



Année 2017

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Bruno-Bernard ROCHETAMS**

Né(e) le 05/09/1988 à Saint-Denis de La Réunion (974)

**FAISABILITE DE L'IRM DE PERFUSION CEREBRALE PONDEREE  
EN T1 A 1,5 T A FAIBLE DEBIT D'INJECTION CHEZ LES PATIENTS  
PEDIATRIQUES**

Présentée et soutenue publiquement le **26 avril 2017** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Dominique SIRINELLI, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Dominique SIRINELLI, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours  
Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours  
Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et Imagerie Médicale, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Baptiste MOREL, Radiologie et imagerie médicale, CCA, Faculté de Médecine – Tours

## RESUME

### **Objectif**

L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité de l'imagerie de perfusion cérébrale dynamique pondérée en T1 (DCE) chez les patients pédiatriques à 1,5 T, avec un faible débit d'injection de 1 ml/s.

### **Matériel et Méthode**

De manière prospective, les enfants présentant des symptômes neurologiques ont effectué des séquences d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) conventionnelles et de perfusion dynamique pondérée en T1 (DCE). Une méthode d'analyse de perfusion a été utilisée pour obtenir des courbes de temps-concentration (modèle persistant, type I ; modèle plateau, type II ; modèle wash-out, type III) et pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Deux radiologues ont défini manuellement des régions d'intérêt dans la partie de la lésion présentant le plus grand renforcement de signal et dans le tissu cérébral environnant ou controlatéral normal. Pour chaque paramètre pharmacocinétique, le ratio Lésion / Tissu cérébral sain environnant ou tissu cérébral sain controlatéral a été calculé. Les tumeurs ont été classées par grade (I-IV) en utilisant la classification de l'OMS (2016). Un test statistique de Mann-Whitney a été effectué.

### **Résultats**

9 garçons et 9 filles (âge moyen 10,5 ans) ont été inclus. Les lésions étaient 10 tumeurs cérébrales, 3 lésions inflammatoires, 3 malformations artério-veineuses et 2 AVC. Les courbes temps-concentration étaient analysables pour tous les patients (6 types I, 9 types II, 3 types III).  $K^{trans}$  entre le tissu tumoral et le tissu sain était significativement différent ( $p = 0,034$ ). Les valeurs du ratio  $K^{trans}$  Lésion / Tissu cérébral sain environnant ou tissu cérébral sain étaient significativement différentes entre les tumeurs de grade I et les tumeurs de grade IV ( $p = 0,027$ ).

### **Conclusion**

Nos résultats confirment la faisabilité de l'imagerie DCE à 1,5 T avec un débit de 1 ml/s. La méthode proposée permet d'obtenir des courbes temps-concentration qui pourraient être de grande valeur pour aider à la différenciation de tumeurs cérébrales.

**Mots clés : IRM cérébrale de perfusion ; radiologie pédiatrique**

# FEASIBILITY OF T1-WEIGHTED DYNAMIC CONTRAST ENHANCED BRAIN MR IMAGING WITH LOW INFUSION RATE IN PEDIATRIC PATIENTS

## **Purpose**

The aim of this study is to evaluate the feasibility of T1-weighted dynamic contrast-enhanced (DCE) MR imaging in pediatric patients at 1.5T, with a low peripheral intravenous gadoteric acid injection rate of 1 ml/s.

## **Materials and Methods**

Children with neurological symptoms were examined prospectively with conventional MRI and T1-weighted DCE MR imaging. An MR perfusion analysis method was used to obtain time-concentration curves (persistent pattern, type-I; plateau pattern, type-II; washout pattern, type-III) and to calculate pharmacokinetic parameters. Two radiologists manually defined ROIs in the part of the lesion exhibiting the greatest contrast enhancement and in the surrounding normal or contralateral tissue. Lesion/surrounding tissue or contralateral tissue pharmacokinetic parameter ratios were calculated. Tumors were categorized by grade (I-IV) using the WHO Grade. Mann-Whitney testing was performed.

## **Results**

9 boys and 9 girls (mean age 10.5 years) were included. Lesions consisted of 10 brain tumors, 3 inflammatory lesions, 3 arteriovenous malformations and 2 strokes. We obtained analyzable concentration time curves for all patients (6 type-I, 9 type-II, 3 type-III).  $K_{trans}$  between tumor tissue and surrounding or contralateral tissue was significantly different ( $p=0.034$ ).  $K_{trans}$  ratios for lesion/surrounding tissue or contralateral tissue were significantly different between Grade I tumors and Grade IV tumors ( $p = 0.027$ ).

## **Conclusion**

Our results confirm the feasibility of pediatric T1-weighted DCE MR imaging at 1.5T with an intravenous contrast material injection rate of 1 ml/s. The proposed procedure allows the acquisition of quantitative concentration time curves which could be of great value in differentiating brain tumor grades.

**Keywords: dynamic contrast enhanced MRI; brain; children; pediatric radiology**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr. Patrice Diot

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri Marret

**ASSESEURS**

Pr. Denis Angoulvant, *Pédagogie*  
Pr. Mathias Buchler, *Relations internationales*  
Pr. Hubert Lardy, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie Lehr-Drylewicz, *Médecine générale*  
Pr. François Maillot, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick Vourc'h, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile Aron (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges Desbuquois (†)- 1966-1972  
Pr. André Gouazé - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude Rolland – 1994-2004  
Pr. Dominique Perrotin – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Catherine Barthelemy  
Pr. Philippe Bougnoux  
Pr. Etienne Danquechin-Dorval  
Pr. Loïc De La Lande De Calan  
Pr. Noël Hutten  
Pr. Olivier Le Floch  
Pr. Yvon Lebranchu  
Pr. Elisabeth Leca  
Pr. Gérard Lorette  
Pr. Roland Quentin  
Pr. Alain Robier

## PROFESSEURS HONORAIRES

P. Anthonioz – A. Audurier – A. Autret – P. Bagros – G. Ballon – P. Bardos – J.L. Baulieu – C. Berger – J.C. Besnard – P. Beutter – P. Bonnet – M. Brochier – P. Burdin – L. Castellani – B. Charbonnier – P. Choutet – J.P. Fauchier – F. Fetissof – J. Fusciardi – P. Gaillard – G. Ginies – A. Gouaze – J.L. Guilmot – M. Jan – J.P. Lamagnere – F. Lamiisse – J. Lansac – Y. Lanson – J. Laugier – P. Lecomte – G. Lelord – E. Lemarie – G. Leroy – Y. Lhuintre – M. Marchand – C. Maurage – C. Mercier – J. Moline – C. Moraine – J.P. Muh – J. Murat – H. Nivet – L. Pourcelot – P. Raynaud – D. Richard-Lenoble – M. Robert – J.C. Rolland – A. Saindelle – J.J. Santini – D. Sauvage – B. Toumieux – J. Weill

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion

GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis .....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
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-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien .....	Soins palliatifs
POTIER Alain .....	Médecine Générale
ROBERT Jean .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David .....	Physiologie
BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne .....	Cardiologie
BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie .....	Immunologie
GUILLOIN Antoine .....	Réanimation
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse .....	Médecine Générale
LEMOINE Maël .....	Philosophie
MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292

GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
 HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 1100  
 KORKMAZ Brice..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930  
 LE PAPE Alain..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 MAZURIER Frédéric..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
 MEUNIER Jean-Christophe..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966  
 PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
 SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
 1100  
 WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

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

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
 MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

# 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.

## REMERCIEMENTS :

### **A Monsieur le Professeur Sirinelli,**

Pour me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Pour m'avoir soutenu dans mon projet de stage à l'étranger, pour vos précieux conseils qui m'ont beaucoup apporté.

J'ai eu la chance de bénéficier de votre expérience et de vos grandes connaissances lors de mon passage dans le service de radiologie pédiatrique.

Permettez-moi de vous exprimer toute mon estime et mon admiration.

### **A Monsieur le Professeur Cottier,**

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Pour votre enseignement et pour la confiance que vous m'avez accordée

Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect

### **A Monsieur le Professeur Brunereau,**

Pour avoir accepté de juger ce travail.

Pour votre bienveillance et votre disponibilité.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon respect le plus sincère

### **A mon directeur de thèse, le Docteur Morel,**

Je n'aurai pas assez de place sur ces quelques lignes pour t'exprimer ma plus profonde reconnaissance. Il y a des rencontres qui change une vie, cela se confirme ici pour moi. Tu es un exemple. Merci encore d'avoir accepté de diriger ce travail.

**A ma famille**, qui a su toujours être présente malgré la distance :

**A mon Pépé et ma Mémé, Jean-Baptiste et Thérèse :**

Si j'en suis arrivé là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous. Merci de m'avoir transmis vos valeurs. Mi aim a zot. Mi espér zot lé fiér dé zot ti gawson.

**A mes parents, Vivianne et Bruno :**

Votre amour, votre soutien sans faille tout au long de ce parcours semé d'embûches. Merci Maman d'avoir toujours été là malgré cet éloignement.

**A ma sœur, Agnès :**

Ôté la sér !!! difficil lé pa facil !! Merci de me supporter depuis toutes ces années, de me soutenir quoi qu'il arrive. Oublie pas : Tien bô larg pa !

**A mon Parrain, Joël :**

Merci pour ton aide, et ton soutien depuis ce fameux coup de téléphone qui t'a annoncé « Allô ! Bruno-Bernard lé né ».

**A mes cousins :**

Pour tous nos délires ; Math ( Magic Mike), Cyriaque (Bruber 2.0), Alex ( La Fione), Pierre (Aston Kutcher), Julien (The Rock Kréol), Marie ( La Parisienne ) , Mickaël (Mon filleul) et les autres

**A mes oncles et tantes :**

Pour votre affection

**A Béa :**

Tu es l'étoile qui s'est mise à scintiller dans le ciel sombre de ma vie que je ne souhaite plus voir s'éteindre. Tu as été présente dans tous les moments de doute, de fatigue, de relâchement, de joie qui ont accompagné cette riche année. Ma vie a pris un nouveau départ à tes côtés. Tu es mon amour.

**A mon île, La Réunion :**

Pour ton brassage culturel, ta beauté, ta douceur de vie, ton intensité.

### **A mes amis de La Réunion :**

Caroline (Carotte la meilleure maman de 2017) et Je devrais plutôt écrire « mes frères » de La Réunion, Marc (la prophétie i sa réalisé sap' pa ! merci pour ta patience), Francis (Té les gars même Francis à valider té ?!), Sami (Mon srab !l'avenir est à nous tmtc), Sébastien ( best wingman depuis Levav' le paninicaouden), Jonathan (Air Jamou for life), Antoine (Mon padre devant l'éternel), Mathieu (Mati san mon radin préféré), Olivier (Tos )

### **A mes amis de Métropole :**

Guillaume (Mon bro for life !), Stephanie (Ma best !), Evan (Bonbon piment à volonté), Margaux et Charles (les lillois), Déborah, Pierre-Yves et Laure (La team Dreux), Aurélie (Ma sista from Cameroun), Didier (Ho)

### **A l'ensemble de mes chefs :**

Merci pour votre patience et votre enseignement, notamment Kathleen (Merci pour tout), Julien, Aymeric, Maëlle, Jérôme, Bénédicte, Jean-Yves, Ibtissam (Dr Sam !!)

**A l'ensemble du personnel du service de radiologie du CHU de La Réunion :** (Monique i oubli pa ou !).

**A l'ensemble du personnel des services de radiologie de Bretonneau, Trousseau et Clocheville**

### **A mes co-internes :**

Najete (Narété de la Véga), Pauline (Popo !), Héléna (Kate Moss), Juliette, Marius.

## Table des matières

RESUME.....	2
REMERCIEMENTS : .....	10
Introduction .....	14
Matériels et Méthodes .....	21
Sujets .....	21
Protocole d'imagerie IRM .....	23
Analyse de l'image .....	23
Analyse des paramètres pharmacocinétiques .....	26
Résultats .....	27
Sujets .....	27
Lésions.....	28
Analyse des images .....	28
Analyse des courbes temps-concentration.....	28
Analyse des paramètres pharmacocinétiques .....	29
Discussion .....	31
Conclusion.....	33
Références .....	34

## Introduction

L'IRM de perfusion en pondération T1 (DCE MRI) est une technique d'imagerie avancée et émergente pour les patients pédiatriques. Elle dépasse les limites de l'IRM conventionnelle en fournissant des informations physiologiques supplémentaires telles que la vascularisation tumorale et les caractéristiques hémodynamiques de la lésion néoplasique.

La mesure de la perfusion cérébrale en IRM par l'utilisation intra vasculaire d'un agent de contraste exogène non diffusible, peut se faire en utilisant soit les effets de susceptibilité sur l'écho du signal des produits de contraste IRM (DSC MR Perfusion) soit les effets de relaxivité de l'oxyde de gadolinium sur l'écho du signal (DCE MR Perfusion).

L'imagerie de perfusion pondérée-T1 (DCE MRI), également connu sous le nom d'IRM de "perméabilité", est basé sur l'acquisition d'images pondérées en T1 avant, pendant et après l'administration d'un agent de contraste extracellulaire à faible poids moléculaire, tels que les produits de contraste à base de gadolinium. La courbe intensité-temps du signal ainsi obtenu reflète un composite de perfusion tissulaire, d'espace extravasculaire-extracellulaire, et de perméabilité des vaisseaux (1).

Contrairement à l'IRM conventionnelle - Séquence pondérée T1 après injection de Gadolinium -, qui affiche uniquement l'augmentation du contraste en un seul point de l'espace dans le temps, l'imagerie par perfusion pondérée T1 (DCE MRI) affiche la cinétique du produit de contraste au sein du tissu ; cette cinétique correspond au remplissage (wash-in), à la phase de plateau, et au lavage (wash-out), fournissant alors un aperçu des propriétés microvasculaires tissulaires. Cette technique permet ainsi d'obtenir des informations quantitatives et semi-quantitatives sur l'intégrité fonctionnelle de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

La BHE désigne les structures séparant le compartiment sanguin des deux autres compartiments liquidiens du système nerveux central, plus précisément le liquide cébrospinal et le liquide extracellulaire du parenchyme cérébral. Elle est constituée par des cellules non fenêtrées unies

par des jonctions serrées formées essentiellement de phospholipides empêchant le passage des substances hydrosolubles mais pas celui des substances liposolubles. Les variations de l'osmolalité entre les différents compartiments permettent les mouvements de l'eau au travers de la BHE. L'un des rôles de celle-ci est d'assurer un environnement interne très stable au sein du cerveau. Dans de multiples situations pathologiques on observe une perte de l'intégrité de cette barrière, c'est le cas notamment lors des atteintes tumorales, infectieuses, inflammatoires et ischémiques. Dans ces cas, l'extravasation des agents de contraste IRM, molécules de faible poids moléculaire, met en évidence la rupture de la BHE. Cette accumulation de produits de contraste au sein de l'espace extravasculaire extracellulaire (EEE) du tissu cérébral pathologique, conduit à l'augmentation du degré de relaxation longitudinale se traduisant par l'augmentation de l'intensité du signal dans les séquences pondérées en T1.

Effectuer la cartographie T1 de base (ou baseline T1-mapping), acquérir des images de perfusion (DCE MRI), convertir les données d'intensité du signal en concentration de gadolinium, déterminer la fonction d'entrée vasculaire (AIF) et effectuer la modélisation pharmacocinétique (**figure 1**) sont les différentes étapes de la technique DCE MRI.

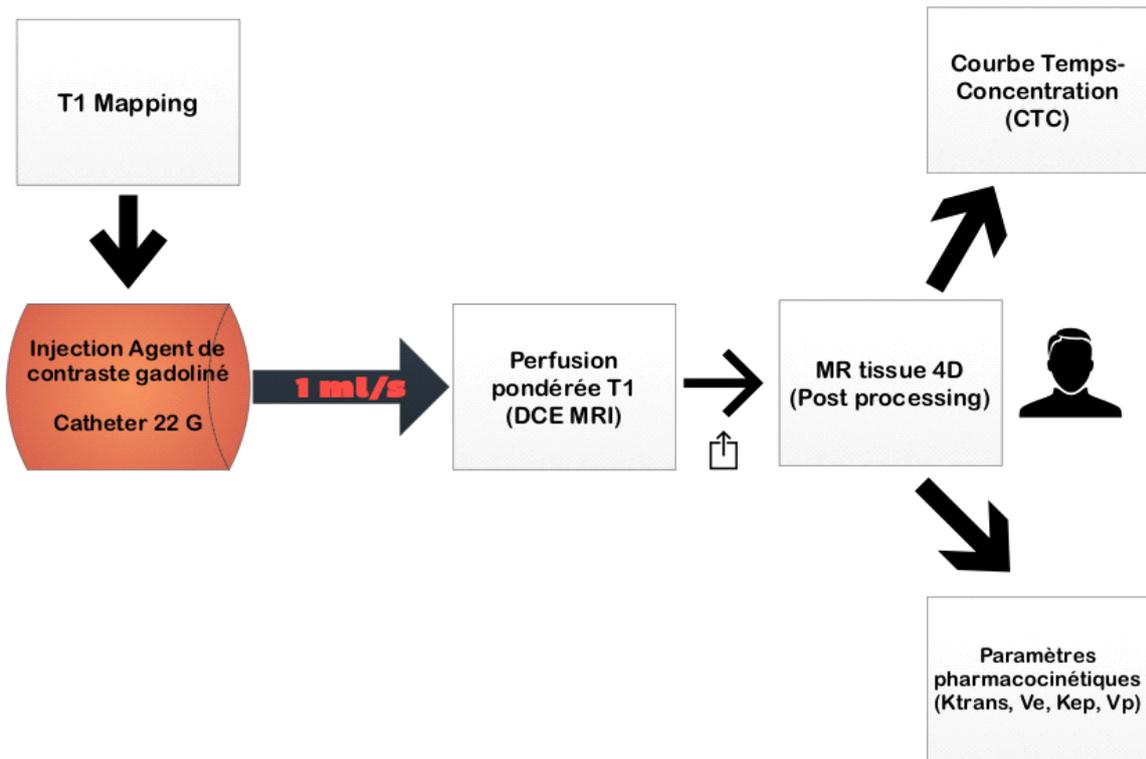


Figure 1: DCE MRI : Etapes de réalisation

Chez l'adulte, les techniques de perfusion d'IRM dont l'IRM de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) ont modifié l'approche thérapeutique et les méthodes de suivi, principalement en neuro-oncologie. En effet, cette technique de perfusion associée à l'imagerie IRM conventionnelle contribue à améliorer la précision, la sensibilité et la spécificité dans la différenciation des tumeurs et des lésions non néoplasiques chez les adultes (2).

Transposer cette technique aux patients en pédiatrie serait utile car les tumeurs cérébrales comportent des caractéristiques pathologiques propres à cette population et représentent un véritable défi diagnostique. Cependant l'évolution des pratiques de réalisation des examens d'IRM tend à être de moins en moins invasive notamment en raison de préoccupations de plus en plus importantes concernant les effets des anesthésiques sur le cerveau en développement, avec une induction de l'apoptose neuronale conduisant à une déficience neurocognitive comme il est rapporté dans une étude chez l'animal (3).

D'importants problèmes d'ordre pratique et logistique rendent les mesures fonctionnelles plus difficiles à obtenir chez les enfants : les mouvements au cours de la procédure, le taux d'injection lorsqu'il est élevé et l'accès intraveineux périphérique (4).

Récemment, quelques tentatives ont été faites pour explorer le potentiel de l'imagerie par perfusion sans agent de contraste exogène afin de remplacer l'imagerie par injection de gadolinium. Citons la technique Arterial Spin Labelling (ASL) permettant de mesurer le flux sanguin cérébral (CBF) corrélé avec la densité microvasculaire des tumeurs chez les enfants (5). Cette technique repose sur l'utilisation d'un agent de contraste endogène. L'eau sanguine intra-artérielle marquée magnétiquement y est utilisée en tant que traceur diffusible. Cependant les méthodes comportant des agents de contraste exogènes dont fait partie la technique de perfusion pondérée-T1 (DCE-MRI) présentent par rapport à l'ASL des avantages telle que la résolution temporelle et spatiale plus importante grâce à un rapport signal sur bruit sensiblement plus élevé.

Avec une approche invasive réduite, l'imagerie de perfusion pondérée-T1 (DCE MRI) a deux avantages :

- La modélisation mathématique d'une injection de bolus de produit de contraste se substituant à la perfusion continue et à la surveillance de la concentration plasmatique
- L'existence d'un modèle non invasif de mesure de la concentration du traceur.

L'une des difficultés est la nécessité d'un bolus de perfusion élevée pour observer soit une diminution du signal en pondération T2, soit l'augmentation du signal en pondération T1.

Ce bolus à haute perfusion est une contrainte importante chez les enfants, nécessitant une voie veineuse périphérique, procédure lourde dans la pratique quotidienne pédiatrique (**figure 2**)



*Figure 2 : Exemple de voie veineuse périphérique pédiatrique*

Le logiciel MR Tissue 4D, Siemens mesure et convertit le changement dynamique de l'intensité du signal dans les tissus. En utilisant les courbes temps-signal obtenues, de nombreux paramètres pharmacocinétiques peuvent être extraits et étudiés. Par ce biais la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et l'espace de fuite (Leakage-space) peuvent être quantitativement mesurées en analysant les courbes dynamiques.

L'IRM ne mesure pas les constantes de transfert normales faibles puisqu'aucun renforcement du signal par l'effet du Gd-DTPA n'est observé dans la substance blanche saine.

L'imagerie de perfusion pondérée-T1 (DCE MRI) est le plus souvent basée sur un modèle pharmacocinétique à deux compartiments (espace plasmatique et espace extravasculaire extracellulaire). Le modèle de Tofts conventionnel considère le flux de produit de contraste entre

les deux compartiments sanguins bien mélangés et l'EEE comme isodirectionnel avec la constante de transfert de volume  $K_{Trans}$ . Il s'agit ici d'un modèle pharmacocinétique à un seul compartiment car le modèle Tofts classique pour les tissus faiblement vascularisés suppose que le compartiment plasma a un volume négligeable ( $V_p \approx 0$ ).

Par la suite le plasma sanguin a été introduit en tant que deuxième compartiment bien mélangé et très perfusé par Tofts transformant ainsi leur modèle uni-compartimental en un modèle bi-compartimental. Ce modèle bi-compartimental permet, en plus des deux paramètres  $K_{trans}$  et  $V_e$ , d'estimer le volume plasmatique fractionnaire  $V_p$  (**figure 3**).

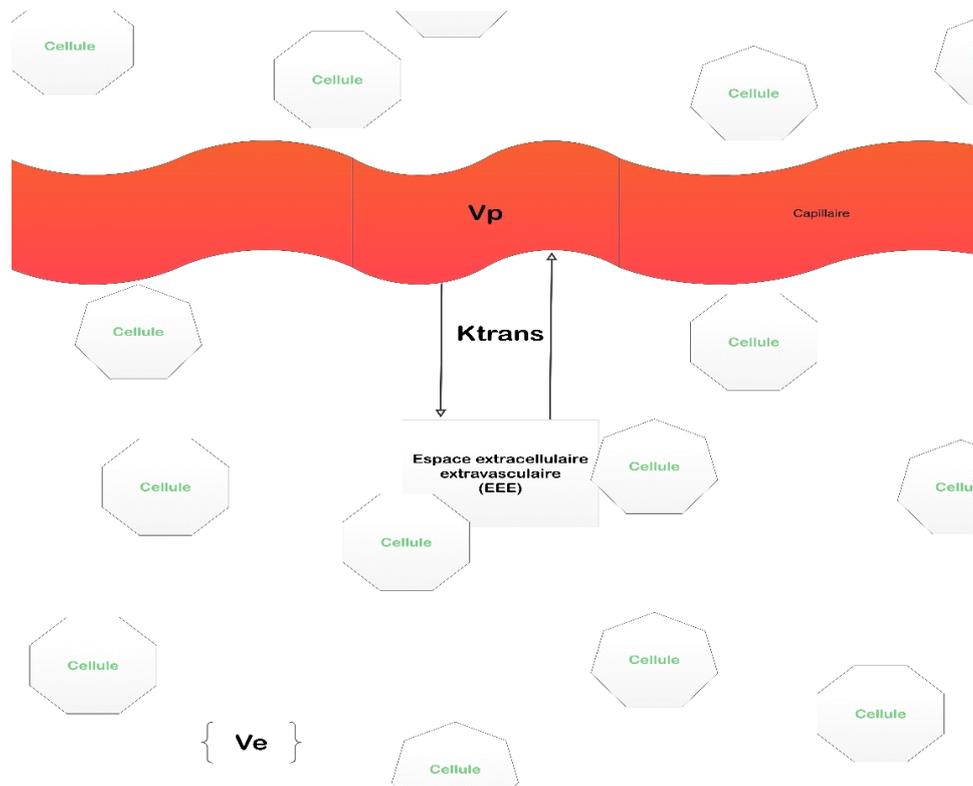


Figure 3 : Représentation du modèle bi-compartimental - Extended Tofts Model

Il a pour conséquence de séparer les effets de renforcement du signal dus à des fuites de contraste de ceux provoqués par le produit de contraste intravasculaire (6).

Ainsi grâce à la modélisation des données de perfusion pondérée T1 (DCE MRI), les paramètres pharmacocinétiques suivants sont obtenus :

- $K_{trans}$  (min<sup>-1</sup>), constante de transfert de volume entre l'espace extravasculaire extracellulaire (EEE) et le plasma sanguin,
- $K_{ep}$  (min<sup>-1</sup>), constante de vitesse de transfert ( $K_{ep} = K_{trans} / V_e$ ) entre l'espace extravasculaire-extracellulaire (EEE) et le plasma sanguin,
- $V_e$  la fraction de volume de l'espace extravasculaire-extracellulaire (EEE) par unité de volume tissulaire.

$K_{trans}$  et  $V_e$  sont des paramètres pharmacocinétiques reflétant la perméabilité.

La constante de transfert  $K_{trans}$  a plusieurs interprétations physiologiques en fonction de l'équilibre entre la perméabilité capillaire et le flux sanguin dans le tissu d'intérêt. Dans des situations de perméabilité élevée (où le flux à travers l'endothélium est limité par l'écoulement), la constante de transfert est égale au débit de plasma sanguin par unité de volume de tissu. Dans les autres cas de faible perméabilité, la constante de transfert est égale au produit de perméabilité surfacique (entre plasma sanguin et espace extravasculaire extravasculaire), par unité de volume de tissu (7,8) .

Vayapejam *et al.* ont rapporté que les paramètres pharmacocinétiques dérivés de l'imagerie de perfusion pondérée T1 (DCE-MRI) peuvent effectivement aider à distinguer les tumeurs cérébrales pédiatriques de faible et de haut grade (9). Quelques données sont disponibles pour le glioblastome de haut grade chez l'enfant ; en effet, Carceller et al. ont obtenu grâce à la technique DCE-MRI pour ce type de néoplasie cérébrale un rehaussement tumoral analysable, le paramètre le plus reproductible étant  $V_e$  (10).

Au cours de ces travaux nous avons étudié la faisabilité de l'imagerie de perfusion dynamique par résonance magnétique pondérée T1 (DCE-MRI) chez l'enfant à l'IRM 1,5T avec

administration intraveineuse périphérique d'acide gadotérique et d'oxyde de gadolinium à un faible débit de perfusion (1 ml / s).

Nous avons prospectivement effectué la technique de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE-MRI) pour des enfants atteints de pathologies neurologiques pendant une période de 8 mois dans notre établissement et avons notamment analysé la corrélation entre les paramètres pharmacocinétique et le grade de la tumeur.

## Matériels et Méthodes

Cette étude prospective a été approuvée par le comité d'éthique de notre établissement. Les parents ont donné leur consentement éclairé.

### Sujets

Entre janvier 2016 et août 2016, nous avons réalisé prospectivement un examen IRM comprenant des séquences d'imagerie IRM dites conventionnelles et la séquence de perfusion dynamique pondérée en T1 (DCE MRI) pour dix-huit enfants dans notre hôpital universitaire pédiatrique. Les critères d'inclusion étaient des enfants de moins de 16 ans présentant des symptômes neurologiques et nécessitant un examen IRM dans le cadre de leurs soins de routine.

**(figure 4)**



Figure 4: DCE MRI chez un patient de 8 ans sur une IRM 1,5T

Les critères d'exclusion étaient les patients nécessitant une anesthésie générale pour la réalisation de leur examen d'IRM, l'insuffisance rénale fonctionnelle, l'existence d'une allergie antérieure au contraste ou la présence de contre-indications à l'IRM. L'IRM a été réalisée avec une sédation chez les enfants de 3 mois à 5 ans utilisant de l'hydroxyzine per os et du pentobarbital intra rectal. Un accès intraveineux périphérique était nécessaire pour l'ensemble des patients par un cathéter de calibre 22 Gauge (**figure 5**)

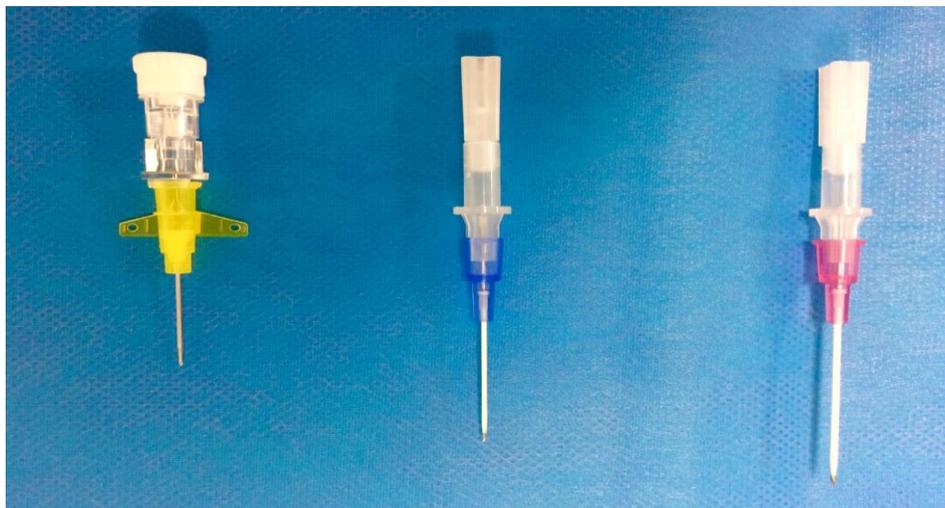


Figure 5: De Gauche à Droite : Cathéter 24 G; Cathéter 22 G; Cathéter 20 G

## Protocole d'imagerie IRM

Pour tous les patients, l'examen IRM a été réalisée sur une IRM 1.5T (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, GmbH Allemagne) à l'aide d'une bobine de RF à 20 canaux. Les séquences d'imagerie IRM conventionnelle comprenait les séquences suivantes :

- Transverse T2-weighted Turbo Spin-Echo;
- 3D T1-weighted MPRAGE;
- Transverse 3D FLAIR.

L'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a été réalisée avec la séquence 3D écho de gradient pondérée T1 (VIBE) après administration intraveineuse d'acide gadotérique et d'oxyde de gadolinium (0,2 mmol / kg de poids corporel, Dotarem, Guerbet France). Les injections ont été effectuées à l'aide d'un puissant injecteur (injecteur RM Spectris, MedRad, Indianola, Pennsylvanie) à travers un cathéter veineux périphérique. Le débit d'injection était de 1 ml / sec pour tous les patients. Une injection d'un bolus de 10 ml de solution saline a été effectuée à la suite et à la même vitesse d'injection. Pour chaque section, 56 images ont été acquises (à des intervalles de 14 sec). Les paramètres étaient les suivants : TR=4.46 ms, TE=1.72 ms, flip angle=12°, taille de la matrice=166 x 256; épaisseur de coupe=3 mm; FOV=230 x 186 mm<sup>2</sup>, taille du voxel = 0.9 x 0.9 x 3mm<sup>3</sup>, bande passante du pixel =300 Hz, temps total d'acquisition = 2 minutes 53 seconds.

## Analyse de l'image

Nous avons traité les données de la perfusion dynamique (DCE MRI) en utilisant un logiciel d'analyse de perfusion IRM (Syngo MR Tissue 4D, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Allemagne), par lequel des images FLAIR ou T2 TSE ont été utilisées comme référence structurelle. Sur la base du modèle pharmacocinétique à 2 compartiments proposé par Tofts et

Kermode (7,8), nous avons utilisé le logiciel d'analyse de perfusion pour calculer les paramètres pharmacocinétiques  $K_{trans}$ ,  $V_e$  et  $K_{ep}$  (Exemple **figure 6**).

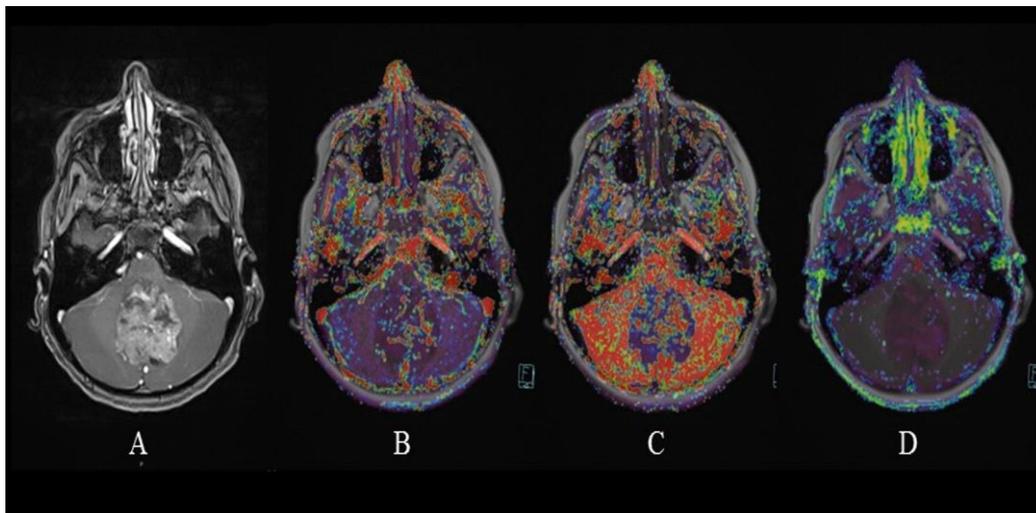


Figure 6: Images d'un enfant de 8 ans et 2 mois atteints d'un médulloblastome infra-tentorial - Image d'IRM conventionnelle (image A): post contraste 3D-T1 MPRAGE transverse ; Cartographies couleurs de  $K_{trans}$  (image B),  $K_{ep}$  (image C) et  $V_e$  (image D).

La déconvolution avec la fonction d'entrée artérielle (AIF) a été réalisée dans le modèle pharmacocinétique.

Deux radiologues ont défini manuellement par consensus deux ROI : l'un dans la zone où le renforcement du signal était le plus important au sein de la lésion tissulaire et l'autre dans le tissu non pathologique médian ou controlatéral. Dans le but de montrer la relation idéale entre la courbe de la fonction d'entrée et la courbe temps-concentration, une courbe de fonction d'entrée artérielle appropriée a été choisie sur la base de la valeur  $\chi^2$  la plus faible.

Les courbes de temps-concentration (CTC) obtenues pour chaque lésion et chaque tissu sain en périphérie de la lésion ou en controlatérale à la lésion (coordonnées d'axe, temps, coordonnées verticales, concentration) ont été analysées qualitativement sous la forme de 3 modèles basés sur les modèles décrits par Yuan et Al (11) :

- Le modèle dit persistant sous la forme d'une ligne droite ou courbe avec augmentation continue du signal sur toute l'étude dynamique nommé Type I,

- Le modèle dit de plateau sous la forme d'une courbe d'augmentation continue avec une phase de plateau à une intensité finale de 90-100% de la valeur du pic appelé Type II,
- Le modèle dit de Wash Out avec une courbe d'augmentation rapide et une intensité finale inférieure à 90% de la valeur du pic appelée Type III.

Dans notre étude, le modèle de type II a été divisé en deux types différents pour la clarté :

- les types IIs dans lesquels la CTC de la lésion est plus élevée que le CTC du tissu non pathologique,
  - le Type Iii dans lequel la CTC de la lésion est inférieure à la CTC du tissu non pathologique
- (figure 7).

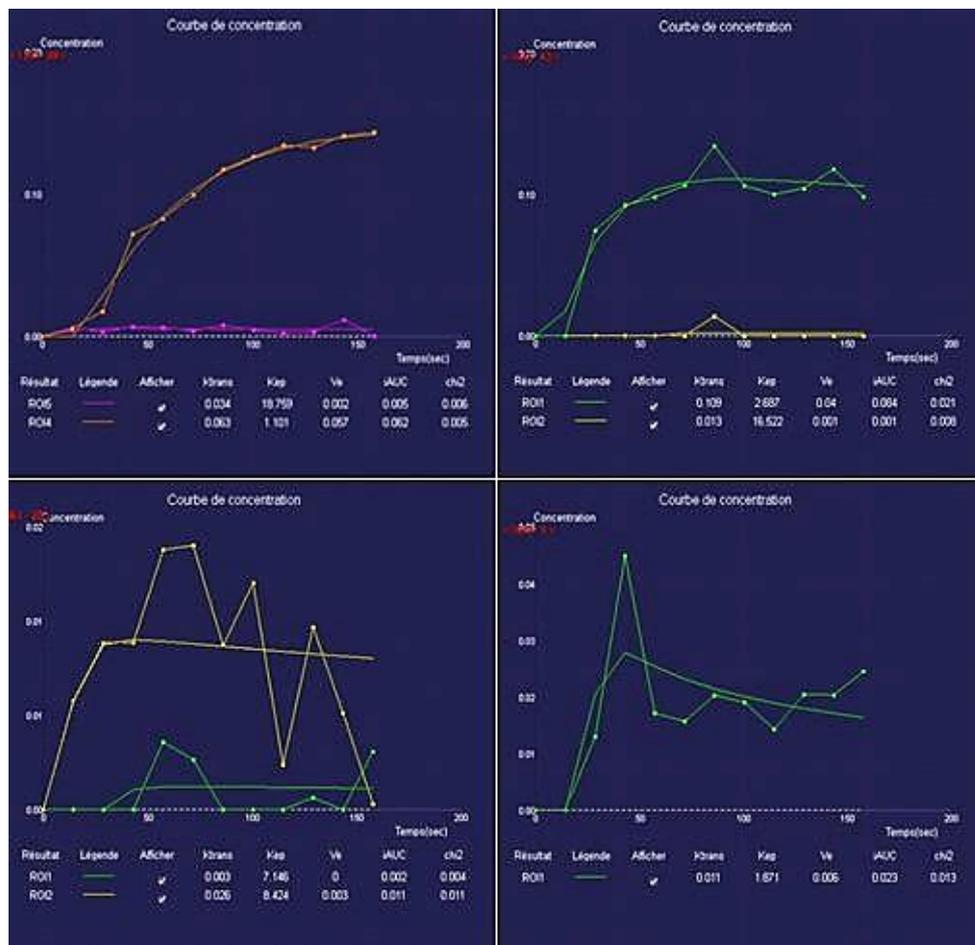


Figure 7: Représentation des différents modèles de courbes temps-concentration

## Analyse des paramètres pharmacocinétiques

Les sujets ont été classés en 4 groupes selon leur type de maladie : lésions tumorales, lésions ischémiques, lésions inflammatoires et malformation artério-veineuse. Le groupe des tumeurs a été divisé en 2 groupes selon la classification des grades histologiques de l'OMS datant de 2016 : de faible grade (I-II) ou de grade élevé (III-IV).

Pour chaque tumeur, les rapports de  $K_{trans}$ ,  $K_{ep}$  et  $V_e$  entre la tumeur et le tissu non pathologique ont été calculés. Nous avons comparé séparément chacun des paramètres pharmacocinétiques entre le tissu tumoral et le tissu non pathologique périphérique ou controlatéral en utilisant le test de Mann-Whitney et le test de Student.

Les rapports des paramètres pharmacocinétiques des groupes de tumeurs de grade élevé ont été comparés à ceux des groupes de faible grade en utilisant le test de Mann-Whitney et le test de Student. Un niveau de signification  $<0,05$  a été appliqué.

## Résultats

### Sujets

La population : 9 filles et 9 garçons (tranche d'âge, 0,47 ans - 15,92 ans ; âge médian, 10,71 ans ; âge moyen, 10,55 ans, voir détails démographiques et pathologiques plus détaillés dans le tableau 1) répondant aux critères d'inclusion.

Age	Sexe	Grade tumorale	Pathologie	Type de courbe temps-concentration
3 mois	Fille	Tumeur de haut grade	Tumeur Rhabdoïde	I
8 ans 2 mois	Garçon	Tumeur de haut grade	Médulloblastome	III
10 ans 10 mois	Garçon	Tumeur de haut grade	Médulloblastome	I
9 ans 11 mois	Garçon	Tumeur de haut grade	Médulloblastome	IIs
15 ans 11 mois	Fille	Tumeur de bas grade	Astrocytome Pilocytique	I
10 ans 7 mois	Garçon	Tumeur de bas grade	Astrocytome Pilocytique	Iii
7 ans 9 mois	Fille	Tumeur de haut grade	Gliome de haut grade	III
11 ans 4 mois	Garçon	Tumeur de bas grade	Gliome de bas grade	III
8 ans 11 mois	Garçon	Tumeur de haut grade	Gliome	IIs
15 ans 3 mois	Fille	Tumeur de bas grade	DNET	IIs
15 ans 4 mois	Fille	Pathologie inflammatoire	SEP (Lesion active)	I
9 ans 10 mois	Garçon	Pathologie inflammatoire	Neuropathie Optique	IIs
14 ans 5 mois	Garçon	Pathologie inflammatoire	Pathologie inflammatoire indéterminée	IIs
15 ans 2 mois	Garçon	Malformation artérioveineuse	Cavernome kystique	I
11 ans 4 mois	Fille	Malformation artérioveineuse	Malformation artérioveineuse Intracérébral	IIs
8 ans 4 mois	Garçon	Malformation artérioveineuse	Malformation artérioveineuse sous cutanées	IIs
2 ans 1 mois	Fille	AVC	AVC frontal ancien	III
13 ans 11 mois	Garçon	AVC	Dissection vertébrale récente	Iii

Tableau 1 : Données démographiques des enfants associées avec le type de lésion et le type de courbe de temps-concentration

Tous les patients étaient coopératifs et ont toléré sans problème le protocole d'imagerie en respiration libre. Aucun mouvement n'a induit d'artefact sur les séquences d'IRM.

## Lésions

Les lésions observées étaient réparties en 10 tumeurs cérébrales, 3 maladies inflammatoires, 3 malformations artério-veineuses et 2 AVC ischémiques. Les détails sont présentés dans le Tableau 1. Les tumeurs ont été classées comme étant de faible grade (I-II) chez 4 patients et de grade élevé (III-IV) chez 6 patients, selon le grade histologique observé lors de la biopsie.

## Analyse des images

Nous avons utilisé le modèle Tofts étendu avec une fonction d'entrée artérielle (AIF) lente ou intermédiaire.

## Analyse des courbes temps-concentration

Des courbes de temps-concentration analysables étaient disponibles pour tous les patients (6 Type-I, 9 Type-II, 3 Type-III). Les courbes de temps-concentration sont rassemblées dans le tableau 1. Le groupe maladie tumorale comportait 3 types I (1 médulloblastome, 1 astrocytome pilocytique, 1 tumeur rhabdoïde); 1 Type Iii (1 astrocytome pilocytique); 3 types IIs (1 DNET, 1 gliome, 1 médulloblastome), 3 types III (2 gliomes et 1 médulloblastome).

Le groupe maladie inflammatoire comportait 1 type I (nouvelle lésion de la sclérose en plaques), 1 type Iii (1 neuropathie optique dans l'astrocytome pilocytique) et 1 type IIs (maladie inflammatoire indéterminée).

Le groupe des malformations vasculaires comportait 1 type I (cavernome kystique), 1 type Iii (malformation artérioveineuse intracérébrale) et 1 type IIs (malformation artérioveineuse sous-cutanée temporale).

Le groupe pathologie ischémique comportait 1 type Iii (accident vasculaire cérébral dû à une dissection vertébrale) et 1 type III (accident vasculaire cérébral frontal ancien).

## Analyse des paramètres pharmacocinétiques

Le paramètre  $K_{trans}$  :

L'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a indiqué une valeur moyenne de  $K_{trans}$  de  $0,0997 \pm 0,19 \text{ min}^{-1}$  dans le groupe des maladies tumorales,  $0,227 \pm 0,16 \text{ min}^{-1}$  dans le groupe des maladies inflammatoires,  $0,671 \pm 0,861 \text{ min}^{-1}$  dans le groupe des malformations vasculaires et  $0,145 \pm 0,096 \text{ min}^{-1}$  dans le groupe des maladies ischémiques (Tableau 2).

Groupe de Pathologie	$K_{trans}$ Moyen ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{ep}$ Moyen ( $\text{min}^{-1}$ )	$V_e$ Moyen
Tumorale	0,100	4,584	0,033
Inflammatoire	0,227	27,982	0,296
Malformation artério-veineuse	0,671	3,300	0,432
Ischémique	0,145	5,300	0,034

Tableau 2 : Valeur moyennes des paramètres pharmacocinétiques en fonction du groupe de pathologie.

Dans le groupe des maladies tumorales, l'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a indiqué une valeur moyenne de  $K_{trans}$  de  $0,0477 \pm 0,04 \text{ min}^{-1}$  pour le médulloblastome,  $0,24 \pm 0,29 \text{ min}^{-1}$  pour le glioblastome et  $0,05 \pm 0,017 \text{ min}^{-1}$  pour l'astrocytome pilocytaire (Tableau 3)

Type Tumoral	$K_{trans}$ Moyen ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_{ep}$ Moyen ( $\text{min}^{-1}$ )	$V_e$ Moyen
Médulloblastome	0,048	2,040	0,050
Astrocytome	0,050	4,790	0,030
Glioblastome	0,240	7,245	0,027

Tableau 3: Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques en fonction du type histologique tumoral.

$K_{trans}$  était significativement différent dans le groupe tumoral entre le tissu tumoral et le tissu sain périphérique ou contralateral ( $p = 0,034$ ).

$K_{trans}$  ratio était significativement différent entre le grade IV et le grade I ( $p = 0,027$ ).

Le paramètre  $K_{ep}$  :

L'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a indiqué une valeur moyenne de Kep de 4,584 +/- 4,22 min<sup>-1</sup> dans le groupe des maladies tumorales, 27,982 +/- 20,58 min<sup>-1</sup> dans le groupe des maladies inflammatoires, 3,3 +/- 3 min<sup>-1</sup> dans le groupe des malformations vasculaires et 5,3 +/- 1,264 min<sup>-1</sup> dans le groupe des maladies ischémiques (tableau 2). Dans le groupe des maladies tumorales, l'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a indiqué une valeur moyenne de Kep de 2,04 +/- 0,46 min<sup>-1</sup> pour le médulloblastome, 7,245 +/- 5,06 min<sup>-1</sup> pour le glioblastome et 4,79 +/- 3,57 min<sup>-1</sup> pour l'astrocytome pilocytique. Kep n'a pas été significativement différent dans le groupe tumoral entre le tissu tumoral et le tissu sain périphérique ou controlatéral (p = 0,53).

Kep ratio n'a pas été significativement différent entre le grade IV et le grade I (p = 0,17).

*Le paramètre Ve :*

L'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a indiqué une valeur Ve moyenne de 0,033 +/- 0,028 dans le groupe des maladies tumorales, 0,296 +/- 0,41 dans le groupe des maladies inflammatoires, 0,432 +/- 0,0265 dans le groupe des malformations vasculaires et 0,0335 +/- 0,0265 dans le groupe des maladies ischémiques (Tableau 2).

Dans le groupe des maladies tumorales, l'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) a indiqué une valeur moyenne de Ve de 0,05 +/- 0,031 pour le médulloblastome, de 0,027 +/- 0,018 pour le glioblastome et de 0,0295 +/- 0,0255 pour l'astrocytome pilocytique (Tableau 3).

Ve était significativement différent dans le groupe tumoral entre le tissu tumoral et le tissu non pathologique périphérique ou controlatéral (p = 0,009).

Ve ratio n'a pas été significativement différent entre le grade IV et le grade I (p = 0,26).

## Discussion

Notre étude préliminaire a montré la faisabilité de l'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) avec une injection intraveineuse d'acide gadotérique et d'oxyde de gadolinium à la vitesse de 1 ml / s chez les enfants sur une IRM 1,5T. Les courbes de temps-concentration (CTC) fournissent une information précieuse sur le type de perfusion, en particulier dans la malformation artérioveineuse, affichant des données utiles concernant la cinétique de rehaussement des tissus. Nos résultats indiquent que la morphologie de la CTC pourrait aider à différencier les types de tumeur comme montré dans les études chez l'adulte (12,13). Toutes les tumeurs malignes présentaient un modèle de plateau ou de washout, et aucune d'entre elles un modèle dit persistant, suggérant le lien entre la malignité et la circulation microvasculaire, comme le montrent Zahra et al. (14)

L'imagerie de perfusion dynamique pondérée en T1 (DCE-MRI) pourrait aider à caractériser les tumeurs, offrant de nouvelles perspectives dans les soins cliniques pédiatriques. La relation entre les paramètres pharmacocinétiques obtenus par l'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE-MRI) et la tumeur a été étudiée chez une population adulte (6) mais pas encore chez une population pédiatrique. L'étude de Vajapeyam et al. a été réalisée avec un débit de perfusion plus élevé que la nôtre (2 ml / s) sur une IRM 3 T et a montré que les paramètres pharmacocinétiques étaient corrélés avec le grade de la tumeur (9). Très peu de données sont rapportées sur le glioblastome de haut grade chez les enfants, avec des exemples de paramètres pharmacocinétiques (10). Nos paramètres pharmacocinétiques étaient proches de ceux rapportés mais non identiques. Cette différence peut être partiellement expliquée par le nombre de paramètres d'acquisition (champ magnétique plus petit et débit de perfusion plus faible) et par le modèle sous-jacent fourni par le logiciel. Il est déjà connu que les paramètres pharmacocinétiques dérivés de l'imagerie DCE-MR dépendent fortement du modèle et des paramètres d'entrée utilisés (15–17) et sont difficiles à standardiser. Pour minimiser cette

différence, nous suggérons d'utiliser un ratio entre  $K_{trans}$  dans la tumeur et  $K_{trans}$  dans le tissu cérébral non pathologique environnant ou controlatéral, permettant ainsi une meilleure différenciation du grade de la tumeur. Ho et al.(18,19) ont trouvé une corrélation positive significative avec le grade de la tumeur en utilisant les données relatives du débit sanguin issue de la technique DSC MRI en pédiatrie, mais aussi un chevauchement important entre le bas et le haut grade. Des études antérieures avec l'imagerie de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE MRI) ou l'ASL ne sont pas parvenues à distinguer le type de tumeur histologique (19,20). Nos résultats suggèrent que les paramètres pharmacocinétiques tels que  $K_{trans}$  et  $K_{ep}$  sont distincts entre les différents types de maladies en particulier entre les types de tumeurs.

Une des limites de l'étude actuelle est la petite taille de l'échantillon et l'hétérogénéité des groupes présentant des maladies mixtes et des types de tumeurs différents. Cependant, nous avons démontré la faisabilité de l'IRM de perfusion dynamique pondérée T1 (DCE-MRI) dans la discrimination d'une grande variété de lésions, ce qui suggère la généralité d'une telle approche. Notre faible débit de perfusion à 1 ml / s semble être le plus faible jamais rapporté et peut ne pas être assez élevé pour obtenir des valeurs significativement différentes entre les paramètres pharmacocinétiques parmi les types de tumeurs.

Une autre limitation possible était la méthode de mesure. Le ROI a été placé manuellement dans une partie limitée de la tumeur. Toutefois, des études récentes ont démontré que le ROI couvrant le plus grand degré de rehaussement précoce de la tumeur reflète l'altération hémodynamique de la tumeur mieux qu'un ROI couvrant l'ensemble de la tumeur (21,22).

Les paramètres pharmacocinétiques semblent être des informations supplémentaires utiles pour caractériser les pathologies neurologiques, en particulier les lésions néoplasiques, mais d'autres études seront nécessaires pour être plus précis dans l'interprétation des résultats et suggérer des valeurs seuil généralisables.

## Conclusion

L'IRM pédiatrique de perfusion dynamique pondérée en T1 (DCE-MRI) peut être réalisée avec un débit d'injection intraveineuse de 1 ml / sec sur une IRM 1,5 T permettant d'obtenir des CTC quantitatives et d'aider à différencier les tumeurs. Dans notre échantillon, le  $K^{trans}$  était significativement différent d'une part dans le groupe tumoral entre le tissu tumoral et le non pathologique en périphérie ou en controlatéral et d'autre part entre le grade IV et le grade I.

## Références

1. Essig M, Shiroishi MS, Nguyen TB, Saake M, Provenzale JM, Enterline D, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *Am J Roentgenol.* janv 2013;200(1):24- 34.
2. Brandão LA, Castillo M. Adult Brain Tumors: Clinical Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* nov 2016;24(4):781-809.
3. Creeley CE, Olney JW. The young: neuroapoptosis induced by anesthetics and what to do about it. *Anesth Analg.* 1 févr 2010;110(2):442-8.
4. Miyazaki K, Jerome NP, Collins DJ, Orton MR, d'Arcy JA, Wallace T, et al. Demonstration of the reproducibility of free-breathing diffusion-weighted MRI and dynamic contrast enhanced MRI in children with solid tumours: a pilot study. *Eur Radiol.* sept 2015;25(9):2641-50.
5. Dangouloff-Ros V, Deroulers C, Foissac F, Badoual M, Shotar E, Grévent D, et al. Arterial Spin Labeling to Predict Brain Tumor Grading in Children: Correlations between Histopathologic Vascular Density and Perfusion MR Imaging. *Radiology.* nov 2016;281(2):553-66.
6. Heye AK, Culling RD, Valdés Hernández M del C, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Assessment of blood–brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. *NeuroImage Clin.* 2014;6:262-74.
7. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *J Magn Reson Imaging.* 1 sept 1999;10(3):223-32.
8. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med.* févr 1991;17(2):357-67.
9. Vajapeyam S, Stamoulis C, Ricci K, Kieran M, Poussaint TY. Automated Processing of Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Correlation of Advanced Pharmacokinetic Metrics with Tumor Grade in Pediatric Brain Tumors. *Am J Neuroradiol.* janv 2017;38(1):170-5.
10. Carceller F, Jerome NP, Miyazaki K, Collins DJ, Orton MR, d'Arcy JA, et al. Feasibility and applicability of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in routine assessments of children with high-grade gliomas: Carceller et al. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2017;64(2):279-83.

11. Yuan Y, Kuai X-P, Chen X-S, Tao X-F. Assessment of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the differentiation of malignant from benign orbital masses. *Eur J Radiol.* sept 2013;82(9):1506-11.
12. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: Predicting Time to Progression or Survival with Cerebral Blood Volume Measurements at Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. *Radiology.* mai 2008;247(2):490-8.
13. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, et al. Dynamic Breast MR Imaging: Are Signal Intensity Time Course Data Useful for Differential Diagnosis of Enhancing Lesions? *Radiology.* avr 1999;211(1):101-10.
14. Zahra MA, Hollingsworth KG, Sala E, Lomas DJ, Tan LT. Dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of tumour response to radiotherapy. *Lancet Oncol.* janv 2007;8(1):63-74.
15. Lam S, Lin Y, Warnke PC. Permeability imaging in pediatric brain tumors. *Transl Pediatr.* 25 juill 2014;3(3):218-28.
16. Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging.* 1 janv 1997;7(1):91-101.
17. Conte GM, Castellano A, Altabella L, Iadanza A, Cadioli M, Falini A, et al. Reproducibility of dynamic contrast-enhanced MRI and dynamic susceptibility contrast MRI in the study of brain gliomas: a comparison of data obtained using different commercial software. *Radiol Med (Torino).* 9 janv 2017;1-9.
18. 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.* mars 2015;57(3):299-306.
19. 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.* 1 mars 2016;37(3):544-51.
20. Yeom KW, Mitchell LA, Lober RM, Barnes PD, Vogel H, Fisher PG, et al. Arterial Spin-Labeled Perfusion of Pediatric Brain Tumors. *Am J Neuroradiol.* 1 févr 2014;35(2):395-401.
21. Xian J, Zhang Z, Wang Z, Li J, Yang B, Man F, et al. Value of MR imaging in the differentiation of benign and malignant orbital tumors in adults. *Eur Radiol.* 1 juill 2010;20(7):1692-702.
22. Yang BT, Wang YZ, Dong JY, Wang XY, Wang ZC. MRI Study of Solitary Fibrous Tumor in the Orbit. *Am J Roentgenol.* oct 2012;199(4):W506-11.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen**

**De la Faculté de Médecine de Tours**

**Tours, le**

## **Rochetams Bruno-Bernard**

38 pages – 3 tableaux – 7 figures.

### **Résumé :**

**Objectif :** L'objectif de cette étude est d'évaluer la faisabilité de l'imagerie de perfusion cérébrale dynamique pondérée en T1 (DCE) chez les patients pédiatriques à 1,5 T, avec un faible débit d'injection de 1 ml/s.

**Matériel et Méthode :** De manière prospective, les enfants présentant des symptômes neurologiques ont effectué des séquences d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) conventionnelles et de perfusion dynamique pondérée en T1 (DCE). Une méthode d'analyse de perfusion a été utilisée pour obtenir des courbes de temps-concentration (modèle persistant, type I ; modèle plateau, type II ; modèle wash-out, type III) et pour calculer les paramètres pharmacocinétiques. Deux radiologues ont défini manuellement des régions d'intérêt dans la partie de la lésion présentant le plus grand renforcement de signal et dans le tissu cérébral environnant ou controlatéral normal. Pour chaque paramètre pharmacocinétique, le ratio Lésion / Tissu cérébral sain environnant ou tissu cérébral sain controlatéral a été calculé. Les tumeurs ont été classées par grade (I-IV) en utilisant la classification l'OMS (2016). Un test statistique de Mann-Whitney a été effectué.

**Résultats :** 9 garçons et 9 filles (âge moyen 10,5 ans) ont été inclus. Les lésions étaient 10 tumeurs cérébrales, 3 lésions inflammatoires, 3 malformations artério-veineuses et 2 AVC. Les courbes temps-concentration étaient analysables pour tous les patients (6 types I, 9 types II, 3 types III).  $K^{trans}$  entre le tissu tumoral et le tissu sain était significativement différent ( $p = 0,034$ ). Les valeurs du ratio  $K^{trans}$  était significativement différentes entre les tumeurs de grade I et les tumeurs de grade IV ( $p = 0,027$ ).

**Conclusion :** Nos résultats confirment la faisabilité de l'imagerie DCE à 1,5 T avec un débit de 1 ml/s. La méthode proposée permet d'obtenir des courbes temps-concentration qui pourraient être de grande valeur pour aider à la différenciation de tumeurs cérébrales.

**Mots clés :** IRM cérébrale de perfusion ; radiologie pédiatrique

### **Jury :**

Président du Jury :	Professeur Dominique SIRINELLI
<u>Directeur de thèse :</u>	<u>Docteur Baptiste MOREL</u>
Membres du Jury :	Professeur Jean-Philippe COTTIER Professeur Laurent BRUNEREAU
Date de soutenance :	26 Avril 2017