

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

PUCHEUX Julien

Né le 2 mai 1981 à Cambrai (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le
31 octobre 2011

Imagerie multi-paramétrique du cancer de la prostate Gleason 3+3

Jury

Président de Jury :	Monsieur le Professeur Daniel ALISON
Membres du Jury :	Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
	Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT
	Monsieur le Docteur Philippe BERTRAND

1^{er} Février 2011

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Jacques LANSAC
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER
G. LELOLD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE
Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA -
Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT
B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie

LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAudeau Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie

	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES À MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier

Remerciements

Aux membres du jury

A Mr le Professeur Alison,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre sens de la pédagogie que j'ai pu apprécier tout au long de mon internat.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Mr le Professeur Brunereau

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Vous avez eu beaucoup de patience et de disponibilité pour m'aider à la mener à terme. Je vous remercie également pour votre enseignement.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Mr le Professeur Haillot

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de juger cette thèse.

Veuillez trouvez ici l'expression de mon profond respect.

A Mr le Docteur Bertrand

Tu as su, avec disponibilité et bonne humeur, démystifier la partie statistique de ce travail.

Voici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A tous ceux qui m'ont permis d'accomplir ce travail

En particulier à Madame le Docteur Bergemer-Fouquet et à l'ensemble du service d'anatomo-pathologie de l'hôpital Bretonneau, sans qui ce travail n'aurait pu être mené à terme.

Soyez assurés de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mes Maîtres d'internat

A l'ensemble de mes chefs de clinique et co-internes, ce fut toujours agréable d'apprendre à vos côtés

Aux équipes de radiologie des hôpitaux de Bretonneau, Trousseau, Bourges, Orléans, à l'équipe de médecine nucléaire du CH d'Orléans, à l'ensemble du personnel de l'hôpital de Loches avec qui mes rapports furent aussi divers qu'enrichissants.

A mes amis, en particulier à l'équipe des « Cambrésiens » : Emilie, Vincent, Olivier, Alexandre, Marc, Ophélie

A mes parents,
je vous dois beaucoup

A mes grands-parents

A mes sœurs, leurs conjoints et leurs enfants

A mes filleuls, Lisa et Joseph

A ma marraine, Marie-Françoise, à mon parrain, Roger

A Elisabeth et Jean

Cette thèse est dédiée au Docteur Jean-Paul N, à Dominique M, et à Sandrine M
Vous avez choisi de nous quitter. Bien trop tôt.

Sommaire

INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODES	11
Patients	11
Exploration IRM	13
Anatomopathologie	15
Analyse des images	16
Statistiques	21
RESULTATS	22
Paramètre lié à la diffusion	22
Paramètres liés à la perfusion	23
Analyse ROC	26
<i>Entre le cancer et le tissu sain de la zone périphérique</i>	26
<i>Entre le cancer et le tissu sain de la glande interne</i>	26
<i>Détermination des valeurs seuils des paramètres les plus discriminants</i>	26
DISCUSSION	28
Choix de l'antenne	28
Imagerie de diffusion	29
<i>Choix du facteur b</i>	29
<i>Calcul de la cartographie CDA</i>	29
Imagerie de perfusion	30
<i>Intérêt de la quantification</i>	30
<i>Choix de la méthode de quantification</i>	30
<i>Influence de la taille de la lésion sur sa détection par l'imagerie de perfusion</i>	31
<i>Discrimination entre cancer et tissu sain</i>	31
Peut-on définir une valeur seuil pour le CDA, le TTP et le wash in ?	32
Limites	33
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35

Introduction

Le cancer de la prostate est le cancer dont l'incidence est la plus élevée chez l'homme, et reste, malgré l'amélioration des techniques diagnostiques et thérapeutiques, la deuxième cause de mortalité par cancer (1). Son dépistage est basé sur le toucher rectal et sur le dosage sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) qui, lorsqu'il est supérieur à 4 ng/ml, fait suspecter l'existence d'un cancer et pose l'indication d'une ponction biopsie prostatique (2).

La place de l'IRM dans le bilan du cancer de la prostate a longtemps été réservée au bilan d'extension après le diagnostic positif, mais ses évolutions techniques, combinées à de nouvelles exigences de la part des cliniciens (détection de plus en plus précoce des cancers à un stade non palpable, développement de traitements conservateurs) ont changé la donne : l'IRM a désormais sa place dans la détection du cancer (3).

Actuellement, trois techniques d'exploration fonctionnelle sont venues compléter l'imagerie morphologique en pondération T2 (4) : l'imagerie de diffusion, l'imagerie de perfusion, et l'imagerie spectroscopique. Cette dernière technique, par la quantification de certains métabolites (en particulier le citrate et la choline dont les teneurs sont modifiées dans le cancer prostatique) présente une bonne sensibilité et une excellente spécificité, respectivement de 72 et 93 % selon une étude récente (5). Néanmoins sa mise en œuvre reste limitée par la longueur de l'acquisition, la complexité du post-traitement et l'utilisation préférentielle d'une antenne endorectale (6), source d'inconfort pour le patient et d'augmentation du coût d'examen. L'imagerie de diffusion en revanche est de réalisation

simple, rapide et ne nécessite pas d'injection de Gadolinium. Elle permet de mesurer un paramètre physique reproductible : le coefficient de diffusion apparent (CDA) directement proportionnel aux déplacements microscopiques des molécules d'eau. Or dans certains tissus cancéreux, en particulier dans l'adénocarcinome prostatique, la modification de la densité et de la microarchitecture tissulaires entraîne un abaissement significatif du CDA (7–12). Cet abaissement de la diffusion est facilement mis en évidence par un hyposignal franc sur la cartographie CDA calculée à partir de l'imagerie de diffusion. L'imagerie de perfusion, quant à elle, est basée sur la néo angiogenèse tumorale : dans l'adénocarcinome prostatique, l'apparition de certaines mutations génétiques entraîne la production de facteurs angiogéniques qui vont produire localement une augmentation de la densité et de la perméabilité des vaisseaux tumoraux (13–16). Ces modifications de l'architecture vasculaire sont responsables d'un rehaussement plus précoce et plus intense de la tumeur comparativement au tissu sain (17–22). L'altération de ces caractéristiques de rehaussement est étudiée par l'imagerie de perfusion qui repose sur l'acquisition répétée dans le temps de l'ensemble de la prostate, en pondération T1, après injection de Gadolinium.

Au contraire de la spectroscopie, les imageries de diffusion et de perfusion sont des séquences rapides, réalisables avec une antenne de surface en réseau phasé (3) et sont donc compatibles avec une pratique quotidienne. Le temps total de l'examen n'excède pas 30 minutes. En complément des séquences en pondération T2, le couple IRM de diffusion/IRM de perfusion apparaît comme le plus séduisant dans la détection du cancer de la prostate (23) avec une sensibilité supérieure à 90 % et une spécificité de 80 à 90 % (24,25).

Si l'analyse de ces images se fait le plus souvent sur des critères visuels, il est possible de calculer facilement à partir de ces séquences divers paramètres, quantitatifs pour

l'imagerie de diffusion (CDA), semi quantitatifs pour la perfusion (time to peak, wash in, wash out, pic de rehaussement maximal, aire sous la courbe de rehaussement).

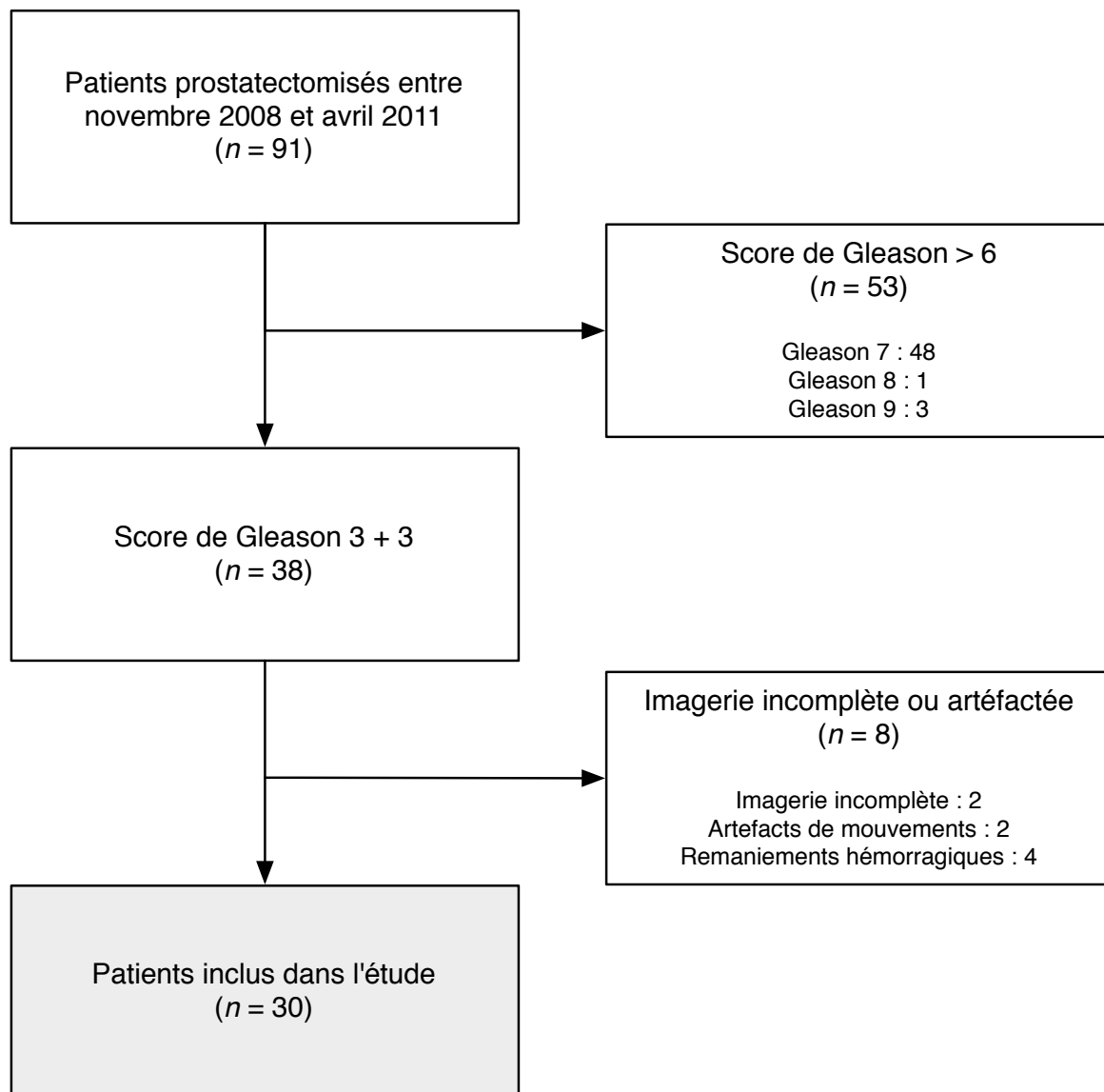
L'objectif de cette étude était d'évaluer la significativité de chacun de ces différents paramètres dans une population dont le grade histopronostic était homogène (Score de Gleason à 3+3), en comparant leurs valeurs dans le tissu cancéreux, à celles de la zone périphérique et de la glande interne saines puis à rechercher, parmi ces paramètres, les plus discriminants. L'objectif secondaire était d'établir un seuil entre tissu sain et tissu pathologique pour les paramètres les plus prometteurs.

Matériel et méthodes

Patients

Notre étude a inclus rétrospectivement de novembre 2008 à avril 2011 trente patients, à partir d'une série de 91 sujets consécutifs ayant bénéficié d'une IRM puis d'une prostatectomie radicale dans notre centre. Les critères d'inclusion étaient : score de Gleason de 3+3 pour le foyer tumoral le plus volumineux lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, imagerie IRM complète (séquences T1, T2, de diffusion et de perfusion), sans artefact de mouvement, sans artefacts liés à des remaniements hémorragiques post-biopsies (**figure 1**). Les critères d'exclusion étaient : antécédent de traitement chirurgical, hormonal, de radiothérapie ou de chimiothérapie. L'âge des patients lors de la réalisation de l'IRM s'échelonnait de 56 à 76 ans (moyenne 66 ans). Le dosage moyen du PSA était de 6,74 ng/ml [1,27 – 11,33]. 27 patients (90 %) étaient classés au stade T1-T2 à l'issue de la prostatectomie, 3 (10 %) au stade T3.

Figure 1 : Flux des patients de l'étude



Exploration IRM

Tous les patients ont été explorés sur une IRM 1,5 Tesla (Signa HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin) équipée d'une antenne de surface pelvienne en réseau phasé.

L'exploration associait une séquence axiale pondérée T1, trois séquences (axiale, coronale et sagittale) pondérées T2, une séquence axiale de diffusion et une séquence axiale de perfusion.

L'objectif de la séquence pondérée T1 était de rechercher des hypersignaux spontanés en rapport avec des remaniements hémorragiques post-biopsies, à l'origine de faux positifs sur les séquences T2 et d'artefact sur les séquences de diffusion et de perfusion.

Les paramètres de la séquence en pondération T2 étaient les suivants : type de séquence, Fast Spin Echo (FSE) ; temps de répétition (TR) / temps d'écho (TE), 5940 ms/125 ms ; facteur turbo, 25 ; nombre d'excitations, 4 ; épaisseur de coupe, 3 mm ; distance inter-coupe, 0,5 mm ; champ de vue (FOV), 240 mm ; matrice, 288 x 256.

Ceux de la séquence de diffusion étaient : type de séquence, Spin echo - echo planar ; TR/TE, 6500 ms/75 ms ; nombre d'excitations, 6 ; épaisseur de coupe, 3,5 mm, distance inter-coupe, 0,5 mm ; FOV, 340 mm ; matrice, 80 x 128. L'imagerie de diffusion était obtenue avec 2 valeurs de coefficient de diffusion différentes : $b=0$ et $b=1000 \text{ s/mm}^2$. A l'issue de la séquence de diffusion, la cartographie du CDA était générée en utilisant pour chaque pixel l'équation suivante : $CDA_{(x,y)} = \frac{1}{b} \times \ln\left(\frac{S_0(x,y)}{S(x,y)}\right)$, où S et S_0 correspondaient au signal du pixel en x,y avec un facteur b égal, respectivement, à 0 et 1000 s/mm^2 .

L'imagerie de perfusion était obtenue par une séquence de type LAVA en écho de gradient 3D avec saturation du signal de la graisse dont les paramètres étaient les suivants : TR/TE, 3,4 ms/1,6 ms ; angle de bascule, 12 degrés ; épaisseur de coupe, 3,5

mm ; distance inter-coupe, 0 mm ; FOV : 320 mm ; matrice 220 x 160. L'ensemble du volume était acquis en 2 secondes, l'acquisition du volume était répétée 30 fois. Cette séquence était couplée à l'injection d'un bolus de 0,1 mmol/kg de gadolinium (Dotarem, Guerbet, Roissy CDG, France) à la vitesse de 2 ml/s à partir de la deuxième acquisition, suivie de l'injection de 20 ml de sérum salé isotonique.

Anatomopathologie

Tous les patients avaient bénéficié d'une prostatectomie radicale réalisée dans notre centre. Les pièces étaient incluses en totalité (prostate et vésicules séminales). L'apex et la base étaient débités en coupes para sagittales, les lobes en grandes coupes horizontales de bas en haut, les vésicules séminales en coupes transversales sur leur base d'insertion et longitudinales selon leur grand axe.

L'examen était réalisé par un anatomopathologiste n'ayant pas connaissance du résultat de l'IRM.

Toutes ces pièces présentaient au moins un foyer tumoral, de score de Gleason 3+3.

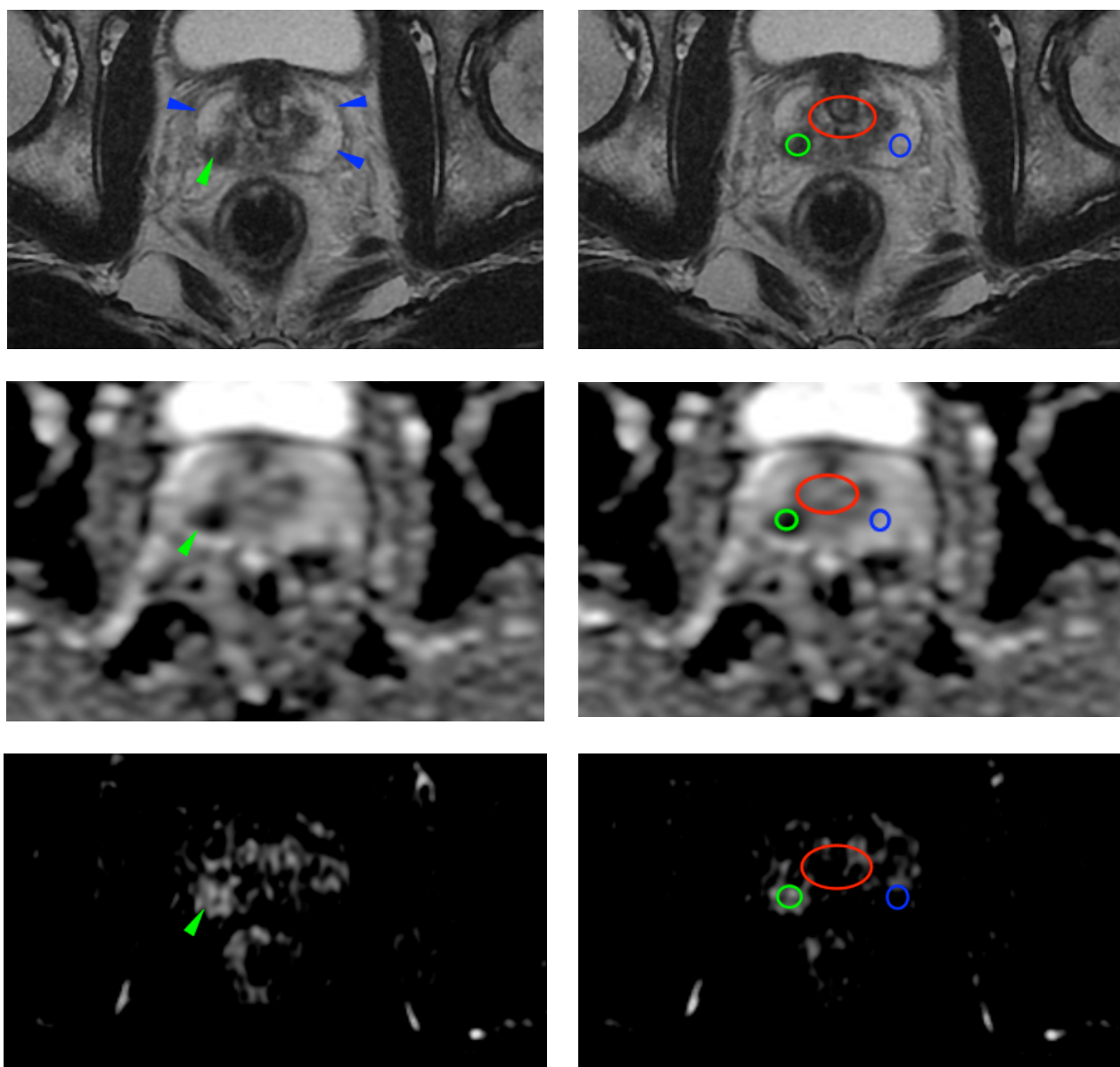
Analyse des images

L'analyse des images s'est faite sur le logiciel OsiriX (26), permettant la visualisation simultanée et synchronisée des séries pondérées en T1 et en T2, de la cartographie du CDA et de l'imagerie de perfusion.

Trois régions d'intérêt (RI) étaient placées : une dans le foyer tumoral, une dans la zone périphérique saine et la dernière dans la glande interne saine à partir de l'imagerie en pondération T2 (**figure 2**). Les régions d'intérêt étaient ensuite propagées sur les autres séries, sans modification de leurs tailles ou de leurs emplacements.

Lorsque la lésion n'était pas visible en T2, ou que les foyers tumoraux étaient multiples, l'imagerie était confrontée aux coupes histologiques sur lesquels l'anatomopathologiste avait au préalable tracé les contours des foyers tumoraux. Le foyer tumoral le plus volumineux était choisi. La coupe histologique permettait également de déterminer les plages saines résiduelles de la glande interne et de la zone périphérique afin d'y placer les régions d'intérêt correspondantes sans y inclure de tissu tumoral (**figure 3**).

Figure 2 : Détermination des régions d'intérêt à partir de l'imagerie en pondération T2



a	b
c	d
e	f

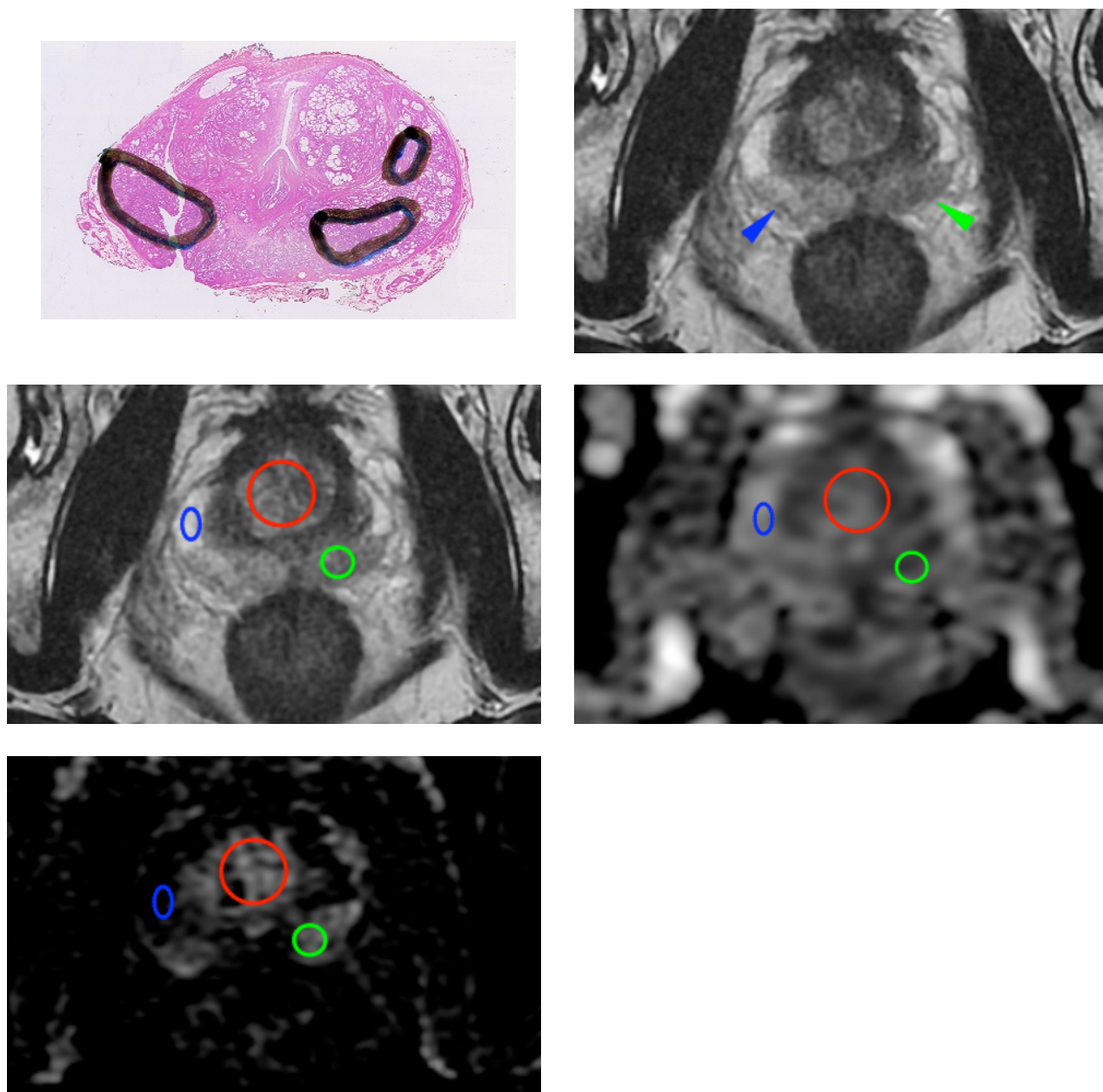
a : Séquence IRM en pondération T2. Le foyer tumoral apparaît en hyposignal T2 (flèche verte) au sein de la zone périphérique spontanément en hypersignal (flèches bleues)

b : A partir de la séquence T2, les régions d'intérêt sont placées sur le foyer tumoral (en vert), sur la zone périphérique saine (en bleu) et sur la glande interne saine (en rouge)

d, f : Propagation des régions d'intérêt sur la cartographie CDA (d) et sur l'imagerie de perfusion (f)

c, e : le foyer tumoral apparaît en hyposignal sur la cartographie CDA (c), témoignant d'une restriction de diffusion, et se rehausse intensément sur l'imagerie de perfusion (flèches vertes)

Figure 3 : Détermination des régions d'intérêt à partir de la coupe histologique



a	b
c	d
e	

a : Coupe histologique avec contourage des foyers cancéreux

b : Séquence IRM en pondération T2 : si un des foyers tumoraux est clairement visible (flèche verte), le 2^{ème} foyer au sein de la zone périphérique est beaucoup plus discret (flèche bleue). Quant au foyer situé à la frontière zone périphérique / zone de transition, il n'est pas visualisé

c : Contourage de la zone cancéreuse principale, de la zone périphérique saine et de la glande interne saine, à partir de la coupe histologique

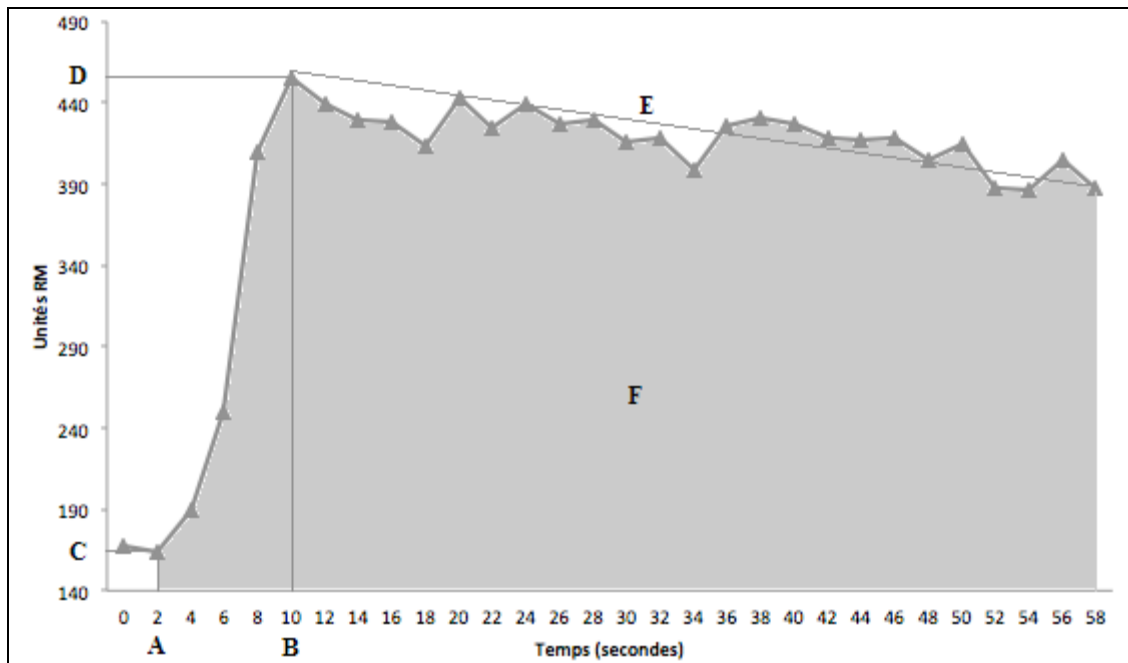
d,e : Propagation des régions d'intérêt sur l'imagerie de diffusion (d) et de perfusion (e)

Pour chaque région d'intérêt, 6 paramètres étaient déterminés : un pour la diffusion (CDA), cinq pour la perfusion (Pic de rehaussement maximal, time to peak (TTP), wash in, wash out, aire sous la courbe de perfusion (ASC)).

Le CDA était déterminé à partir de la valeur moyenne du coefficient de diffusion à l'intérieur de la région d'intérêt.

Les paramètres de perfusion étaient calculés à partir de la courbe de rehaussement correspondant à l'intensité du signal moyen de la région d'intérêt en fonction du temps. Le pic de rehaussement correspondait à la valeur maximale du signal après la phase de rehaussement la plus rapide. Le temps jusqu'au pic (time to peak : TTP) et le wash in (WI) correspondaient respectivement au temps et à la pente de courbe entre le début du rehaussement et le pic de rehaussement maximal. Le wash out (WO) était déterminé à partir de la pente de la droite de régression linéaire de la courbe de rehaussement après le pic de rehaussement. Enfin l'aire sous la courbe de perfusion (ASC) était déterminée à partir du calcul de l'intégrale de courbe de perfusion par la méthode de Gauss-Legendre **(figure 4)**.

Figure 4 : Détermination des paramètres de perfusion à partir de la courbe de rehaussement



A correspond au temps de début de rehaussement.

B correspond au temps du *pic de rehaussement maximal*. Ce pic à pour valeur D

Le *TTP* (time to peak) est égal à B - A.

Le *wash in* correspond à la pente de rehaussement maximal, égal à $(D - C) / (B - A)$.

Le *wash out* correspond à la pente de la droite de régression linéaire (E) de la courbe entre le pic de rehaussement et la fin de la séquence.

L'*aire sous la courbe de rehaussement* (F) est déterminée par le calcul de l'intégrale de la courbe entre A et la fin de la séquence.

Statistiques

Pour tous les paramètres étudiés (Coefficient de diffusion apparent, Pic de rehaussement maximal, TTP, Wash in, Wash out, aire sous la courbe de rehaussement), les moyennes des différents tissus ont été comparées par une analyse de leur variance (ANOVA). Les différences de valeur entre tissu cancéreux et tissu sain de la zone périphérique d'une part, entre tissu cancéreux et tissu sain de la glande interne d'autre part, et entre tissus sains de la zone périphérique et de la glande interne ont été évalués par un test *t* de Student apparié.

Les paramètres dont les valeurs étaient significativement différentes entre le tissu cancéreux et les tissus sains ont ensuite été analysés à l'aide de courbes ROC (Receiver Operating Characteristic), afin de déterminer lesquels étaient les plus discriminants par la comparaison de leurs aires sous la courbe par le test de Delong (27).

Enfin, à partir de ces courbes ROC, les seuils des meilleurs paramètres ont été déterminés.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel PASW version 18 (SPSS Software) et le logiciel R (28) complété par l'extension pROC (29).

Le seuil de significativité des tests statistiques était fixé à 5 %.

Résultats

La distribution des différents paramètres est représentée sur les **figures 5 et 6**.

Paramètre lié à la diffusion

La moyenne du coefficient de diffusion apparent (CDA) dans le tissu cancéreux était de $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (**tableau 1**).

Tableau 1 : Paramètres de diffusion et de perfusion en fonction des tissus

	Tissu cancéreux	Tissu normal	
		Zone périphérique	Glande interne
<i>Paramètre de Diffusion</i>			
CDA (mm ² /s)	1,07×10 ⁻³ ± 0,17×10 ⁻³	1,78×10 ⁻³ ± 0,19×10 ⁻³	1,43×10 ⁻³ ± 0,11×10 ⁻³
<i>Paramètres de Perfusion</i>			
Pic de réhaussement (unités RM)	282 ± 82,1	189,8 ± 59,2	306,6 ± 66,3
Time-to-peak (s)	11,1 ± 9,4	36,3 ± 9,7	34 ± 10,1
Wash in (unités RM/s)	28,27 ± 14,67	5,31 ± 2,36	9,49 ± 4,1
Wash out (unités RM/s)	-0,54 ± 1,61	-1,03 ± 1,99	-1,45 ± 3,36
Aire sous la courbe (unités RM)	6432,1 ± 2040	3769,6 ± 1401,4	6640,5 ± 1595,5

Note : Les données indiquées pour chaque paramètre correspondent à la moyenne \pm l'écart-type

Cette valeur était significativement supérieure (**tableau 2**) à celle de la glande interne ($1,43 \times 10^{-3}$) et à celle de la zone périphérique ($1,78 \times 10^{-3}$).

Le CDA est plus élevé dans la zone périphérique que dans la glande interne, ce qui est cohérent avec les données de la littérature (9,25).

Tableau 2 : Significativité des paramètres entre les différents tissus selon le test t de Student

Paramètre	Différence de valeur entre		
	cancer et ZP	cancer et GI	ZP et GI
CDA	Significative	Significative	Significative
Pic de réhaussement	Significative	Non significative	Significative
Time to peak	Significative	Significative	Non significative
Wash in	Significative	Significative	Significative
Wash out	Non significative	Non significative	Non significative
Aire sous la courbe	Significative	Non significative	Significative

Abbréviations : ZP, Zone périphérique ; GI, glande interne

Paramètres liés à la perfusion

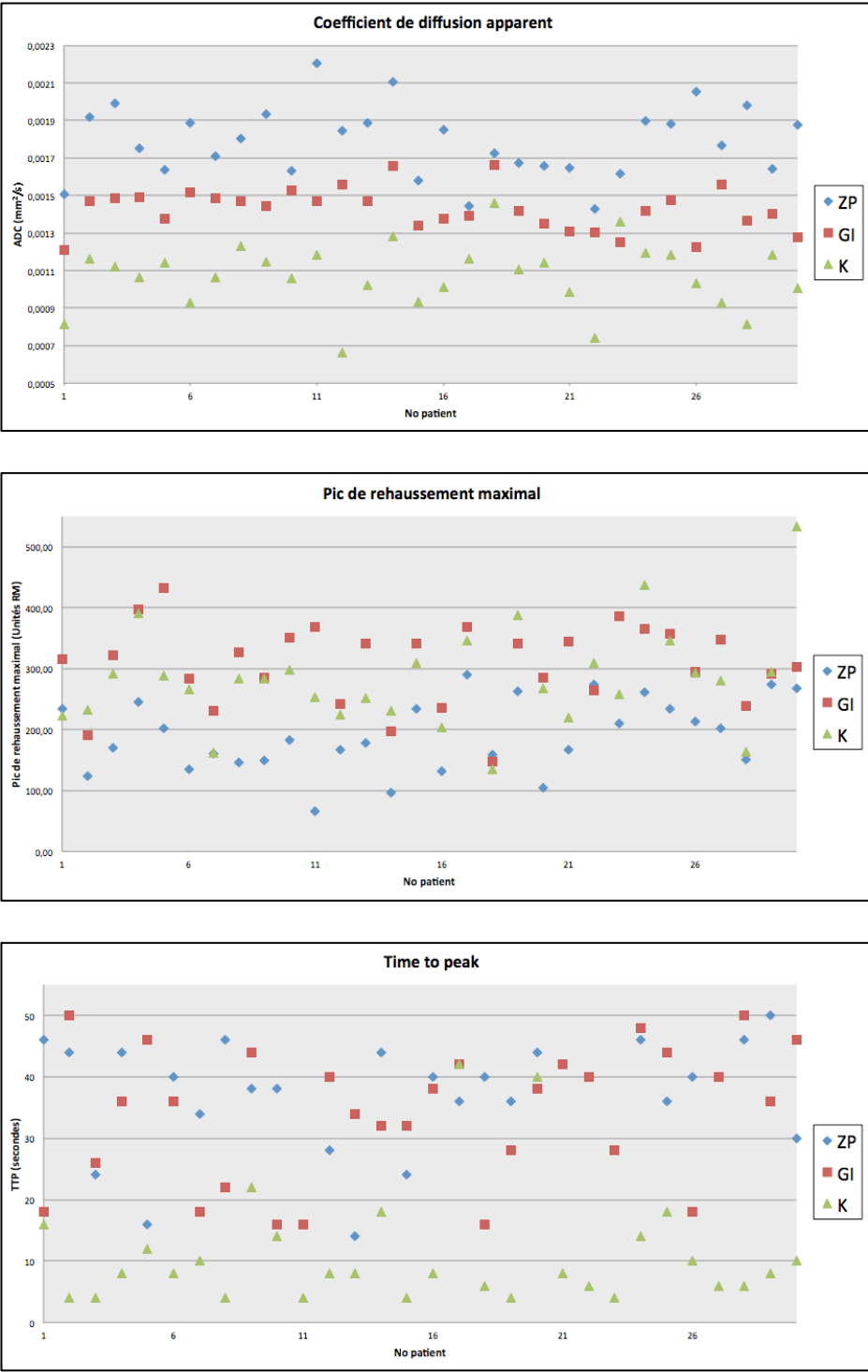
Le wash in était le seul paramètre dont la différence de valeur entre le cancer et la ZP, entre le cancer et la GI, et entre la GI et la ZP était significative (**tableaux 1 et 2**). C'est dans le tissu cancéreux que le wash in était le plus élevé.

Le time to peak n'était pas différent entre la GI et la ZP, en revanche il était significativement plus élevé dans le tissu cancéreux que dans la glande interne et que dans la zone périphérique.

Si le pic de rehaussement maximal et l'aire sous la courbe de rehaussement étaient significativement supérieurs dans le tissu cancéreux par rapport à la ZP, ces paramètres ne permettaient pas de distinguer le cancer du tissu de la glande interne.

Enfin, pour le wash out, il n'existait pas de différence significative entre les différents tissus, en raison d'une importante dispersion des valeurs (**figure 6b**).

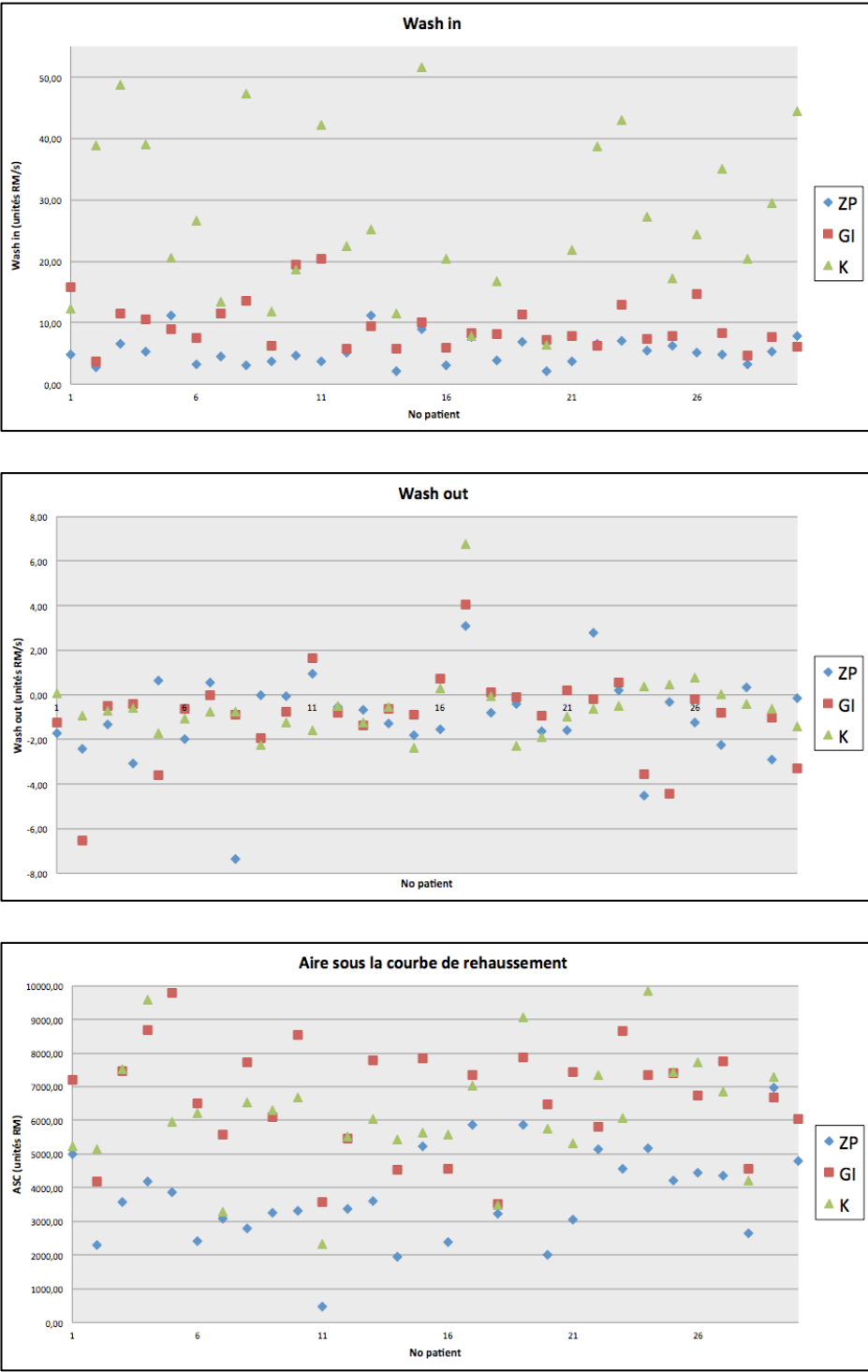
Figure 5 : Distribution du coefficient de diffusion apparent, du pic de rehaussement maximal et du TTP en fonction des patients



Abréviation : K, cancer ; ZP, Zone périphérique ; GI, Glande interne

- a
- b
- c

Figure 6 : Distribution du wash in, du wash out et de l'aire sous la courbe de rehaussement en fonction des patients



Abréviation : K, cancer ; ZP, Zone périphérique ; GI, Glande interne

a
b
c

Analyse ROC

Entre le cancer et le tissu sain de la zone périphérique (figure 7a) :

Les aires sous la courbe ROC du coefficient de diffusion apparent, du pic de rehaussement maximal, et du TTP n'étaient pas statistiquement différentes (**tableau 3**).

En revanche, la capacité à différencier la zone périphérique saine du tissu cancéreux par le pic de rehaussement maximal ou par l'aire sous la courbe de rehaussement était significativement moins élevée qu'avec les paramètres précédents.

Tableau 3 : Comparaison des aires sous la courbe ROC

Paramètre	Aire sous la courbe ROC	
	Cancer vs Zone périphérique	Cancer vs Glande interne
ADC	0,99 (0,98-1)	0,96 (0,93-1)
Time to peak	0,94 (0,88-1)	0,93 (0,87-1)
Wash in	0,98 (0,96-1)	0,92 (0,86-0,99)
Pic de rehaussement	0,83 (0,72-0,93)	
ASC	0,88 (0,79-0,97)	

Note : Les données entre parenthèses correspondent à l'intervalle de confiance à 95%

Entre le cancer et le tissu sain de la glande interne (figure 7b) :

Là encore, il n'existait pas de différence significative entre les aires des courbes ROC du CDA, du wash in, et du TTP (**tableau 3**). Le pic de rehaussement maximal et l'aire sous la courbe de rehaussement, non discriminants, n'ont pas fait l'objet de l'analyse ROC.

Détermination des valeurs seuils des paramètres les plus discriminants :

Dans cet échantillon, les seuils déterminés par l'analyse ROC entre cancer et tissu sain (GI et ZP) étaient pour le CDA, $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; pour le wash in, 11,38 unités RM/s et pour le TTP 15 secondes. Ces valeurs correspondaient aux seuils pour lesquels la sensibilité était maximale, avec la meilleure spécificité possible.

Figure 7 : Courbes ROC des différents paramètres significativement différents entre le cancer et la zone périphérique (Figure 7a) et entre le cancer et la glande interne (Figure 7b)

Figure 7a – Cancer et zone périphérique

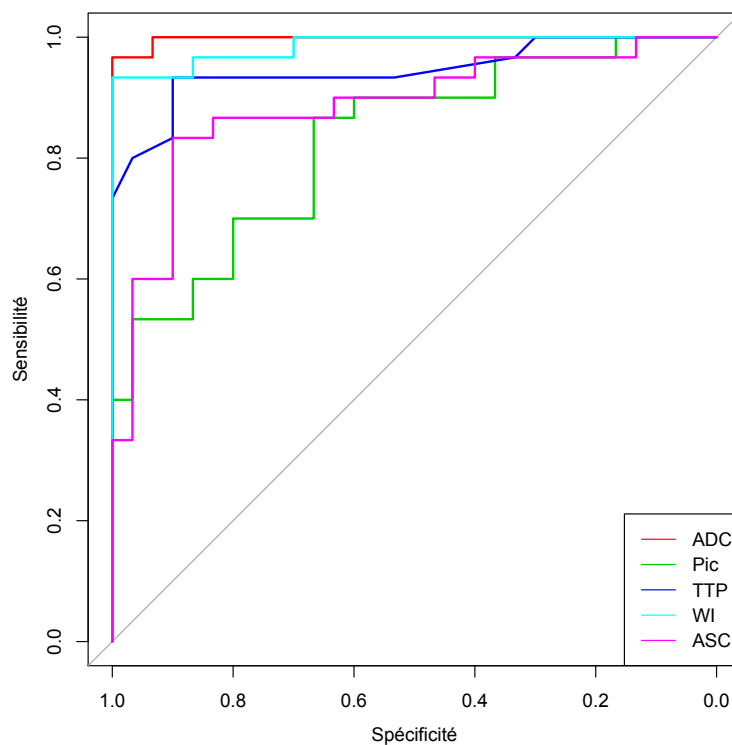
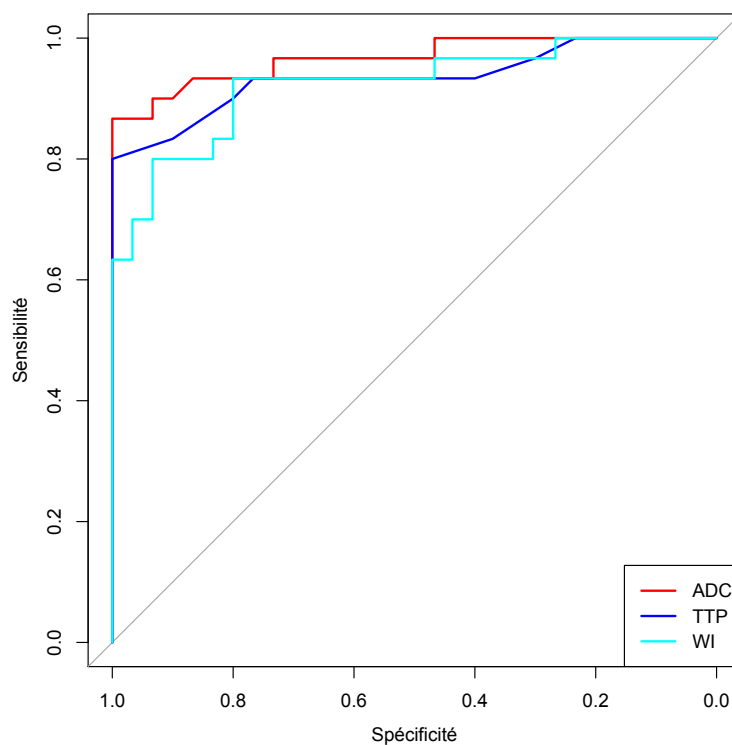


Figure 7b – Cancer et glande interne



Abréviations : ADC, coefficient de diffusion apparent ; Pic, pic de rehaussement maximal ; TTP : time to peak ; WI, wash in ; ASC : aire sous la courbe de rehaussement

Discussion

L'imagerie fonctionnelle, en particulier le couple imagerie de perfusion / imagerie de diffusion apparaît actuellement comme une technique permettant de sensibiliser la détection du cancer de la prostate (23–25,4). Néanmoins la standardisation de ces techniques et les critères utilisés dans l'analyse de l'imagerie de perfusion, sont encore largement discutés. Notre étude visait à comparer divers paramètres (CDA, Pic de rehaussement, TTP, wash in, wash out, ASC) afin de déterminer lesquels semblaient les plus aptes à différencier le cancer du tissu normal.

Choix de l'antenne

Les examens IRM de notre série ont tous été réalisés en utilisant une antenne pelvienne de surface en réseau phasé haute résolution, dans une IRM 1,5 T. Si à l'origine l'ensemble des auteurs s'accordaient à dire que l'utilisation d'une antenne endorectale devait être privilégiée, l'avènement des antennes multi-éléments en réseau phasé a changé la donne : ces antennes permettent une résolution spatiale similaire aux antennes endorectales (3), sans augmentation significative du temps de l'examen, avec des performances similaires dans la détection tumorale (30). L'antenne pelvienne haute résolution améliore par ailleurs la qualité et l'homogénéité du signal de la glande à sa partie antérieure (30,31) et évite la déformation de sa partie postérieure (32). L'antenne endorectale quant à elle, entraîne un surcoût de 100 euros par examen, elle est source d'inconfort à l'origine d'artefacts de mouvement. Elle semble toutefois garder un intérêt dans l'imagerie spectroscopique (33) et dans le suivi du cancer traité (23).

Imagerie de diffusion

Choix du facteur b

Notre étude démontre que la valeur du coefficient de diffusion apparent est significativement différente entre le tissu prostatique normal et le tissu cancéreux, en accord avec les données de la littérature (9–11,34–36). Toutefois, ces études ont été menées avec des valeurs très variables du facteur b, allant de 100 à 2000 s/mm². Plusieurs auteurs démontrent que plus le facteur b est élevé, meilleure est la détection du cancer intra prostatique (34,36). Néanmoins l'augmentation du facteur b entraîne une baisse du rapport signal/bruit et une diminution de la résolution spatiale (11,37). Un b égal à 1000 s/mm² apparaît comme un compromis intéressant pour le calcul du CDA.

Calcul de la cartographie CDA

D'après certains auteurs, le phénomène exploré par l'imagerie de diffusion répondrait plutôt à une décroissance mono ou bi-exponentielle (38). Dans notre étude, le coefficient de diffusion apparent était calculé selon une estimation logarithmique linéaire :

$$CDA_{(x,y)} = \frac{1}{b} \times \ln\left(\frac{S_0_{(x,y)}}{S_{(x,y)}}\right)$$

sans tenir compte de la notion de décroissance mono ou bi exponentielle. Cette méthode en effet, encore du domaine de la recherche clinique, nécessite une imagerie de diffusion avec de multiples valeurs du facteur b, d'où un temps d'examen plus long, et un risque d'artefact de mouvement plus élevé.

Imagerie de perfusion

Intérêt de la quantification

De multiples études ont montré l'intérêt de la séquence de perfusion dans la détection du cancer de la prostate (17,19,20,22,24,25), le tissu cancéreux se rehaussant plus précocement et plus intensément que le tissu sain en raison de la néo-angiogenèse initiée par la tumeur. Mais si cette imagerie est désormais de réalisation simple, avec des séquences robustes, et une résolution temporelle satisfaisante, son post-traitement reste complexe et chronophage.

Une étude (39) a démontré que l'appréciation visuelle purement qualitative de la séquence de perfusion permet d'obtenir une sensibilité insuffisante dans la détection des foyers tumoraux, de l'ordre de 46 à 58 % selon les observateurs. De plus, la glande interne présente fréquemment un rehaussement hétérogène, en raison de remaniements tissulaires secondaires à la prostatite ou à l'hypertrophie bénigne de la prostate, qui rend difficile la détection des foyers cancéreux au sein de la zone de transition par une simple analyse visuelle.

Le but de la quantification est de tenter d'extraire de la séquence de perfusion des paramètres de rehaussement permettant une meilleure discrimination entre le cancer, la zone périphérique et la glande interne que par une simple analyse visuelle.

Choix de la méthode de quantification

Deux approches permettent de traiter l'imagerie de perfusion. La première, quantitative, se base sur le calcul de paramètres pharmacocinétiques (flux sanguin total, perméabilité vasculaire, concentration maximale de Gadolinium, temps de transit moyen, volume interstitiel, volume sanguin total) à l'aide d'un modèle physiologique compartimental. Cette approche est censée refléter les phénomènes physiologiques sous-jacents. Toutefois,

l'hétérogénéité des remaniements tissulaires dans le cancer, la grande sensibilité aux artefacts, la difficulté à estimer le flux artériel dont dépend le calcul des autres paramètres rendent cette technique de post-traitement complexe, avec des résultats divergents selon les auteurs (19,20,39).

La deuxième approche, dite semi-paramétrique, consiste à calculer divers paramètres directement à partir de la courbe de rehaussement en fonction du temps, tels que la pente de rehaussement maximal (wash in), le pic de rehaussement maximal, le time to peak, le wash out, l'aire sous la courbe de rehaussement. Elle ne nécessite pas d'étalonnage de l'IRM. C'est cette méthode, robuste, reproductible et de réalisation simple qui a été utilisée dans notre étude.

Influence de la taille de la lésion sur sa détection par l'imagerie de perfusion

Les tumeurs dont la taille est inférieure à 2-3 mm de diamètre (soit 0,03 à 0,11 cm³) ne développent pas de néo angiogenèse (16). Ces tumeurs ne sont donc pas visibles sur la séquence de perfusion. La sensibilité ne devient satisfaisante (70 % en moyenne) que pour les lésions dont le volume est supérieur à 0,5 cm³ (23). Toutefois, les données de la littérature indiquent que la grande majorité des tumeurs de taille inférieure à 0,5 cm³ sont quiescentes (10,40).

Discrimination entre cancer et tissu sain

Le TTP et le wash in sont donc, d'après notre étude, significativement plus élevés dans le cancer que dans le tissu sain, tant dans la zone périphérique que dans la glande interne. Ces résultats sont discordants avec l'étude de MR Engelbrecht, où le paramètre le plus apte à différencier le cancer du tissu sain était le pic de rehaussement (19), mais ce paramètre était dérivé d'un modèle pharmacocinétique, et le wash in n'était pas évalué. En

revanche, pour JK Kim (21) le wash in était discriminant entre le cancer et le tissu sain, mais son étude se limitait à la comparaison entre imagerie T2 seule versus imagerie T2 + Imagerie de perfusion. Les autres paramètres de rehaussement n'étaient pas évalués.

Enfin une étude récente (41) confirme le caractère discriminant du wash in entre cancer et tissu sain de la zone périphérique, mais la différence entre cancer et glande interne n'était pas évaluée.

Notre étude compare pour la première fois à notre connaissance, l'ensemble des paramètres semi-quantitatifs de rehaussement du cancer avec ceux de la zone périphérique et ceux de la glande interne.

Peut-on définir une valeur seuil pour le CDA, le TTP et le wash in ?

L'analyse des courbes ROC permet, pour ces trois paramètres, d'établir des valeurs seuils, permettant de discriminer, avec la meilleure sensibilité et spécificité, le tissu sain du cancer. Une valeur inférieure à $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour le CDA, inférieure à 15 secondes pour le TTP et supérieure à 11,38 unités RM/s pour le wash in est suspecte de cancer. La détermination et l'utilisation de tels seuils soulèvent toutefois quelques réserves. Ainsi les valeurs absolues du CDA peuvent varier d'un équipement à l'autre. Elles sont également dépendantes des conditions de température, d'hygrométrie, de pression atmosphérique, les rendant difficilement standardisables d'un centre à un autre. De même, si dans la quasi totalité des cas le wash in est plus élevé et le TTP plus bas dans le cancer que dans les tissus sains, les valeurs de ces paramètres montrent une grande variabilité entre les sujets (**figures 5c et 6a**).

L'utilisation de tels seuils requiert une validation par une étude prospective, sur un échantillon plus important, comportant l'ensemble des grades histopronostics.

Limites

Cette étude comporte plusieurs limites. Premièrement le nombre de patients inclus est relativement faible ($n = 30$). La petite taille de cet échantillon s'explique par la difficulté à obtenir une imagerie de qualité pour l'ensemble des séquences, sans remaniement hémorragique significatif, sans artefact de mouvement. Deuxièmement cette étude, de par les critères d'inclusion, ne comportait que des scores de Gleason de 3+3. Cette condition nous a permis de comparer nos différents paramètres sur un échantillon de patients dont la micro architecture tissulaire prostatique était homogène. Ce critère d'inclusion représente toutefois un important biais de recrutement, et rend sujette à caution la généralisation de nos résultats à l'ensemble des patients. Toutefois, NM deSouza (11) a démontré que plus la tumeur est agressive, plus le CDA diminue. De même, la néoangiogenèse est d'autant plus développée que la tumeur est de grade histopronostic élevé (42). Ceci suggère que plus la tumeur est agressive, plus le CDA et le TTP sont diminués, et plus le wash in est augmenté par rapport au tissu sain. Là encore, une étude prospective sur un échantillon statistiquement significatif reste toutefois nécessaire pour étendre ces résultats à l'ensemble de la population. Troisièmement, l'imagerie a été réalisée avec une IRM 1,5 Tesla. Or l'utilisation d'une IRM 3T permet d'augmenter le rapport signal sur bruit, et la résolution spatiale. Cette technologie n'était pas encore disponible dans notre centre lors de la réalisation de ce travail. Enfin l'imagerie a été réalisée après les biopsies, or les remaniements hémorragiques créent des artefacts qui gênent l'interprétation des séquences T2, de diffusion et de perfusion. Néanmoins, l'analyse de l'imagerie en pondération T1 avait permis d'exclure les patients présentant de tels remaniements hémorragiques.

Conclusion

Le coefficient de diffusion apparent, le TTP et le wash in apparaissent comme les trois meilleurs paramètres capables de différencier le cancer du tissu sain, tant dans la zone périphérique que dans la glande interne. Si l'intérêt du wash in avait déjà été démontré pour différencier le tissu cancéreux de la zone périphérique, son apport dans la détection du cancer dans la glande interne n'avait encore jamais été mis en évidence. Nous proposons une valeur seuil pour chacun de ces paramètres ($1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour le CDA, 11,38 unités RM/s pour le wash in et 15 secondes pour le TTP) dont les performances restent à évaluer par une étude prospective.

L'utilisation de ces trois paramètres devrait faciliter la détection des foyers intra prostatiques dans la zone périphérique mais également dans la glande interne afin d'obtenir une cartographie lésionnelle précise qui permettra d'adapter l'attitude thérapeutique, et de guider les micro biopsies.

Bibliographie

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011 ; www.cancer.org
2. G Fournier, A Valeri, P Mangin, O Cussenot. Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension. Encyclopédie médico-chirurgicale. 2004;(18-560-A-12).
3. Lemaitre L, Rouvière O, Penna-Renard R, Villers A, Puech P. MRI and prostate cancer: a paradigm shift. J Radiol. 2008 Sep;89(9 Pt 1):1053-64.
4. Choi YJ, Kim JK, Kim N, Kim KW, Choi EK, Cho K-S. Functional MR imaging of prostate cancer. Radiographics. 2007 Feb;27(1):63-75; discussion 75-7.
5. Villeirs GM, Oosterlinck W, Vanherreweghe E, De Meerleer GO. A qualitative approach to combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the diagnosis of prostate cancer. Eur J Radiol. 2010 Feb;73(2):352-6.
6. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen-Van de Kaa CA, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. Eur Radiol. 2007 Apr;17(4):1055-65.
7. Pilatus U, Shim H, Artemov D, Davis D, van Zijl PC, Glickson JD. Intracellular volume and apparent diffusion constants of perfused cancer cell cultures, as measured by NMR. Magn Reson Med. 1997 Jun;37(6):825-32.
8. Anderson AW, Xie J, Pizzonia J, Bronen RA, Spencer DD, Gore JC. Effects of cell volume fraction changes on apparent diffusion in human cells. Magn Reson Imaging. 2000 Jul;18(6):689-95.
9. Manenti G, Squillaci E, Di Roma M, Carlan M, Mancino S, Simonetti G. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissue using thin-slice echo-planar imaging. Radiol Med. 2006 Dec;111(8):1124-33.
10. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi A-T, Lockwood G, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. AJR Am J Roentgenol. 2007 Aug;189(2):323-8.
11. deSouza NM, Riches SF, Vanas NJ, Morgan VA, Ashley SA, Fisher C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a potential non-invasive marker of tumour aggressiveness in localized prostate cancer. Clin Radiol. 2008 Jul;63(7):774-82.
12. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LCD, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. European Radiology [Internet]. 2011 Sep 14; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21913058>
13. Zechmann CM, Woenne EC, Brix G, Radzwill N, Ilg M, Bachert P, et al. Impact of stroma on the growth, microcirculation, and metabolism of experimental prostate tumors. Neoplasia. 2007 Jan;9(1):57-67.
14. Trojan L, Thomas D, Knoll T, Grobholz R, Alken P, Michel MS. Expression of pro-angiogenic growth factors VEGF, EGF and bFGF and their topographical relation to neovascularisation in prostate cancer. Urol. Res. 2004 May;32(2):97-103.
15. Ferrer FA, Miller LJ, Andrawis RI, Kurtzman SH, Albertsen PC, Laudone VP, et al. Angiogenesis and prostate cancer: in vivo and in vitro expression of angiogenesis factors by prostate cancer cells. Urology. 1998 Jan;51(1):161-7.
16. Hwang C, Heath EI. Angiogenesis inhibitors in the treatment of prostate cancer. J Hematol Oncol. 2010;3:26.
17. Turnbull LW, Buckley DL, Turnbull LS, Liney GP, Knowles AJ. Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: Correlation between dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging and histopathology. J. Magn. Reson. Imaging. 1999 Feb;9(2):311-6.
18. Padhani AR, Gapinski CJ, Macvicar DA, Parker GJ, Suckling J, Revell PB, et al. Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. Clin Radiol. 2000 Feb;55(2):99-109.
19. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJF, Jager GJ, van Leenders GJLH, Hulsbergen-Van De Kaa CA, et al. Discrimination of Prostate Cancer from Normal Peripheral Zone and Central Gland Tissue by Using Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging. Radiology. 2003 Oct 1;229(1):248-54.
20. Kiessling F, Lichy M, Grobholz R, Heilmann M, Farhan N, Michel MS, et al. Simple models improve the discrimination of prostate cancers from the peripheral gland by T1-weighted dynamic MRI. Eur Radiol. 2004 Oct;14(10):1793-801.
21. Kim JK, Hong SS, Choi YJ, Park SH, Ahn H, Kim C-S, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: Usefulness for prostate cancer detection and localization. J. Magn. Reson. Imaging. 2005 Nov;22(5):639-46.
22. Puech P, Potiron E, Lemaitre L, Leroy X, Haber G-P, Crouzet S, et al. Dynamic Contrast-enhanced magnetic Resonance Imaging Evaluation of Intraprostatic Prostate Cancer: Correlation with Radical Prostatectomy Specimens. Urology. 2009 Nov;74(5):1094-9.

23. Cornud F, Villers A, Mongiat-Artus P, Rebillard X, Soulie M. Imagerie par résonance magnétique et cancer de la prostate. *Progrès en Urologie*. 2008 Nov;18(10):621–33.
24. Kozlowski P, Chang SD, Jones EC, Berean KW, Chen H, Goldenberg SL. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis—Correlation with biopsy and histopathology. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2006 Jul;24(1):108–13.
25. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: The clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2007 Jan;25(1):146–52.
26. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: An Open-Source Software for Navigating in Multidimensional DICOM Images. *J Digit Imaging*. 2004 Sep;17(3):205–16.
27. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–45.
28. R Development Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2011. www.R-project.org/
29. Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*. 2011;12:77.
30. Heijmink SWTPJ, Fütterer JJ, Hambroek T, Takahashi S, Scheenen TWJ, Huisman HJ, et al. Prostate cancer: body-array versus endorectal coil MR imaging at 3 T--comparison of image quality, localization, and staging performance. *Radiology*. 2007 Jul;244(1):184–95.
31. Bouyé S, Potiron E, Puech P, Leroy X, Lemaître L, Villers A. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *Prostate*. 2009 Jan 1;69(1):105–13.
32. Heijmink SWTPJ, Scheenen TWJ, van Lin ENJT, Visser AG, Kiemeny LALM, Witjes JA, et al. Changes in prostate shape and volume and their implications for radiotherapy after introduction of endorectal balloon as determined by MRI at 3T. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009 Apr 1;73(5):1446–53.
33. Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen-Van de Kaa CA, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol*. 2007 Apr;17(4):1055–65.
34. Katahira K, Takahara T, Kwee TC, Oda S, Suzuki Y, Morishita S, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol*. 2011 Jan;21(1):188–96.
35. Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LCD, Gasparetto EL. Prostate MRI: diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. *European Radiology*. 2011 Sep 14;
36. Metens T, Miranda D, Absil J, Matos C. What is the optimal b value in diffusion-weighted MR imaging to depict prostate cancer at 3T? *European Radiology* [Internet]. 2011 Oct 5 [cited 2011 Oct 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971824>
37. Ozaki M, Ogura A, Muro I, Miyati T, Tamura T, Takahashi M, et al. Influence of imaging parameters on the measurement of apparent diffusion coefficient. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2010 Sep 20;66(9):1178–85.
38. Riches SF, Hawtin K, Charles-Edwards EM, de Souza NM. Diffusion-weighted imaging of the prostate and rectal wall: comparison of biexponential and monoexponential modelled diffusion and associated perfusion coefficients. *NMR in Biomedicine*. 2009 Apr 1;22(3):318–25.
39. Girouin N, Mège-Lechevallier F, Tonina Senes A, Bissery A, Rabilloud M, Maréchal J-M, et al. Prostate dynamic contrast-enhanced MRI with simple visual diagnostic criteria: is it reasonable? *Eur Radiol*. 2007 Jun;17(6):1498–509.
40. Olumi AF, Richie JP, Schultz DJ, D'Amico AV. Calculated volume of prostate cancer identifies patients with clinical stage T1C disease at high risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy: a preliminary study. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):273–7.
41. Isebaert S, De Keyser F, Haustermans K, Lerut E, Roskams T, Roebben I, et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *European Journal of Radiology* [Internet]. [cited 2011 Oct 17];(0). Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X11001665>
42. Gyftopoulos K, Vourda K, Sakellariopoulos G, Perimenis P, Athanasopoulos A, Papadaki E. The Angiogenic Switch for Vascular Endothelial Growth Factor-A and Cyclooxygenase-2 in Prostate Carcinoma: Correlation with Microvessel Density, Androgen Receptor Content and Gleason Grade. *Urologia Internationalis* [Internet]. 2011 Sep 10 ; Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912077>

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Faculté de Médecine de TOURS

PUCHEUX Julien

Thèse n°

37 pages – 3 tableaux – 7 figures – 42 références

Résumé :

Objectifs : L'objectif principal de cette étude était d'étudier, dans une population de patients dont le grade histopronostic était homogène (score de Gleason à 3+3), la significativité de différents paramètres calculés à partir des imageries de diffusion et de perfusion par IRM. **Matériels et Méthodes :** Nous avons étudié rétrospectivement 30 patients ayant bénéficié d'une IRM puis d'une prostatectomie radicale, avec analyse anatomo-pathologique des pièces opératoires. Pour chaque patient, 3 régions d'intérêt étaient déterminées sur l'imagerie : une placée sur le foyer cancéreux le plus volumineux, les deux autres placées sur le tissu sain prostatique, respectivement dans la zone périphérique et dans la glande interne. Pour chaque région d'intérêt, divers paramètres étaient calculés : le coefficient de diffusion apparent (CDA) pour l'imagerie de diffusion ; le pic de rehaussement maximal, le wash in, le wash out, l'aire sous la courbe de rehaussement, et le time to peak pour l'imagerie de perfusion. Les valeurs de ces paramètres étaient comparées entre elles, afin de déterminer les plus aptes à différencier le cancer du tissu sain. **Résultats :** Concernant l'imagerie de diffusion, le CDA était significativement plus bas dans le tissu cancéreux que dans la zone périphérique et que dans la glande interne, conformément aux données de la littérature. Concernant l'imagerie de perfusion, seul le wash out ne montrait pas de différences significatives entre les trois types tissulaires. Parmi les paramètres restant, le wash in et le temps jusqu'au pic de rehaussement maximal étaient les paramètres les plus discriminants pour distinguer le cancer du tissu sain, tant dans la zone périphérique qu'au niveau de la glande interne. **Conclusion :** Notre série confirme pour l'imagerie de diffusion les données de la littérature, avec un CDA significativement diminué dans le tissu cancéreux. Concernant l'imagerie de perfusion, cette étude met en évidence l'intérêt de deux paramètres semi quantitatifs, le wash in et le time to peak, dans la discrimination entre le cancer et le tissu sain, tant dans la zone périphérique que dans la glande interne. Ces données, après une validation prospective, pourraient permettre d'améliorer la détection du cancer de la prostate.

Mots clés :

- Cancer de la prostate
- IRM
- Diffusion
- Perfusion
- Coefficient de diffusion apparent
- Wash in
- Time to peak

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Daniel ALISON

Membres : Monsieur le Professeur Laurent BRUNEREAU
Monsieur le Professeur Olivier HAILLOT
Monsieur le Docteur Philippe BERTRAND

Date de la soutenance : Lundi 31 octobre 2011