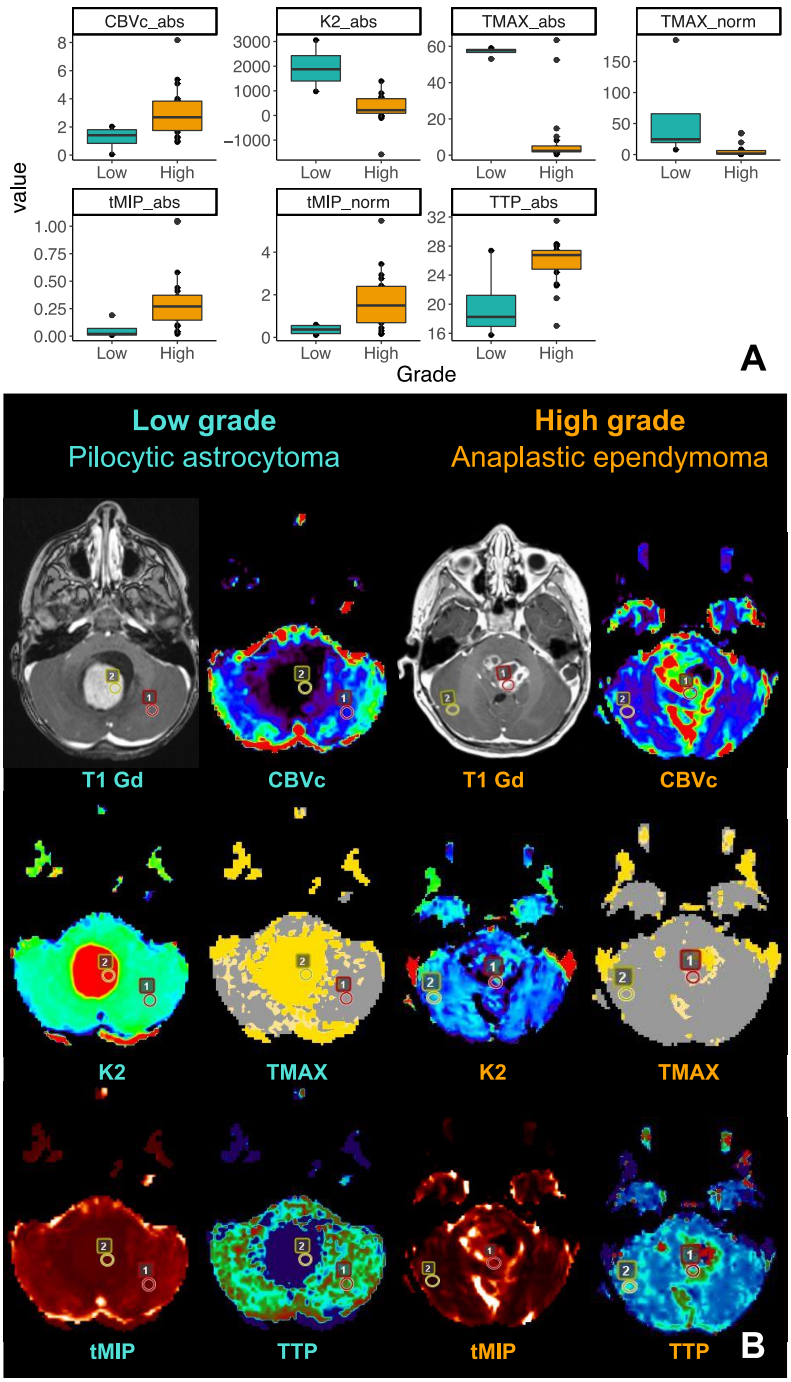

Figure 3 – Recherche de paramètres alternatifs pour améliorer le grading des tumeurs infratentorielles
(A) Boxplots des paramètres candidats pour la distinction bas vs haut grade des tumeurs infratentorielles. (abs = absolu, norme = normalisé)
(B) Exemple d'une tumeur de la fosse postérieure de bas vs haut grade :
coupe axiale T1 post-contrast (T1 Gd) avec le positionnement des Roi et les cartes CBVc, K2, TMAX, tMIP et TTP correspondantes de la perfusion DSC.

Analyse	Paramètre	norm	Seuil	p	AUC	ACC	SEN	SPE	PLR	NLR	PPV	NPV
Bas vs. haut grade Localication infratentorielle	K2	abs	939.705	<0.001*	0.988 [0.953-1]	0.958 [0.955-0.962]	0.95 [0.854-1.046]	1 [1-1]	Inf	0.05 [0.007-0.338]	1 [1-1]	0.8 [0.449-1.151]
	TMAX	abs	52.800	0.001*	0.950 [0.852-1]	0.958 [0.955-0.962]	0.95 [0.854-1.046]	1 [1-1]	Inf	0.05 [0.007-0.338]	1 [1-1]	0.8 [0.449-1.151]
	tMIP	abs	0.035	0.007*	0.900 [0.722-1]	0.917 [0.91-0.923]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]	3.8 [0.694-20.809]	0.067 [0.009-0.489]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]
	TMAX	norm	7.388	0.005*	0.900 [0.77-1]	0.833 [0.822-0.845]	0.8 [0.625-0.975]	1 [1-1]	Inf	0.2 [0.083-0.481]	1 [1-1]	0.5 [0.154-0.846]
	tMIP	norm	0.642	0.009*	0.875 [0.726-1]	0.833 [0.822-0.845]	0.8 [0.625-0.975]	1 [1-1]	Inf	0.2 [0.083-0.481]	1 [1-1]	0.5 [0.154-0.846]
	CBVc	abs	2.165	0.023*	0.825 [0.632-1]	0.708 [0.691-0.725]	0.65 [0.441-0.859]	1 [1-1]	Inf	0.35 [0.193-0.636]	1 [1-1]	0.364 [0.079-0.648]
	TTP	abs	19.995	0.034*	0.8 [0.464-1]	0.917 [0.91-0.923]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]	3.8 [0.694-20.809]	0.067 [0.009-0.489]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]
Analyse	**Paramètre**	**norm**	**Seuil**	**p**	**AUC**	**ACC**	**SEN**	**SPE**	**PLR**	**NLR**	**PPV**	**NPV**
Histologie Diff vs EMBR	CBVc	abs	2.225	5	0.806 [0.63-0.982]	0.75 [0.735-0.765]	0.833 [0.622-1.044]	0.667 [0.4-0.933]	2.5 [1.08-5.786]	0.25 [0.066-0.942]	0.714 [0.478-0.951]	0.692 [0.441-0.943]
	CBF	abs	56.135	22	0.743 [0.524-0.962]	0.792 [0.778-0.805]	0.583 [0.304-0.862]	1 [1-1]	Inf	0.417 [0.213-0.814]	1 [1-1]	0.688 [0.46-0.915]
	tMIP	norm	2.317	39	0.715 [0.503-0.928]	0.708 [0.691-0.725]	0.417 [0.138-0.696]	1 [1-1]	Inf	0.583 [0.362-0.941]	1 [1-1]	0.833 [0.535-1.132]

Tableau 3 – Résultats ROC des paramètres alternatifs : séparation entre les tumeurs infratentorielles de bas et haut grade et les sous-types histologiques. Triés par AUC dans les sous-ensembles. abs = absolu, norme = normalisé, Diff = tumeurs astrocytaires et oligodendrocytaires diffuses, EMBR = tumeurs embryonnaires, AUC = surface sous la courbe, ACC = précision, SEN = sensibilité, SPE = spécificité, PLR = rapport de vraisemblance positif, NLR = rapport de vraisemblance négatif, PPV = valeur prédictive positive, NPV = valeur prédictive négative, Inf = infini. * indique $p < 0,05$

Les meilleurs paramètres pour la topographie tumorale infra-tentorielle étaient : la valeur absolue du K2 avec une AUC de 0,988 (p<0,001), la valeur absolue du TMAX avec une AUC de 0,950 (p=0,001), la valeur absolue du tMIP avec une AUC de 0,900 (p=0,007) et la valeur normalisée du TMAX avec une AUC de 0,900 (p=0,005) pour distinguer les tumeurs de bas et haut grade. Les tumeurs de bas grade étaient caractérisées par une valeur élevée de K2, de TMAX et une valeur réduite de CBVc, de tMIP et de TTP par rapport aux tumeurs de haut grade. Les valeurs de p sont restés statistiquement significatifs après les corrections de type False Discovery Rate (FDR).

Capacités limitées des paramètres de perfusion pour distinguer les histologies parmi les tumeurs de haut grade

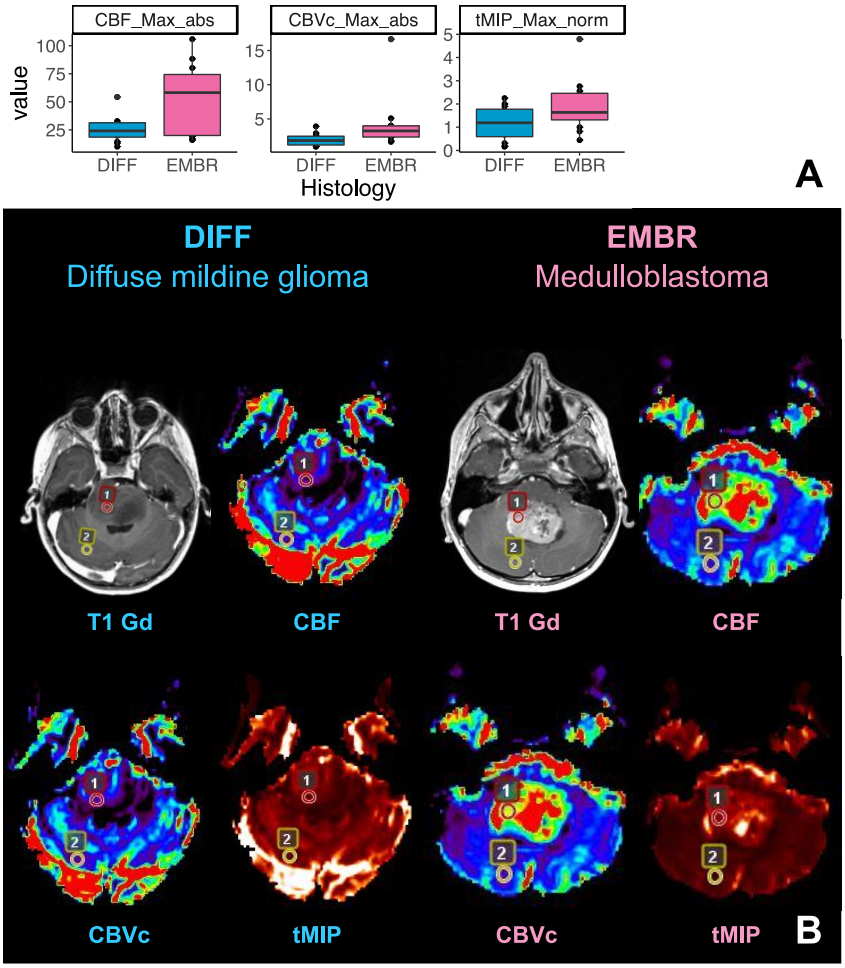

Figure 4 – Recherche de paramètres alternatifs pour améliorer la distinction des sous-types histologiques
(A) Boxplots des paramètres candidats distinguant les tumeurs embryonnaires (EMBR) des tumeurs astrocytaires et oligodendrocytaires diffuses (DIFF). Max = maximum, abs = absolu, norme = normalisé.
(B) Exemple d'une tumeur du groupe DIFF et d'une tumeur du groupe EMBR :
coupe axiale T1 post-contrast (T1 Gd) avec le positionnement des Roi et les cartes CBF, CBVc et tMIP correspondantes de la perfusion DSC.

Enfin, nous avons évalué la capacité de l'ASL et de la DSC à distinguer les groupes histologiques. En raison de l'échantillonnage des tumeurs de bas et de haut grade, notre analyse s'est restreinte à la distinction histologique des tumeurs de haut grade du groupe EMBR et du groupe DIFF. Les capacités discriminantes pour la perfusion ASL étaient faibles avec une AUC de 0,556 [95% IC 0,308-0,803] et modérées pour les paramètres de la perfusion DSC avec une AUC entre 0,562 [95% IC 0,314-0,811] pour K2 et 0,750. [95 % IC 0,550-0,950] pour le CBVc. En examinant d'autres paramètres, nous avons constaté que les valeurs absolues du CBVc et du CBF étaient légèrement supérieures aux valeurs normalisées (Figure 4). Cependant, les valeurs moyennes de l'AUC sont restées inférieures à 0,8 et aucune ne s'est révélée significative après la correction de type FDR.

DISCUSSION

Jusqu'à présent, seules quelques études ont comparé la perfusion ASL et la DSC dans les tumeurs cérébrales pédiatriques [24-26]. Notre objectif était d'évaluer la performance diagnostique entre ces deux techniques de perfusion cérébrale, dans une cohorte issue d'un recrutement représentatif de la pratique quotidienne. Nous avons constaté que la localisation de la tumeur et l'intensité du champ magnétique ont un impact sur la précision de ces techniques. L'utilisation des paramètres temporels de la perfusion DSC pourrait permettre d'améliorer la performance diagnostique, au moins pour les tumeurs infra-tentorielles.

L'hétérogénéité d'une cohorte non sélectionnée influence la corrélation entre les mesures de perfusion

Nous avons observé des corrélations globalement modérées entre les paramètres de la perfusion ASL et DSC. La corrélation était meilleure entre le CBF_ASL et le CBVc que pour le CBV. Ce résultat est conforme à celui de Novak et al [28] qui ont constaté que la correction des fuites extra-vasculaires de contraste (utilisation d'une dose de précharge de produit de contraste avant l'acquisition et méthode de post-traitement) améliore la corrélation entre CBF_ASL et CBV. La fuite de contraste est un facteur connu de sous-estimation du CBV [29]. Il est probable que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) affecte différemment l'ASL et la DSC [31]. Cependant, notre corrélation est nettement inférieure à celle précédemment rapportée par Morana et al [24] (coefficient de corrélation de rang de

Spearman de 0,82). Cela pourrait être dû au fait que leur cohorte était très homogène. Elle se limitait aux tumeurs astrocytaires, avec une faible proportion de tumeurs infra-tentorielles et exclusivement à 1,5T. Ici, la corrélation était meilleure à 3T qu'à 1,5T. En effet, le gain du rapport signal sur bruit (SNR) à 3T est bénéfique pour les deux techniques de perfusion [19, 30]. Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que la perfusion ASL et DSC ne sont pas facilement échangeables en pratique clinique.

Grading tumoral : performance modérée de la perfusion ASL et DSC en dehors des cohortes homogènes

Ensuite, nous avons analysé la capacité des techniques de perfusion à distinguer les tumeurs de bas et de haut grade. Les résultats étaient comparables entre l'ASL et la DSC en termes d'AUC, mais l'ASL avait tendance à être plus sensible et moins spécifique que les paramètres de la DSC. Bien que de nombreuses études aient constaté une différence significative entre les tumeurs de bas et haut grade, il existe de grandes variations dans les performances diagnostiques de l'ASL ou de la DSC. Nos résultats sont proches de ceux de Hales et al [32] qui ont étudié le CBF maximal normalisé de l'ASL avec une AUC de 0,75 et d'une autre étude [14] qui s'est concentrée sur le CBV maximal relatif de la DSC avec une AUC de 0,65. D'autres études [17, 24] font état de performances diagnostiques supérieures de l'ASL et de la DSC avec une AUC très élevée comprise entre 0,94 et 0,98. Cependant, ces résultats proviennent de populations très sélectionnées et ne sont probablement pas représentatifs de l'hétérogénéité de la pratique clinique. Finalement, nos résultats indiquent que les deux techniques de perfusion présentent un risque élevé d'erreur de classement en dehors de cohortes homogènes et sélectionnées.

Précision acceptable du grading tumoral à 3T et pour les tumeurs supra-tentorielles

Ici, nous avons examiné l'impact de deux facteurs sur la précision du grading : l'intensité du champ magnétique et la topographie tumorale. Il est intéressant de noter que les examens effectués à 1,5T ont donné de mauvais résultats pour distinguer les tumeurs de bas et de haut grade pour les deux types de perfusion. Les perfusions ASL et le DSC sont considérées acceptables à 1,5T mais une intensité de champ élevée est préférable [19, 30]. Plusieurs études [14, 17] ont obtenu des résultats significatifs en utilisant les scanners 1,5T et 3T, mais aucune d'entre elles ne compare les résultats en fonction de l'intensité du champ

magnétique. En ce qui concerne la localisation supra-tentorielle, la perfusion DSC a été efficace avec des valeurs d'AUC autour de 0,8 et donc plus conforme aux valeurs précédemment rapportées pour des cohortes homogènes [14, 17, 23, 24]. Cependant, tous les paramètres de perfusion ont été moins performants pour les tumeurs infra-tentorielles. Une explication possible est qu'il existe des profils de perfusion qui se chevauchent entre les tumeurs de bas grade et celles de haut grade. Cela a été signalé pour l'astrocytome pilocytique et le gliome diffus de la ligne médiane [14, 16, 33], fréquemment situés dans la fosse postérieure. Comme dans la majorité des études, nous n'avons trouvé aucune différence dans les paramètres de perfusion entre les caractéristiques histologiques individuelles des tumeurs de haut grade [9, 14, 20, 23, 32].

L'hétérogénéité des résultats dans la littérature peut s'expliquer au moins en partie par les différences de paramètres techniques de perfusion et des méthodes de post-traitement. Les paramètres d'acquisition et les modalités d'injection de gadolinium ont un impact sur les résultats en DSC, en particulier l'angle de bascule [30] qui, lorsqu'il est élevé (c'est-à-dire 90° comme dans notre protocole), augmente la sous-estimation du CBV. Bien qu'une récente méta-analyse [32] sur la perfusion ASL n'ait pas retrouvé d'effet modérateur des paramètres d'acquisition (TE, TR) ou sur la manière de placer les ROI dans la tumeur, le délai post marquage est très important pour la quantification du CBV. Il est recommandé [19] qu'il soit compris entre 1500 et 1800 ms selon l'âge. Cependant, sur notre système d'IRM 1,5T, tous les patients avaient un délai de 1800 ms pour des raisons techniques.

Les paramètres temporels de la DSC pourraient pallier aux insuffisances des paramètres conventionnels pour les tumeurs infra-tentorielles

Le CBV et le CBF sont les paramètres de perfusion les plus étudiés pour le grading des tumeurs cérébrales et sont associés à la néoangiogénèse [34]. Néanmoins, la perfusion DSC fournit également des paramètres temporels qui sont principalement utilisés dans les accidents vasculaires cérébraux [35]. On trouve dans la littérature de rares données sur les tumeurs cérébrales pédiatriques avec des résultats non concluants [17]. Ici, les valeurs absolues du TMAX, du tMIP et les valeurs normalisées du TMAX étaient d'excellents paramètres pour distinguer les tumeurs de bas et haut grade dans la fosse postérieure (tous AUC≥0,9). Les paramètres temporels sont étroitement liés au CBV et au CBF et peuvent donc également refléter la vascularisation et le grade de la tumeur. Les valeurs du coefficient de

perméabilité K2 n'ont pas préjugé du grade de la tumeur, à l'exception de la valeur maximale absolue dans la fosse postérieure où l'astrocytome pilocytique était la tumeur de bas grade la plus fréquente, qui se caractérise par une perméabilité vasculaire élevée [15].

La pertinence du placement des ROIs et de la normalisation des paramètres

Nous avons dessiné via consensus des ROIs localisées au lieu de ROI pan-tumorales. Plusieurs études ont obtenu des résultats comparables dans le grading tumoral avec les deux méthodes [32, 36]. De notre point de vue, la ROI localisée permet d'éviter plus facilement les zones de nécrose, d'hémorragie ou les macrovaisseaux. Nous avons choisi la portion rehaussée solide de la tumeur. Cependant, il est vrai que le rehaussement sur la séquence T1 injectée pourrait être lié à une rupture de la barrière hémato-encéphalique et non à une microvascularisation accrue. Le logiciel que nous avons utilisé pour le post-traitement de la DSC a pris en compte la perméabilité (paramètre K2) et nous a donné une estimation corrigée du CBV [29]. Un point fondamental de notre analyse est que, en considérant le DSC comme référence, nous avons déterminé la position de la ROI d'abord sur les cartographies de la DSC et ensuite placé la ROI sur la carte ASL à la même position. Comme la DSC et l'ASL sont des techniques très différentes pour l'évaluation de la perfusion cérébrale, il est possible qu'il y ait des différences spatiales intra-tumorales sur le flux sanguin et le volume sanguin cérébral.

Pour les analyses, nous avons utilisé les valeurs maximales normalisées de CBV, CBVc, CBF et K2 conformément aux recommandations [30]. Pour l'ASL, nous avons utilisé la valeur maximale absolue du CBF. Pour corriger les variations de la perfusion cérébrale en fonction de l'âge et du patient, certains auteurs recommandent la normalisation du CBF par une ROI dans la substance grise controlatérale saine [15, 20]. En pratique, nous avons constaté qu'il était difficile de réaliser une ROI d'environ 40 mm² (semblable à celui de la tumeur) dans le cortex sans inclure de la substance blanche ou des vaisseaux corticaux en raison des effets de volume partiel et de la faible épaisseur corticale chez les enfants. En outre, notre objectif n'était pas d'établir une valeur seuil entre la tumeur de bas grade et de haut grade, qui est très dépend du protocole d'acquisition [37, 38] et n'est donc pas généralisable.

Limitations

Notre étude est rétrospective avec une population hétérogène. Les images IRM sont issues de deux machines avec des champs magnétiques différents et des paramètres d'acquisition

différents, ce qui peut limiter la corrélation et la comparaison des performances diagnostiques entre l'ASL et la DSC. Certaines de nos IRM ont été réalisées sous anesthésie, ce qui peut modifier le flux sanguin cérébral [39] ; néanmoins c'est une condition nécessaire chez les jeunes enfants pour obtenir un examen de qualité satisfaisante. De plus, nos résultats sont liés à la méthode de post-traitement que nous avons utilisé, ce qui les rend difficiles à extrapoler. Actuellement il n'existe pas de données disponibles dans la littérature sur la comparaison des logiciels de post-traitement. Cette population est le résultat d'un recrutement consécutif de notre département de neuroradiologie. Elle est proche des données épidémiologiques [40] et, par conséquent, représentative de la réalité clinique où les paramètres de perfusion influencent le diagnostic et les décisions de traitement chez chaque enfant.

CONCLUSION

La perfusion DSC et ASL sont capables de distinguer les tumeurs cérébrales pédiatriques de bas et haut grade, mais la performance diagnostique dépend de la localisation tumorale et de l'intensité du champ magnétique. La DSC est plus performante que l'ASL, avec d'excellents résultats pour les tumeurs supratentorielles. L'ASL semble mieux fonctionner dans la fosse postérieure. Les paramètres temporels de la DSC apparaissent comme une alternative pertinente aux paramètres conventionnels (flux sanguin et volume sanguin cérébral) dans la localisation infra-tentorielle. L'évaluation à 3T devrait être préférée à celle à 1,5T.

Références

1. QT, Gittleman H, Liao P, et al.: CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncol* 2017; 19(suppl_5):v1–v88.

2. Borja MJ, Plaza MJ, Altman N, Saigal G: Conventional and Advanced MRI Features of Pediatric Intracranial Tumors: Supratentorial Tumors. *Am J Roentgenol* 2013; 200:W483–W503.

3. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, Hattingen E: Conventional magnetic resonance imaging in the differentiation between high and low-grade brain tumours in paediatric patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18:25–29.

4. Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM: Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35:32–47.

5. Sui Y, Wang H, Liu G, et al.: Differentiation of Low- and High-Grade Pediatric Brain Tumors with High *b* -Value Diffusion-weighted MR Imaging and a Fractional Order Calculus Model. *Radiology* 2015; 277:489–496.

6. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, Kieslich M, Hattingen E: Differentiation between high and low grade tumours in paediatric patients by using apparent diffusion coefficients. *Eur J Paediatr Neurol* 2013; 17:302–307.

7. Vicente J, Fuster-Garcia E, Tortajada S, et al.: Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo 1H MRS – A multi-centre study. *Eur J Cancer* 2013; 49:658–667.

8. Öz G, Alger JR, Barker PB, et al.: Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology* 2014; 270:658–679.

9. Koob M, Girard N, Ghattas B, et al.: The diagnostic accuracy of multiparametric MRI to determine pediatric brain tumor grades and types. *J Neurooncol* 2016; 127:345–353.

10. Tzika A, Astrakas L, Zarifi M, et al.: Multiparametric MR assessment of pediatric brain tumors. *Neuroradiology* 2003; 45:1–10.

11. Poussaint TY, Rodriguez D: Advanced Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors: MR Diffusion, MR Perfusion, and MR Spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am* 2006; 16:169–192.

12. Calmon R, Puget S, Varlet P, et al.: Cerebral blood flow changes after radiation therapy identifies pseudoprogression in diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro-Oncol* 2018; 20:994–1002.

13. Ball WS, Holland SK: Perfusion imaging in the pediatric patient. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:207–230, ix.

14. Ho CY, Cardinal JS, Kamer AP, Kralik SF: Relative cerebral blood volume from dynamic susceptibility contrast perfusion in the grading of pediatric primary brain tumors. *Neuroradiology* 2015; 57:299–306.

15. Ho CY, Cardinal JS, Kamer AP, Lin C, Kralik SF: Contrast Leakage Patterns from Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in the Grading of Primary Pediatric Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 2016; 37:544–551.

16. Cha S: Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging in Pediatric Patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2006; 16:137–147.

17. Dallery F, Bouzerar R, Michel D, et al.: Perfusion magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Neuroradiology* 2017; 59:1143–1153.

18. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, Achten E, Golay X, Smits M: A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology* 2015; 57:1181–1202.

19. Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al.: Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia: Recommended Implementation of ASL for Clinical Applications. *Magn Reson Med* 2015; 73:102–116.

20. Yeom KW, Mitchell LA, Lober RM, et al.: Arterial Spin-Labeled Perfusion of Pediatric Brain Tumors. *Am J Neuroradiol* 2014; 35:395–401.

21. Morana G, Piccardo A, Tortora D, et al.: Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F–DOPA PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44:2084–2093.

22. Kikuchi K, Hiwatashi A, Togao O, et al.: Correlation between arterial spin-labeling perfusion and histopathological vascular density of pediatric intracranial tumors. *J Neurooncol* 2017; 135:561–569.

23. Dangouloff-Ros V, Deroulers C, Foissac F, et al.: Arterial Spin Labeling to Predict Brain Tumor Grading in Children: Correlations between Histopathologic Vascular Density and Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2016; 281:553–566.

24. Morana G, Tortora D, Staglianò S, et al.: Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. *Neuroradiology* 2018; 60:437–446.

25. Novak J, Withey SB, Lateef S, MacPherson L, Pinkey B, Peet AC: A comparison of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast MRI with and without contrast agent leakage correction in paediatric brain tumours. *Br J Radiol* 2019; 92:20170872.

26. Vidyasagar R, Abernethy L, Pizer B, Avula S, Parkes LM: Quantitative measurement of blood flow in paediatric brain tumours—a comparative study of dynamic susceptibility contrast and multi time-point arterial spin labelled MRI. *Br J Radiol* 2016; 89:20150624.

27. European Society of Radiology (ESR): ESR Statement on the Validation of Imaging Biomarkers. *Insights Imaging* 2020; 11:76.

28. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al.: The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016; 131:803–820.

29. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM: Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:859–867.

30. Welker K, Boxerman J, Kalnin A, et al.: ASFNR Recommendations for Clinical Performance of MR Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Imaging of the Brain. *Am J Neuroradiol* 2015; 36:E41–E51.

31. Tanaka Y, Nagaoka T, Nair G, Ohno K, Duong TQ: Arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast CBF MRI in postischemic hyperperfusion, hypercapnia, and after mannitol injection. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31:1403–1411.

32. Hales PW, d'Arco F, Cooper J, et al.: Arterial spin labelling and diffusion-weighted imaging in paediatric brain tumours. *NeuroImage Clin* 2019; 22:101696.

33. Ball WS, Holland SK: Perfusion imaging in the pediatric patient. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:207–230, ix.

34. Leon SP, Folkerth RD, Black PM: Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer* 1996; 77:362–372.

35. Straka M, Albers GW, Bammer R: Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32:1024–1037.

36. Law M, Young R, Babb J, Pollack E, Johnson G: Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:761–766.

37. Delgado AF, De Luca F, Hanagandi P, van Westen D, Delgado AF: Arterial Spin-Labeling in Children with Brain Tumor: A Meta-Analysis. *Am J Neuroradiol* 2018:ajnr;ajnr.A5727v1.

38. Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP, et al.: Intra- and Multicenter Reproducibility of Pulsed, Continuous and Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Methods for Measuring Cerebral Perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31:1706–1715.

39. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, et al.: Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans: *Anesthesiology* 2003; 99:603–613.

40. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al.: Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009; 92:87–98.

PARTIE 2

Original research

MRI grading of pediatric cerebral tumors: Limited diagnostic quality of Dynamic Susceptibility Contrast and Arterial Spin Labeling perfusion parameters at 1.5T and for infratentorial tumors

Authors Testud B[1] MD, Brun G[1] MD, Varoquaux A[2] PhD, Hak JF[1] MD, Appay R[3,4]MD,

Le Troter A[5,6] BE, Girard N[1,5*] MD, Stellmann JP[5,6*] MD

*These authors contributed equally to the creation of this manuscript—the order of their names is arbitrary.

Affiliations:
[1] APHM La Timone, Department of diagnostic and interventional neuroradiology, Marseille, France
[2] APHM La Conception, Department of medical imaging, Aix Marseille University, Marseille, France
[3] APHM La Timone, Department of pathology and neuropathology, Marseille, France
[4]Aix-Marseille University, CNRS, INP, Inst Neurophysiopathol, Marseille, France
[5]Aix-Marseille Univ, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille, France
[6]APHM La Timone, CEMEREM, Marseille, France

Corresponding author:
Benoit Testud
ORCID: 0000-0003-1444-3702
Mail: Benoit.TESTUD@ap-hm.fr
Street address: APHM La Timone, Department of diagnostic and interventional neuroradiology,
264 Saint Pierre Street, 13385 Marseille CEDEX 05, France
Phone: +33626046854

Ethical approval:
"All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards."
For this type of study formal consent is not required.
The study was approved by the local review board (RGPD/Ap-Hm, 2020-79).

Submitted to Neuroradiology on September 9th 2020

ABSTRACT

Purpose

Dynamic Susceptibility Contrast (DSC) and Arterial Spin Labelling (ASL) perfusion MRI are considered to be useful in pediatric brain tumor grading, but their value within a real-life setting remains unclear. We explored the ability of ASL and DSC to distinguish low- and high-grade lesions, in an unselected cohort of pediatric cerebral tumors.

Methods

We retrospectively compared standard perfusion outcomes including blood volume and blood flow from DSC and ASL at 1.5T or 3T MRI scanners of 46 treatment-naive patients by drawing ROI via consensus by two neuroradiologists on the solid portions of every tumor. The discriminant abilities of perfusion parameters were evaluated by Receiver Operating Characteristic (ROC) over the entire cohort and depending on the tumor location and the magnetic field.

Results

ASL and DSC parameters showed overall low to moderate performances to distinguish low- and high-grade tumors (AUC between 0.548 and 0.697). Discriminant abilities were much better for tumors located supratentorially (AUC between 0.777 and 0.810) than infratentorially, where none of the metrics reached significance. We observed a better differentiation between low- and high-grade cancers at 3T than at 1.5-T. For the grading of infratentorial tumors, temporal parameters from DSC performed better than the commonly used metrics (AUC ≥ 0.8).

Conclusion:

DSC and ASL show moderate abilities to distinguish low- and high-grade brain tumors in an unselected pediatric population. The time parameters of the DSC appear as an alternative to conventional parameters with poor performance for infratentorial tumors. Three Tesla evaluation should be favored over 1.5-Tesla.

Keywords:

Perfusion weighted imaging; DSC; ASL; pediatric brain tumor; grading.

INTRODUCTION

Malignant central nervous system (CNS) tumors are the most common solid cancer in the children population [1]. Preoperative characterization is challenging because of wide variations in their histological and biological features. Imaging is expected to provide the most relevant information for patient management. Magnetic resonance imaging (MRI) is the best non-invasive tool for the assessment of intracranial neoplasm. However, conventional MRI including the signal on T2-weighted images and the enhancement features [2–4] are not able to exactly distinguish low and high grade tumor.

Advanced MRI modalities like diffusion weighted imaging (DWI), in particular the value of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) [5, 6] and proton MR spectroscopy [7, 8] could provide information for tumor characterization and a combined analysis is considered to improve brain tumor grading accuracy [9, 10]. The study of microcirculation parameters can provide valuable assistance in the tumoral assessment [11, 12]. Actually, perfusion weighted imaging (PWI) is mostly performed with dynamic susceptibility contrast (DSC), which required high flow injection of a gadolinium-based contrast agent via large lines [13]. Some authors showed that tumor cerebral blood volume [14–16] and tumor cerebral blood flow [17] are able to discriminate low- and high-grade tumor in DSC. Arterial spin labeling (ASL) is a non-invasive cerebral PWI [18, 19] which is particularly desirable for the pediatric population. Some studies have explored the role of ASL in cerebral pediatric tumor for the grading [20, 21] and the evaluation of the histopathological vascular density [22, 23] with attractive results. However, in the few studies that have compared the two techniques, there are conflicting results [24–26]. Moreover, little is known about the robustness of such approaches in a real-life setting [27], i.e. with heterogeneous histology, tumor location and different field strengths. The aim of our study was to explore the value of ASL and DSC, in particular their ability to distinguish low- and high-grade tumor, in a representative and unselected cohort of pediatric cerebral tumors.

MATERIALS AND METHODS

Patient population and clinical data

We retrospectively evaluated all consecutive pediatrics patients (below 18 years at diagnosis) referred to our institution between May 2015 and January 2020 for newly diagnosed treatment naïve (except ventricular derivation) intra-parenchymal brain tumor. The study was approved by the local review board (RGPD/AP-HM, 2020-79). We selected patients who had DSC and ASL perfusion performed at the same diagnostic session with a good quality exam (no relevant motion artifact or dental braces or inappropriate contrast bolus adequacy) and for whom pathological diagnosis was known. No patient had cardiac disease, hypertension, or vasculopathy that could alter cerebral perfusion. Tumors were graded according to the 2016 World Health Organization (WHO) [28]. Grade I and II tumors were considered as low grade whereas grade III and IV tumors were considered as high grade. Those diagnosed before the updated WHO classification 2016 have been retrospectively reclassified as much as feasible. Some MRI scans were performed under sedation 16 (35%) (anesthesia with spontaneous ventilation) which is a necessary condition in some children mainly under 5 years of age. Induction was performed with sevoflurane and maintained with intra-venous propofol under monitoring of the capnia.

Image acquisition

MRI were performed on a 1.5T system (Aera, Siemens, Erlangen, Germany) using a 20-channel head coil and on a 3T system (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil. The MR included standard sequences for brain tumors: T1-weighted (T1W), T2W, Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), gradient echo T2 (GRE T2), diffusion weighted imaging (DWI) and Gadolinium-enhanced three-dimensional T1-weighted.

DSC was performed using a fat-suppressed T2*-weighted gradient echo-planar sequence. Acquisition parameters were at 3.0-T: repetition time (TR) 2350ms; echo time (TE) 23ms; flip angle 90°. At 1.5-T: TR 1610ms; TE 30ms; flip angle 90°. Images were first acquired at baseline (five data sets) and then during the firstpass of a bolus injection of gadolinium-based contrast agent (0.1 mmol/kg of gadoterate meglumine (Dotarem®, Guerbet, France)) administrated via a 22-gauge to 20-gauge peripheral venous catheter on the upper limb with

a power injector at 3-5 mL/s, followed by a saline flush at the same rate. Injection was performed manually in young patients with a 24-gauge catheter as fast as feasible. No pre-load of contrast was performed before acquisition.

ASL at 3T was performed using a tridimensional (3D) Pulsed-ASL (PASL) with a labeling duration of 700ms, inversion time of 1400ms for patient less than 4 years old and 1900ms for more than 4-year-old. The others imaging parameters for ASL were as follows: TR 5000ms; TE 18.28ms; flip angle 180°. Additional acquisition of a 3D fast low angle shot proton density was used to compute quantitative blood flow (TR 80ms; TE 30ms; flip angle 15°). At 1.5T, we used a PASL with a labeling duration of 700ms and an inversion time of 1800ms. Other imaging parameters were: TR 4000ms; TE 36.32ms; flip angle 180°. Again, we included an additional 3D fast low angle shot proton density to compute quantitative blood flow (TR 50ms; TE 30ms; flip angle 15°). ASL imaging was done without using crusher gradients.

Image processing and regions of interest (ROI) definition

The post-processing was carried out using the Olea Sphere software (version SP 3.0 16, Olea Medical, Canon, *www.olea-medical.com*). For DSC perfusion, a rigid-body registration was applied to the DSC-MRI data to correct for motion artifacts. An arterial input function (AIF) was determined automatically using cluster analysis techniques, and deconvolution of the AIF was performed using a time insensitive oscillation singular value decomposition (oSVD). Parametric maps of cerebral blood volume (CBV), cerebral blood flow (CBF), vascular permeability (K2), Mean Transit Time (MTT), Time To Peak (TTP), time to maximum of the residue function (TMAX) and temporal Maximum Intensity Projection (tMIP) were generated. Leakage correction was applied during the post-processing [29] providing corrected cerebral blood volume maps (CBVc).

For ASL perfusion, first motion correction and denoising algorithms were applied to realign repeated label/control pairs and to increase signal-to-noise ratio. ASL_CBF maps were computed after subtraction of the label and control images[19].

For each tumor, ROI were drawn around enhancing solid portion of the tumor on an axial section of the CBV map from DSC by two neuroradiologists via consensus (senior neuroradiologist (NG) and experienced resident (BT), both blinded to clinical and pathologic

data). In tumors without evident area of increased perfusion, ROIs were placed in regions with the highest tumor blood volume on DSC map and lower ADC value. We carefully avoided ROI overlap with blood vessels, necrosis, area of cyst, and hemorrhage as determined by other conventional sequences (T1W, GRE T2, post contrast T1W and tMIP map). The ROI placed on the CBV map was automatically projected on other DSC maps. A coregistration between ASL and DSC maps was applied by the software and an identical ROI was drawn on the ASL map at the same position as the DSC maps. DSC parameters were normalized by a ROI in normal appearing contralateral white matter in the temporal lobe for supratentorial tumors, and in the cerebellum cortex for posterior fossa tumors to produce the normalized CBV, CBF and K2 as recommended[30]. Finally, a last ROI was drawn within the solid portion part of the tumor to obtain ADC. All ROIs were round (*range* 32-64mm²; mean 43mm²).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Statistics in R (version 3.6.0, http://www.r-project.org). Besides descriptive statistics of the cohort, we performed Pearson's correlations to assess the relationship between different perfusion parameters (ASL_CBF, CBF, CBV, CBVc, K2) and ADC. Our primary analysis was restricted to commonly used DSC metrics: the maximum normalized values of CBV, CBVc, CBF and K2; the absolute maximum value of ASL_CBF and the absolute minimal value of ADC. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to evaluate and compare the discriminant abilities of perfusion parameters to distinguish low and high-grade tumor in the whole population as well as in subgroups depending on the field strength (1.5T vs 3T) and the location of the tumor (infra- vs supratentorial). We also explored discriminant abilities for histology subgroups with ROC analyses. We computed the area under the ROC curve (AUC), the accuracy (ACC), sensitivity (SEN), specificity (SPE), negative (NPV) and positive predictive values (PPV) and negative (NLR) and positive likelihood ratios (PLR). p-values were from Wilcoxon signed-rank tests. For all analyses, the alpha level was set at 5%.

RESULTS

Patients

Forty-six subjects were available for the primary analyses. Descriptive statistics are exhibited in Table 1. Surgical specimens were available in 39 patients. Seven were diagnosed by biopsy (5 H3K27M-mutant diffuse midline gliomas, one pilocytic astrocytoma of the optic chiasma and one CNS neuroblastoma with FOXR2 activation). Two thirds of the tumors were rated as high grade and approximately half of the tumors were located infratentorial. We defined the following sub-groups based on histology and biological appearance: pediatric-type glial/glioneuronal tumors (n=16), embryonal tumors (EMBR, n=12), ependymal tumors (n=6), diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors (DIFF, n=12).

Correlation between perfusion parameters and method of measurement

First, we explored the correlation between outcomes (Figure 1A). Overall, we observed moderate correlations between ASL_CBF and CBV (r=0.42), CBVc (r=0.47) and CBF (r=0.44). The correlation between ADC and CBVc and ASL_CBF was inverse with r=-0.30 and r=-0.31. K2 was an independent feature and did not correlate with the other parameters. It should be noted that the correlation was good between DSC parameters particularly between CBF and CBVc (r=0.83). In general, correlations were better at 3T than at 1.5T field strength (Figure 1B-D).

Perfusion parameters cannot distinguish between low-and high-grade tumors at 1.5-T

Next, we analyzed the impact of field strength on the ability of standard outcomes in discriminating between low- and high-grade tumors (Figure 2A and Table 2). At 1.5T, the AUC of perfusion outcomes ranged from 0.500 to 0.635 without reaching significance. At 3T, the AUC was higher ranging from 0.692 (ASL_CBF, p=0.076) to 0.842 (CBV, p=0.003). ADC showed very good AUC values at low (1.000; p<0.001) and high field strengths (0.955; p<0.001).

Abilities to distinguish low- and high-grade tumors and histology

Table 2 summarizes ROC analyses for the whole cohort, the two localization subsets (infratentorial and supratentorial) and two subgroups of high-grade tumors (Embryonal and

Diffuse astrocytic/oligodendroglial tumors). Generally, ASL_CBF was more sensitive than DSC parameters but less specific. AUC from DSC parameters were between 0.697 for CBV and 0.548 from K2. AUC of ASL_CBF was similar, 0.643 [0.451 - 0.835]. ADC performed better than perfusion metrics with 87% sensitivity and 100% specificity.

Tumor location influences grading performance of perfusion parameters

We investigated the ability of outcomes in discriminating between low- and high-grade tumors in dependency of the tumor location (Figure 2B), which was independent from the field strength (p=0.578). Supratentorially, DSC was efficient with an AUC of 0.810, 0.793, 0.777 respectively for CBF, CBV and CBVc (p=0.006; p=0.010; p=0.014). ASL was less effective with an AUC of 0.612 [95%CI 0.361-0.863] and did not reach significance in our cohort.
Conversely, DSC parameters appeared to have restricted discriminant abilities for posterior fossa tumors (Figure 2B) with an average AUC between 0.550 and 0.725 (all p>0.09). In contrast, the AUC of ASL was better than for supratentorial tumors (0.75) but did not reach significance (p=0.067). Again, ADC was an excellent parameter independent from the location with an AUC of 0.980 for supratentorial tumors and 1.000 for posterior fossa tumors.

Alternative metrics might improve grade differentiation in infratentorial location

Given the low performance of previous perfusion parameters for the infratentorial tumors and the histological discrimination of high-grade tumors, we screened if other perfusion metrics (absolute and normalized maximum values from temporal parameters: MTT, TTP, TMAX and tMIP) might perform better than the commonly used outcomes.
Figure 3A shows promising candidates and Table 3 summarizes their key AUC statistics. The best metrics for infratentorial location were absolute value of K2 with an AUC of 0.988 (p<0.001), absolute value of TMAX with an AUC of 0.950 (p=0.001), absolute value of tMIP with an AUC of 0.900 (p=0.007) and normalized value of TMAX with an AUC of 0.900 (p=0.005) to distinguish low and high grade cancers. The low-grade tumors were characterized by elevated K2, TMAX and lowered CBVc, tMIP and TTP compared to high-grade tumors. Their p-values remained significant after correction for multiple testing with the False Discovery Rate (FDR).

Restricted abilities of perfusion parameters to distinguish between histology subgroups

Finally, we assessed the capability of ASL and DSC to distinguish between histology subgroups. Due to the distribution of low- and high-grade tumors in the histology subgroups, we could only analyze the discriminant abilities between the high-grades tumors EMBR and DIFF. The discriminant abilities for ASL was low with an AUC of 0.556 [95%CI 0.308-0.803] and moderate for DSC parameters with AUC between 0.562 [95%CI 0.314-0.811] for K2 and 0.750. [95%CI 0.550-0.950] for CBVc. Screening for alternative metrics, we found that absolute values of CBVc and CBF performed slightly better than normalized values (Figure 4). However, average AUC values remained below 0.8 and none of the metrics remained significant after FDR correction.

DISCUSSION

Up to now, only a few studies have compared ASL and DSC in pediatric brain tumors[24–26]. Our goal was to evaluate diagnostic performance between these two cerebral perfusion techniques, in a real-life pediatric brain tumor cohort. We found that tumor location and field strength have major impact on the accuracy of these techniques. Extending the current standard metrics towards other metrics might overcome the shortcomings at least for infratentorial brain cancers.

Heterogeneity of an unselected real-life cohort impairs the correlation between perfusion metrics

We found overall moderate correlations between ASL and DSC perfusion parameters. The correlation was better between CBF_ASL and CBVc than for CBV. This result is in line with Novak et al[28] which found that leakage correction (the use of pre-load of contrast prior to acquisition and post-processing method) improve the correlation between CBF_ASL and CBV. The leakage of contrast is a known factor of underestimation of the CBV[29]. It is likely that the blood-brain barrier (BBB) permeability affects ASL and DSC differently[31]. However, our correlation was clearly lower than previously reported by Morana et al[24] (Spearman's rank correlation coefficient of 0.82). This might be due to the fact that their cohort was very homogeneous, restricted to astrocytic tumor, with a small proportion of infratentorial tumors and exclusively at 1.5-T. Here, the correlation was better at 3-T than at 1.5-T. Indeed, the gain on the SNR at 3-T field strength is beneficial to both PWI [19, 30].

Overall, our findings indicate that ASL and DSC are not easily exchangeable in a clinical setting and might need center- or protocol-wise validation.

Tumor grading: moderate performance of ASL and DSC perfusion outside of homogenous cohorts

Next, we looked at the general ability to distinguish low- and high-grade tumors. The results were comparable between ASL and DSC in terms of AUC but ASL tended to be more sensitive and less specific than the DSC parameters. Although many studies found a significant difference between low- and high-grade tumors, there are wide variations in diagnostic performance of ASL or DSC. Our results are close to Hales et al [32] who have studied normalized maximal CBF from ASL with an AUC of 0.75 and another study [14] that focused on relative maximal CBV from DSC with an AUC of 0.65. Others [17, 24] report superior diagnostic performance of ASL and DSC with very high AUC between 0.94 and 0.98. However, these results are from highly selected populations and are probably not representative for the heterogeneity in routine care. Taken together, our findings indicate that both perfusion techniques are at high risk for false tumor grading outside very homogenous and rather artificial cohorts.

Acceptable accuracy for tumor grading only at high fields and for supratentorial tumors

Here, we analyzed the impact of two factors on the grading accuracy: namely field strength and location. Interestingly, examinations done at 1.5-T performed poorly in discriminating low- and high-grade tumors for both perfusion metrics. ASL and DSC are considered to be acceptable at 1.5T but high field strength is preferred [19, 30]. Several studies [14, 17] found significant results using 1.5-T and 3T scans but none of them compare the results according to the magnetic field. Regarding the supratentorial localization, DSC was efficient with AUC values around 0.8 and thus more in line with the previously reported values from homogenous cohorts [14, 17, 23, 24]. However, all perfusion parameters performed worse for posterior fossa tumors. One possible explanation is that overlapping perfusion profiles exist between low and high-grade tumors. This has been reported for pilocytic astrocytoma and diffuse midline glioma[14, 16, 33] which are often found in the posterior fossa. Like the majority of studies, we found no difference in perfusion parameters between individual histologic features among high-grade tumors [9, 14, 20, 23, 32].

The heterogeneity of the results in the literature can be explained at least in part by differences in perfusion technical parameters and analysis pipelines. Acquisition parameters and gadolinium injection modalities have an impact on the outcomes [30] in DSC, especially the flip angle [30], which when high (i.e. 90° like in our protocol) increases the underestimation of the rBV. Although a recent meta-analysis [32] on ASL found no moderating effect of sequence parameters (TE, TR) or ROI method, the post labeling duration is important for quantifying CBF [19].

Additional DSC metrics might overcome the shortcoming for infratentorial tumors

CBV and CBF are the most studied perfusion parameters for brain tumor grading and are associated with neoangiogenesis [34, 35]. Nevertheless, DSC also provides temporal parameters that are primarily used in stroke[36]. Rare data is available in the literature in pediatric brain tumors and results are inconclusive [17]. Here, absolute values of TMAX, tMIP and normalized values of TMAX were excellent parameters to distinguish low- and high-grade tumors in the fossa posterior (all AUC≥0.9). The temporal parameters are closely related to CBV and CBF and therefore may also reflect vascularization and tumor grade. The values of the permeability coefficient K2 did not prejudge the tumor grade except the absolute maximum value in the posterior fossa where pilocytic astrocytoma was the most frequent low-grade tumors which is characterized by a high vascular permeability [15].

The relevance of ROI selection and parameter normalization

We drew via consensus small ROI instead of whole tumor ROI. Small ROI allow to avoid more easily area of necrosis, hemorrhage or macro vessels and several studies have found comparable results in tumoral grading between the two methods [32, 37]. Here, we chose the solid enhanced tumor portion for the ROI. However, the enhancement on post-contrast T1W may only be related to a leaking brain blood barrier and not to increased micro vascularization. The software we used for the post-processing of the DSC took into account the permeability (K2 parameter) and gave us a corrected estimate of the CBV [29]. A fundamental point in our analysis is that, considering the DSC as the reference, we determined the position of the ROI first on the DSC maps and then placed the ROI on the ASL map at the same position. Because DSC and ASL are very different techniques for perfusion

cerebral assessment, it is possible that there are spatial differences in cerebral blood flow and cerebral blood volume in the tumor.

For analyzes, we chose the maximum normalized values of CBV, CBVc, CBF and K2 in line with the recommendation [30]. In ASL, we chose the absolute maximum value of CBF. To correct for age-dependent and patient-dependent variations of cerebral perfusion, some authors recommend normalization of CBF by an ROI in the healthy contralateral gray mater [15, 20]. In practice we found difficult to make a ROI of about 40 mm² (similar to tumor ROI) in the cortex without including white matter or cortical vessels because of partial volume effects and low cortical thickness in children. In addition, our goal was not to establish a cut-off between low- and high-grade tumor, which is dependent of the acquisition protocol [38, 39] and therefore not generalizable.

Limitations

Our study is retrospective with a heterogeneous population. We performed the imaging with two scanners with different fields and acquisition parameters which can limit the correlation and comparison of diagnostic performance between ASL and DSC. Some of our MRI were performed under anesthesia which could change cerebral blood flow [40] but this is a necessary condition in young children to get a good quality exam. Furthermore, our results are linked to the post-processing software we used which makes them difficult to extrapolate and there are no data available in the literature on the comparison of post-processing software. However, this population was the result of consecutive, real-life recruitment in our neuroradiology department. It is close to the epidemiological data [41] and, thus, representative for clinical reality where perfusion parameters influence treatment and diagnostic decisions in individual children.

CONCLUSION

DSC and ASL are able to distinguish low- and high-grade pediatric brain tumors, but accuracy depends on tumor location and field strength. DSC performs better than ASL with excellent result for supratentorial tumors. ASL seems to perform better in the posterior fossa. The temporal parameters of the DSC appear as a relevant alternative to conventional parameters (cerebral blood flow and cerebral blood volume) in the infratentorial localization. Three Tesla evaluation should be favored over 1.5 Tesla.

REFERENCES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al (2017) CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro-Oncol 19:v1–v88. https://doi.org/10.1093/neuonc/nox158

2. Borja MJ, Plaza MJ, Altman N, Saigal G (2013) Conventional and Advanced MRI Features of Pediatric Intracranial Tumors: Supratentorial Tumors. Am J Roentgenol 200:W483–W503. https://doi.org/10.2214/AJR.12.9724

3. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, Hattingen E (2014) Conventional magnetic resonance imaging in the differentiation between high and low-grade brain tumors in pediatric patients. Eur J Paediatr Neurol 18:25–29. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.07.004

4. Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM (2012) Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. J Magn Reson Imaging 35:32–47. https://doi.org/10.1002/jmri.22722

5. Sui Y, Wang H, Liu G, et al (2015) Differentiation of Low- and High-Grade Pediatric Brain Tumors with High *b* -Value Diffusion-weighted MR Imaging and a Fractional Order Calculus Model. Radiology 277:489–496. https://doi.org/10.1148/radiol.2015142156

6. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, et al (2013) Differentiation between high and low grade tumors in pediatric patients by using apparent diffusion coefficients. Eur J Paediatr Neurol 17:302–307. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.12.002

7. Vicente J, Fuster-Garcia E, Tortajada S, et al (2013) Accurate classification of childhood brain tumours by in vivo 1H MRS – A multi-centre study. Eur J Cancer 49:658–667. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.003

8. Öz G, Alger JR, Barker PB, et al (2014) Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. Radiology 270:658–679. https://doi.org/10.1148/radiol.13130531

9. Koob M, Girard N, Ghattas B, et al (2016) The diagnostic accuracy of multiparametric MRI to determine pediatric brain tumor grades and types. J Neurooncol 127:345–353. https://doi.org/10.1007/s11060-015-2042-4

10. Tzika A, Astrakas L, Zarifi M, et al (2003) Multiparametric MR assessment of pediatric brain tumors. Neuroradiology 45:1–10. https://doi.org/10.1007/s00234-002-0865-0

11. Poussaint TY, Rodriguez D (2006) Advanced Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors: MR Diffusion, MR Perfusion, and MR Spectroscopy. Neuroimaging Clin N Am 16:169–192. https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.11.005

12. Calmon R, Puget S, Varlet P, et al (2018) Cerebral blood flow changes after radiation therapy identifies pseudoprogression in diffuse intrinsic pontine gliomas. Neuro-Oncol 20:994–1002. https://doi.org/10.1093/neuonc/nox227

13. Ball WS, Holland SK (2001) Perfusion imaging in the pediatric patient. Magn Reson Imaging Clin N Am 9:207–230, ix

14. Ho CY, Cardinal JS, Kamer AP, Kralik SF (2015) Relative cerebral blood volume from dynamic susceptibility contrast perfusion in the grading of pediatric primary brain tumors. Neuroradiology 57:299–306. https://doi.org/10.1007/s00234-014-1478-0

15. Ho CY, Cardinal JS, Kamer AP, et al (2016) Contrast Leakage Patterns from Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in the Grading of Primary Pediatric Brain Tumors. Am J Neuroradiol 37:544–551. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4559

16. Cha S (2006) Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging in Pediatric Patients. Neuroimaging Clin N Am 16:137–147. https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.11.006

17. Dallery F, Bouzerar R, Michel D, et al (2017) Perfusion magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. Neuroradiology 59:1143–1153. https://doi.org/10.1007/s00234-017-1917-9

18. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, et al (2015) A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. Neuroradiology 57:1181–1202. https://doi.org/10.1007/s00234-015-1571-z

19. Alsop DC, Detre JA, Golay X, et al (2015) Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia: Recommended Implementation of ASL for Clinical Applications. Magn Reson Med 73:102–116. https://doi.org/10.1002/mrm.25197

20. Yeom KW, Mitchell LA, Lober RM, et al (2014) Arterial Spin-Labeled Perfusion of Pediatric Brain Tumors. Am J Neuroradiol 35:395–401. https://doi.org/10.3174/ajnr.A3670

21. Morana G, Piccardo A, Tortora D, et al (2017) Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with 18F–DOPA PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 44:2084–2093. https://doi.org/10.1007/s00259-017-3777-2

22. Kikuchi K, Hiwatashi A, Togao O, et al (2017) Correlation between arterial spin-labeling perfusion and histopathological vascular density of pediatric intracranial tumors. J Neurooncol 135:561–569. https://doi.org/10.1007/s11060-017-2604-8

23. Dangouloff-Ros V, Deroulers C, Foissac F, et al (2016) Arterial Spin Labeling to Predict Brain Tumor Grading in Children: Correlations between Histopathologic Vascular Density and Perfusion MR Imaging. Radiology 281:553–566. https://doi.org/10.1148/radiol.2016152228

24. Morana G, Tortora D, Staglianò S, et al (2018) Pediatric astrocytic tumor grading: comparison between arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast MRI perfusion. Neuroradiology 60:437–446. https://doi.org/10.1007/s00234-018-1992-6

25. Novak J, Withey SB, Lateef S, et al (2019) A comparison of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast MRI with and without contrast agent leakage correction in paediatric brain tumours. Br J Radiol 92:20170872. https://doi.org/10.1259/bjr.20170872

26. Vidyasagar R, Abernethy L, Pizer B, et al (2016) Quantitative measurement of blood flow in paediatric brain tumours—a comparative study of dynamic susceptibility contrast and multi time-point arterial spin labelled MRI. Br J Radiol 89:20150624. https://doi.org/10.1259/bjr.20150624

27. European Society of Radiology (ESR) (2020) ESR Statement on the Validation of Imaging Biomarkers. Insights Imaging 11:76. https://doi.org/10.1186/s13244-020-00872-9

28. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol (Berl) 131:803–820. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1

29. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM (2006) Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. AJNR Am J Neuroradiol 27:859–867

30. Welker K, Boxerman J, Kalnin A, et al (2015) ASFNR Recommendations for Clinical Performance of MR Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion Imaging of the Brain. Am J Neuroradiol 36:E41–E51. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4341

31. Tanaka Y, Nagaoka T, Nair G, et al (2011) Arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast CBF MRI in postischemic hyperperfusion, hypercapnia, and after mannitol injection. J Cereb Blood Flow Metab 31:1403–1411. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.228

32. Hales PW, d'Arco F, Cooper J, et al (2019) Arterial spin labelling and diffusion-weighted imaging in paediatric brain tumours. NeuroImage Clin 22:101696. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101696

33. Ball WS, Holland SK (2001) Perfusion imaging in the pediatric patient. Magn Reson Imaging Clin N Am 9:207–230, ix

34. Leon SP, Folkerth RD, Black PM (1996) Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. Cancer 77:362–372. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z

35. Plate KH, Scholz A, Dumont DJ (2012) Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy in malignant gliomas revisited. Acta Neuropathol (Berl) 124:763–775. https://doi.org/10.1007/s00401-012-1066-5

36. Straka M, Albers GW, Bammer R (2010) Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. J Magn Reson Imaging 32:1024–1037. https://doi.org/10.1002/jmri.22338

37. Law M, Young R, Babb J, et al (2007) Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas. AJNR Am J Neuroradiol 28:761–766

38. Delgado AF, De Luca F, Hanagandi P, et al (2018) Arterial Spin-Labeling in Children with Brain Tumor: A Meta-Analysis. Am J Neuroradiol ajnr;ajnr.A5727v1. https://doi.org/10.3174/ajnr.A5727

39. Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP, et al (2011) Intra- and Multicenter Reproducibility of Pulsed, Continuous and Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling Methods for Measuring Cerebral Perfusion. J Cereb Blood Flow Metab 31:1706–1715. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.10

40. Kaisti KK, Långsjö JW, Aalto S, et al (2003) Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow, Oxygen Consumption, and Blood Volume in Humans: Anesthesiology 99:603–613. https://doi.org/10.1097/00000542-200309000-00015

41. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, et al (2009) Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. J Neurooncol 92:87–98. https://doi.org/10.1007/s11060-008-9740-0

FIGURES AND TABLES

Figure 1 – Correlation of parameters.
(A) Shows correlations over the complete cohort. Lower triangle presents scatterplots and regression estimates. p-values as labels. Upper triangle shows Pearson's correlation coefficient r and the p-value. Significant correlations in red.
(B) Boxplot of absolute Pearson's correlation coefficients r at 1.5 and 3 Tesla. (C) correlogram at 1.5T and (D) at 3T

Figure 2 – Impact of field strength and location on AUC values for separating low- and high-grade tumors.
(A) Comparison of AUC values at 1.5T (x-axis) and 3T (y-axis).
(B) AUC values for supratentorial (SUP, y-axis) and infratentorial (FP, x-axis) tumors.

Figure 3 – Screening for candidate outcomes with better discriminant abilities for infratentorial tumors than standard outcomes
(A) Boxplots of candidate outcomes separating between low and high grade infratentorial tumors.
abs = absolute, norm = normalized.
(B) Example of a low- and a high-grade posterior fossa tumor: axial T1-weighted postcontrast (T1 Gd) with the positioning of ROI and the corresponding CBVc, K2, TMAX, tMIP and TTP maps of DSC perfusion.

Figure 4 – Screening for candidate outcomes with better discriminant abilities for histology subtypes than standard outcomes
(A) Boxplots of candidate outcomes discriminating between Embryonal tumors (EMBR) and diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors (DIFF). Max = Maximum, abs = absolute, norm = normalized.
(B) Example of a DIFF group tumor and an EMBR group tumor: axial T1-weighted postcontrast (T1 Gd) with the positioning of ROI and the corresponding CBF, CBVc and tMIP maps of DSC perfusion.

Table 1 – Demography.

Table 2 – ROC results of standard outcomes: separating between low- and high-grade cancers and histology subtypes.
Sorted by AUC in subset. Diff = diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors, EMBR = Embryonal tumors, AUC = Area Under Curve, ACC = Accuracy, SEN = Sensibility, SPE = Specificity, PLR = Positive Likelihood Ratio, NLR = Negative Likelihood Ratio, PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value, Inf = Infinite. * indicates $p < 0.05$

Table 3 – ROC results of alternative outcomes: separating between low- and high-grade infratentorial tumors and histology subtypes.
Sorted by AUC in subset. abs = absolute, norm = normalized, Diff = diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors, EMBR = Embryonal tumors, AUC = Area Under Curve, ACC = Accuracy, SEN = Sensibility, SPE = Specificity, PLR = Positive Likelihood Ratio, NLR = Negative Likelihood Ratio, PPV = Positive Predictive Value, NPV = Negative Predictive Value, Inf = Infinite. * indicates p < 005

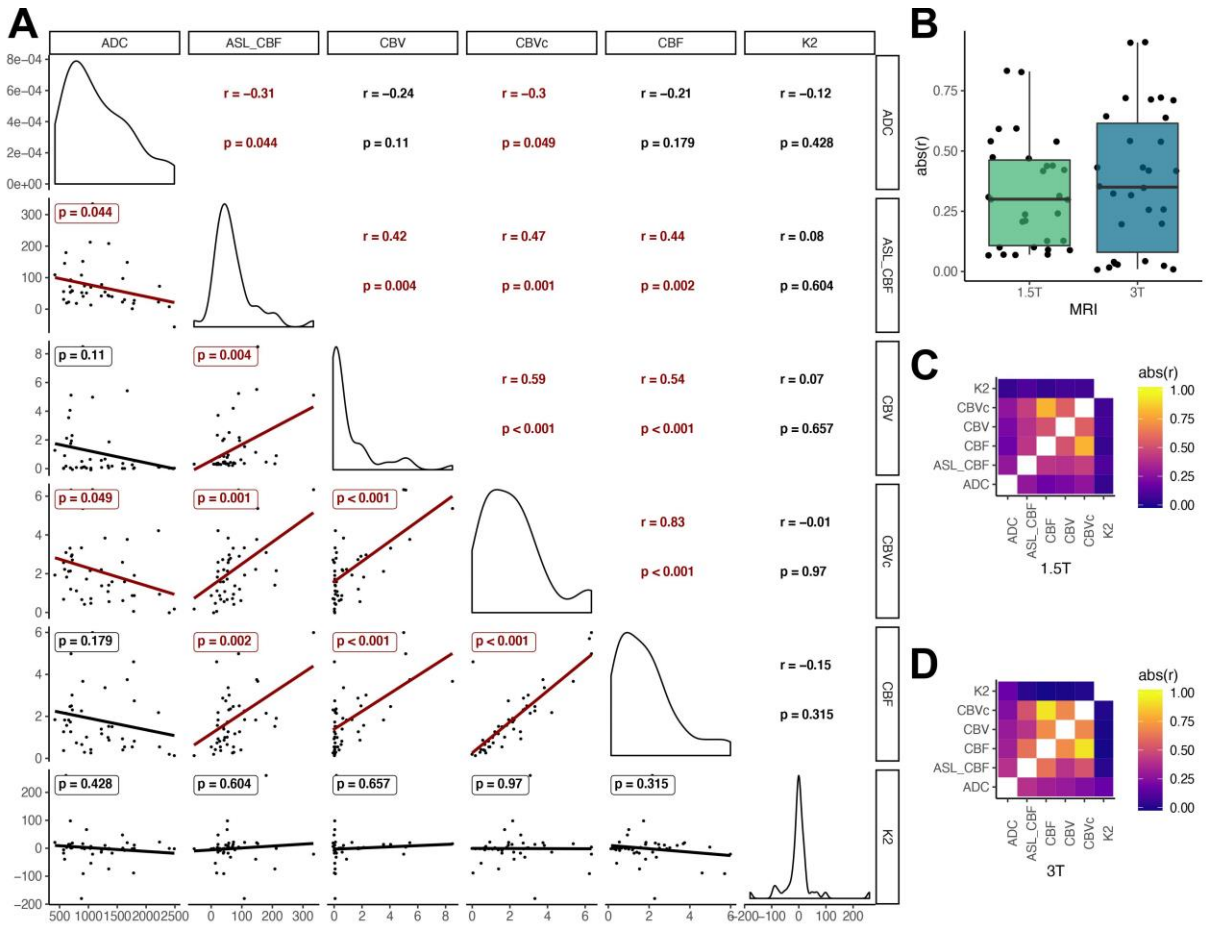

Figure 1

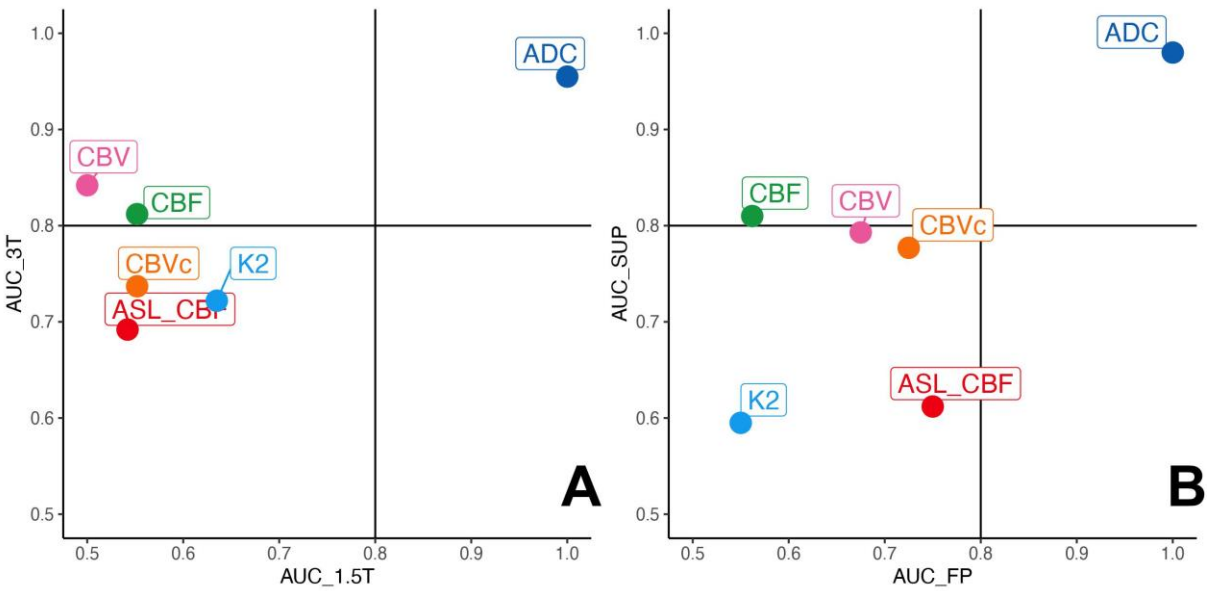

Figure 2

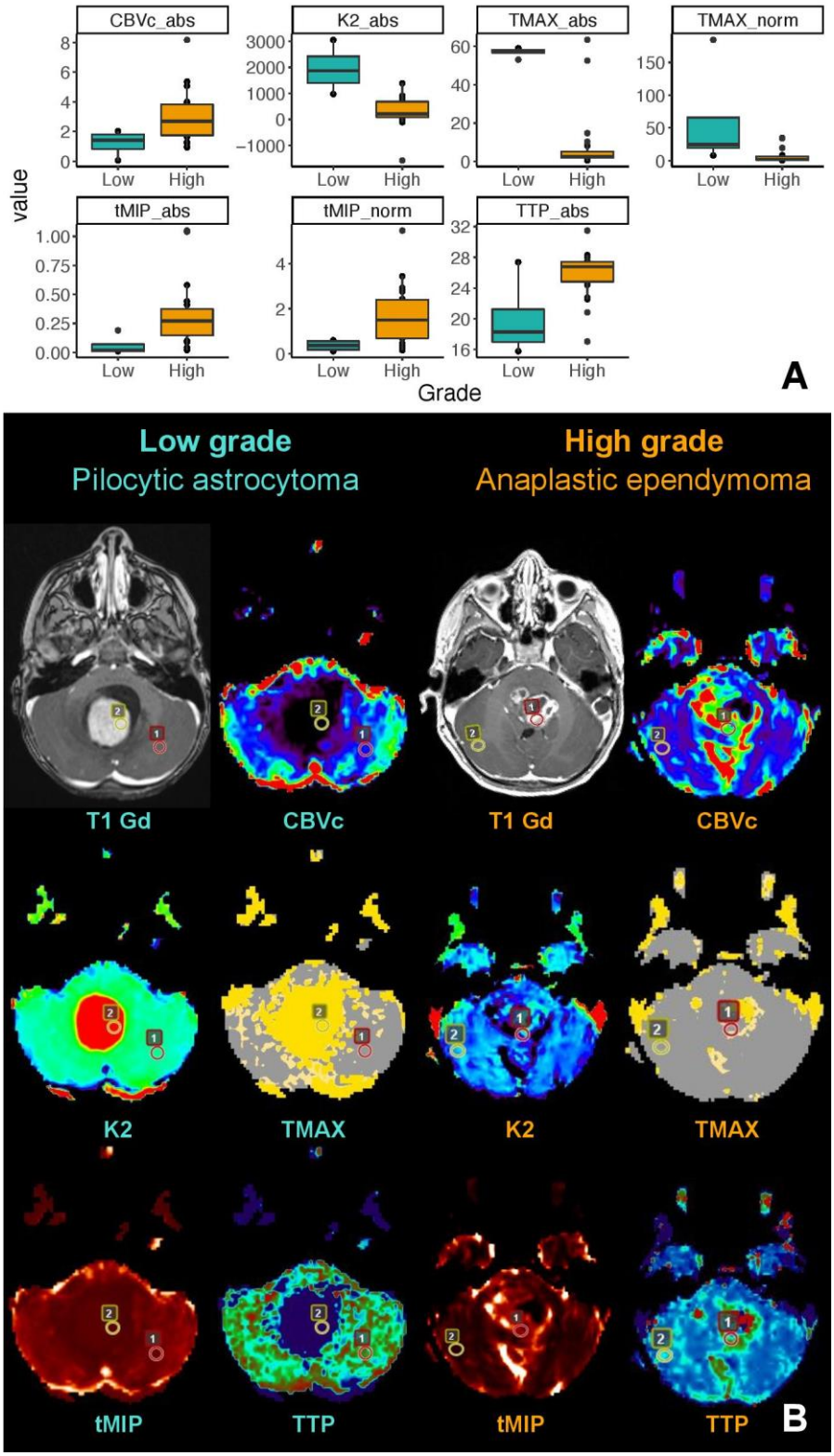
CBVc_abs
K2_abs
TMAX_abs
TMAX_norm
tMIP_abs
tMIP_norm
TTP_abs
value
Low
High
Grade
A
Low grade
Pilocytic astrocytoma
High grade
Anaplastic ependymoma
T1 Gd
CBVc
T1 Gd
CBVc
K2
TMAX
K2
TMAX
tMIP
TTP
tMIP
TTP
B

Figure 3

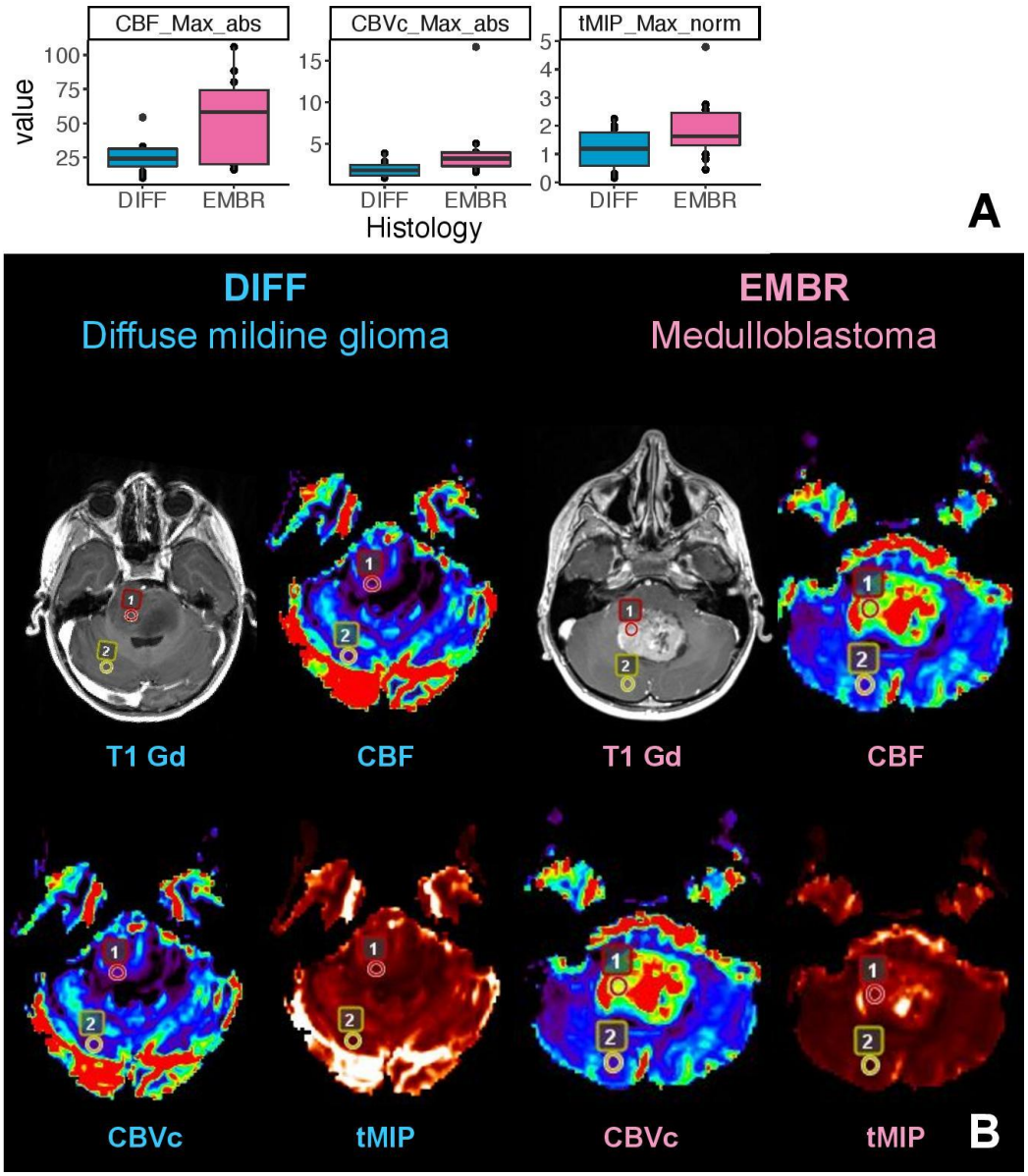
CBF_Max_abs
CBVc_Max_abs
tMIP_Max_norm
value
100
75
50
25
15
10
5
5
4
3
2
1
0
DIFF
EMBR
Histology
A
DIFF
Diffuse mildine glioma
EMBR
Medulloblastoma
T1 Gd
CBF
T1 Gd
CBF
CBVc
tMIP
CBVc
tMIP
B

Figure 4

	N = 46
Female	24 (52.2%)
Age years mean (sd)	7.0 (4.7%)
Field Strength 3T	26 (56.5%)
High Grade	31 (67.4%)
Supratentorial	22 (47.8%)
Classification	
Pediatric-type glial/glioneuronal tumors	**16 (34.8%)**
Unclassifiable low-grade glioma	1
Pilocytic astrocytoma	8
Ganglioglioma	2
DNET	2
Angiocentric glioma	1
Glioneuronal tumor	1
Pilomyxoïd astrocytoma	1
Embryonal tumors	**12 (26.1%)**
Atypical teratoid rhabdoid tumor	2
Medulloblastoma	8
Pineabloblastoma	1
FOX-R2 spectrum embryonal tumor	1
Ependymal tumors	**6 (13.0%)**
Anaplastic ependymoma	6
Diffuse astrocytic and oligodendrogial tumors	**12 (26.1%)**
Glioblastoma	5
H3K27M-mutant diffuse midline glioma	7

Table 1

Comparison	Parameter	Cutoff	P	AUC	ACC	SEN	SPE	PLR	NLR	PPV	NPV
Low vs. high grade all locations (n= 15 vs 31)	ADC	1225	<0.001*	0.986 [0.961-1]	0.909 [0.905-0.913]	0.867 [0.745-0.988]	1 [1-1]	Inf	0.133 [0.054-0.332]	1 [1-1]	0.778 [0.586-0.97]
	CBV	0.564	0.016*	0.697 [0.535-0.859]	0.652 [0.643-0.662]	0.516 [0.34-0.692]	0.933 [0.807-1.06]	7.742 [1.131-53.018]	0.518 [0.352-0.764]	0.941 [0.829-1.053]	0.483 [0.301-0.665]
	CBVc	1.580	0.032*	0.671 [0.497-0.845]	0.696 [0.687-0.705]	0.71 [0.55-0.869]	0.667 [0.428-0.905]	2.129 [1.005-4.508]	0.435 [0.226-0.84]	0.815 [0.668-0.961]	0.526 [0.302-0.751]
	ASL_CBF	30.21	0.061	0.643 [0.451-0.835]	0.761 [0.753-0.769]	0.871 [0.753-0.989]	0.533 [0.281-0.786]	1.866 [1.069-3.26]	0.242 [0.086-0.678]	0.794 [0.658-0.93]	0.667 [0.4-0.933]
	CBF	1.222	0.081	0.63 [0.443-0.817]	0.674 [0.665-0.683]	0.71 [0.55-0.869]	0.6 [0.352-0.848]	1.774 0.918-3.431]	0.484 [0.243-0.963]	0.786 [0.634-0.938]	0.5 [0.269-0.731]
	K2	0.012	0.305	0.548 [0.368-0.729]	0.587 [0.577-0.597]	0.516 [0.34-0.692]	0.733 [0.51-0.957]	1.935 [0.782-4.788]	0.66 [0.41-1.061]	0.8 [0.625-0.975]	0.423 [0.233-0.613]
Comparison	**Parameter**	**Cutoff**	**p**	**AUC**	**ACC**	**SEN**	**SPE**	**PLR**	**NLR**	**PPV**	**NPV**
Low vs. high grade Infratentorial location (n=24)	ADC	1558	<0.001*	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	1 [1-1]	Inf	0	1 [1-1]	1 [1-1]
	ASL_CBF	18.350	0.067	0.75 [0.442-1]	0.875 [0.866-0.884]	0.95 [0.854-1.046]	0.5 [0.01-0.99]	1.9 [0.709-5.089]	0.1 [0.012-0.856]	0.905 [0.779-1.03]	0.667 [0.133-1.2]
	CBVc	1.925	0.091	0.725 [0.476-0.974]	0.583 [0.563-0.603]	0.5 [0.281-0.719]	1 [1-1]	Inf	0.5 [0.323-0.775]	1 [1-1]	0.286 [0.049-0.522]
	CBV	0.384	0.155	0.675 [0.446-0.904]	0.583 [0.563-0.603]	0.5 [0.281-0.719]	1 [1-1]	Inf	0.5 [0.323-0.775]	1 [1-1]	0.286 [0.049-0.522]
	CBF	2.626	0.368	0.562 [0.137-0.988]	0.833 [0.822-0.845]	0.9 [0.769-1.031]	0.5 [0.01-0.99]	1.8 [0.668-4.848]	0.2 [0.039-1.031]	0.9 [0.769-1.031]	0.5 [0.01-0.99]
	K2	10.820	0.397	0.55 [0.181-0.919]	0.708 [0.691-0.725]	0.75 [0.56-0.94]	0.5 [0.01-0.99]	1.5 [0.545-4.127]	0.5 [0.145-1.727]	0.882 [0.729-1.036]	0.286 [-0.049-0.62]
Comparison	**Parameter**	**Cutoff**	**p**	**AUC**	**ACC**	**SEN**	**SPE**	**PLR**	**NLR**	**PPV**	**NPV**
Low vs. high grade Supratentorial location (n=22)	ADC	1128	<0.001*	0.98 [0.933-1]	0.95 [0.945-0.955]	0.9 [0.714-1.086]	1 [1-1]	Inf	0.1 [0.016-0.642]	1 [1-1]	0.909 [0.739-1.079]
	CBF	1.222	0.006*	0.81 [0.615-1]	0.818 [0.805-0.831]	1 [1-1]	0.636 [0.352-0.921]	2.75 [1.258-6.01]	0	0.733 [0.51-0.957]	1 [1-1]
	CBV	0.159	0.01*	0.793 [0.591-0.996]	0.773 [0.757-0.788]	0.818 [0.59-1.046]	0.727 [0.464-0.99]	3 [1.099-8.191]	0.25 [0.068-0.922]	0.75 [0.505-0.995]	0.8 [0.552-1.048]
	CBVc	1.580	0.014*	0.777 [0.566-0.987]	0.818 [0.805-0.831]	1 [1-1]	0.636 [0.352-0.921]	2.75 [1.258-6.01]	0	0.733 [0.51-0.957]	1 [1-1]
	K2	0.550	0.239	0.595 [0.338-0.852]	0.682 [0.662-0.701]	0.545 0.251-0.84]	0.818 0.59-1.046]	3 [0.766-11.744]	0.556 [0.275-1.124]	0.75 [0.45-1.05]	0.643 [0.392-0.894]
	ASL_CBF	33.76	0.2	0.612 [0.361-0.863]	0.682 [0.662-0.701]	0.818 [0.59-1.046]	0.545 [0.251-0.84]	1.8 [0.89-3.642]	0.333 [0.085-1.305]	0.643 [0.392-0.894]	0.75 [0.45-1.05]

Comparison	Parameter	Cutoff	p	AUC	ACC	SEN	SPE	PLR	NLR	PPV	NPV
Histology Diff vs EMBR (n= 12 vs 12)	CBVc	1.095	0.019*	0.75 [0.55-0.95]	0.708 [0.691-0.725]	0.917 [0.76-1.073]	0.5 [0.217-0.783]	1.833 [1.015-3.31]	0.167 [0.023-1.183]	0.647 [0.42-0.874]	0.857 [0.598-1.116]
	ADC	997	0.03*	0.735 [0.513-0.957]	0.739 0.723-0.756]	1 [1-1]	0.5 [0.217-0.783]	2 [1.136-3.522]	0 [0-NaN]	0.647 [0.42-0.874]	1 [1-1]
	CBF	2.208	0.044*	0.708 [0.494-0.923]	0.708 [0.691-0.725]	0.417 [0.138-0.696]	1 [1-1]	Inf	0.583 [0.362-0.941]	1 [1-1]	0.632 [0.415-0.848]
	CBV	0.098	0.257	0.583 [0.332-0.834]	0.708 [0.691-0.725]	0.583 [0.304-0.862]	0.833 [0.622-1.044]	3.5 [0.905-13.535]	0.5 [0.244-1.023]	0.778 [0.506-1.049]	0.667 [0.428-0.905]
	ASL_CBF	48.07	0.335	0.556 [0.308-0.803]	0.625 [0.606-0.644]	0.75 [0.505-0.995]	0.5 [0.217-0.783]	1.5 [0.78-2.883]	0.5 [0.161-1.55]	0.6 [0.352-0.848]	0.667 [0.359-0.975]
	K2	15.352	0.315	0.562 [0.314-0.811]	0.667 [0.649-0.685]	0.417 [0.138-0.696]	0.917 [0.76-1.073]	5 [0.682-36.666]	0.636 [0.383-1.057]	0.833 [0.535-1.132]	0.611 [0.386-0.836]

Table 2

Analysis	Parameter	norm	Cutoff	p	AUC	ACC	SEN	SPE	PLR	NLR	PPV	NPV
Low vs. high grade Infratentorial location (n=24)	K2	abs	939.705	<0.001*	0.988 [0.953-1]	0.958 [0.955-0.962]	0.95 [0.854-1.046]	1 [1-1]	Inf	0.05 [0.007-0.338]	1 [1-1]	0.8 [0.449-1.151]
	TMAX	abs	52.800	0.001*	0.950 [0.852-1]	0.958 [0.955-0.962]	0.95 [0.854-1.046]	1 [1-1]	Inf	0.05 [0.007-0.338]	1 [1-1]	0.8 [0.449-1.151]
	tMIP	abs	0.035	0.007*	0.900 [0.722-1]	0.917 [0.91-0.923]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]	3.8 [0.694-20.809]	0.067 [0.009-0.489]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]
	TMAX	norm	7.388	0.005*	0.900 [0.77-1]	0.833 [0.822-0.845]	0.8 [0.625-0.975]	1 [1-1]	Inf	0.2 [0.083-0.481]	1 [1-1]	0.5 [0.154-0.846]
	tMIP	norm	0.642	0.009*	0.875 [0.726-1]	0.833 [0.822-0.845]	0.8 [0.625-0.975]	1 [1-1]	Inf	0.2 [0.083-0.481]	1 [1-1]	0.5 [0.154-0.846]
	CBVc	abs	2.165	0.023*	0.825 [0.632-1]	0.708 [0.691-0.725]	0.65 [0.441-0.859]	1 [1-1]	Inf	0.35 [0.193-0.636]	1 [1-1]	0.364 [0.079-0.648]
	TTP	abs	19.995	0.034*	0.8 [0.464-1]	0.917 [0.91-0.923]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]	3.8 [0.694-20.809]	0.067 [0.009-0.489]	0.95 [0.854-1.046]	0.75 [0.326-1.174]
Analysis	**Parameter**	**norm**	**Cutoff**	**p**	**AUC**	**ACC**	**SEN**	**SPE**	**PLR**	**NLR**	**PPV**	**NPV**
Histology Diff vs EMBR (n=12 vs 12)	CBVc	abs	2.225	5	0.806 [0.63-0.982]	0.75 [0.735-0.765]	0.833 [0.622-1.044]	0.667 [0.4-0.933]	2.5 [1.08-5.786]	0.25 [0.066-0.942]	0.714 [0.478-0.951]	0.692 [0.441-0.943]
	CBF	abs	56.135	22	0.743 [0.524-0.962]	0.792 [0.778-0.805]	0.583 [0.304-0.862]	1 [1-1]	Inf	0.417 [0.213-0.814]	1 [1-1]	0.688 [0.46-0.915]
	tMIP	norm	2.317	39	0.715 [0.503-0.928]	0.708 [0.691-0.725]	0.417 [0.138-0.696]	1 [1-1]	Inf	0.583 [0.362-0.941]	1 [1-1]	0.833 [0.535-1.132]

Table 3

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisée(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MEDECINS
Conseil National de l'Ordre

RESUME

Contexte.

Les perfusions de premier passage « Dynamic susceptibility Contrast » (DSC) et « Arterial Spin Labeling » (ASL) sont considérées comme utiles dans le grading des tumeurs cérébrales pédiatriques, mais leurs valeurs diagnostiques en conditions réelles restent encore à déterminer. Nous proposons d'explorer la capacité de la perfusion DSC et ASL à distinguer les tumeurs de bas et haut grade dans une cohorte non sélectionnée de tumeurs cérébrales pédiatriques.

Méthode.

Nous avons rétrospectivement comparé les paramètres standards de perfusion cérébrale (volume sanguin cérébral et flux sanguin cérébral) à 3T et à 1,5T de 46 patients naïfs de traitement en traçant des régions d'intérêt (ROI) par consensus de deux neuroradiologues sur les portions solides de chaque tumeur. Les capacités discriminantes des paramètres de perfusion ont été évaluées par des analyses de type ROC (Receiver Operating Characteristic) sur la cohorte entière, en fonction de la topographie sus ou sous-tentorielle et en fonction de l'intensité du champ magnétique.

Résultats.

Les paramètres de la perfusion DSC et ASL ont montré des performances faibles à modérées pour distinguer les tumeurs de bas et haut grade (AUC entre 0,548 et 0,697). La distinction était bien meilleure pour les tumeurs sus-tentorielles (AUC entre 0,777 et 0,810) que sous-tentorielles, où aucun des paramètres n'était statistiquement significatif. Nous avons observé une meilleure différenciation entre les tumeurs de bas et haut grade à 3T qu'à 1,5T. Pour le grading des tumeurs sous-tentorielles, les paramètres temporels de la DSC ont montré des performances supérieures à celles des paramètres conventionnels (AUC ≥ 0,8).

Conclusions.

Les perfusions DSC et ASL présentent des capacités modérées pour distinguer les tumeurs cérébrales de bas et haut grade dans une cohorte pédiatrique non sélectionnée. Les paramètres temporels de la perfusion DSC apparaissent comme une alternative intéressante aux paramètres conventionnels pour les tumeurs sous-tentorielles. L'évaluation à 3T devrait être privilégiée vis-à-vis de celle à 1,5T.

Mots clés:

Perfusion cérébrale; Perfusion premier passage; ASL; Tumeur cérébrale pédiatrique; Grading