

Année 2021/2022

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Camille COURTIN

Née le 15 mars 1994 à Chambray-lès-Tours (37170)

TITRE

Étude des corrélations entre les mesures ultrasonores de la vascularisation tumorale et péri-tumorale des gliomes obtenues par Doppler ultrasensible en peropératoire et les mesures de perfusion de premier passage obtenues sur l'IRM préopératoire

Présentée et soutenue publiquement le 26 octobre 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Ilyess Zemmoura, Neurochirurgie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Julie Layly, Neuroradiologie diagnostique, PH clinicien, CHR – Orléans

Docteur Jean-Pierre Remenieras, UMR Inserm U 1253 – iBrain – Imagerie, biomarqueurs et thérapie -
Faculté de Médecine – Tours

Professeur Jean-Philippe Cottier, Radiologie et imagerie médicale – Faculté de Médecine – Tours

RÉSUMÉ

Contexte : Les gliomes sont des tumeurs cérébrales infiltrantes sans limite nette avec le cerveau sain adjacent rendant difficile leur exérèse chirurgicale complète. La chirurgie des gliomes est habituellement guidée par IRM de neuronavigation et échographie peropératoire en mode B. Cependant, ces deux techniques ne permettent pas de visualiser l'infiltration tumorale périlésionnelle développée au pourtour de la tumeur macroscopiquement visible, à partir de laquelle la tumeur récidive après chirurgie. Le Doppler ultrasensible par ondes planes est une nouvelle méthode ultrasonore, non encore validée dans la chirurgie des gliomes, qui pourrait apporter des informations sur la microvascularisation tumorale et péri tumorale, ce qui permettrait d'identifier en peropératoire les territoires tumoraux actifs siège d'une néoangiogénèse et ainsi cibler au mieux le geste chirurgical.

Méthodes : 23 patients avec diagnostic probable de gliomes et indication à un traitement chirurgical ont été prospectivement inclus (dont 5 patients exclus). Ils ont tous bénéficié d'une IRM préopératoire et d'une acquisition Doppler ultrasensible en peropératoire. Les IRM ont été recalées dans le plan de coupe échographique de référence, puis pour chaque patient une segmentation des zones tumorale et péri tumorale a été réalisée de manière équivalente en IRM et en échographie. Deux paramètres de perfusion ont été étudiés, le rCCBV en IRM et le FMBV en Doppler US. Nous avons étudié les corrélations entre rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zones tumorale et péri tumorale dans le plan de coupe échographique de référence ainsi que le rCCBV max et le FMBV moyen multiplan en zone tumorale.

Résultats : Les rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zone tumorale sont significativement et fortement corrélés ($r = 0.804$ [0.539 ; 0.924] ; $p < 0.001$). Les rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zone péri tumorale ne sont pas statistiquement corrélés, bien qu'une tendance soit notée ($r = 0.454$ [-0.034 ; 0.767] ; $p = 0.0671$). Les rCCBV max et FMBV moyen multiplan mesurés en zone tumorale sont significativement et modérément corrélés ($r = 0.618$ [0.212 ; 0.842] ; $p = 0.00627$).

Conclusion : Il existait une bonne corrélation entre le Doppler US par ondes planes et les rCCBV validant la fiabilité du Doppler pour l'analyse peropératoire de la microvascularisation tumorale des gliomes. Cet outil pourrait permettre au chirurgien de détecter en temps réel les zones intratumorales richement vascularisées, à retirer en priorité. Ces premiers résultats nécessitent d'être confirmés par des études futures à plus grande échelle notamment en zone péri tumorale, ce qui renforcerait l'intérêt du Doppler ultrasensible dans la prise en charge chirurgicale des tumeurs gliales.

Mots-clés : gliomes, néoangiogénèse, microvascularisation, volume sanguin cérébral relatif, IRM de perfusion, Doppler ultrasensible/ultrarapide, imagerie ultrasonore par ondes planes, imagerie Doppler quantitative ultrarapide.

ABSTRACT

Title : Study of the correlations between ultrasound measurements of tumoral and peritumoral vascularization of gliomas obtained by ultrasensitive Doppler intraoperatively and first-pass perfusion measurements obtained on preoperative MRI.

Background : Gliomas are invasive brain tumors without clear boundaries with adjacent healthy brain making complete surgical removal difficult. Gliomas surgery is usually guided by neuronavigation MRI and intraoperative B-mode ultrasound. However, these techniques don't visualize the perilesional tumoral infiltration developed around the macroscopically visible tumour, from which the tumor may recur after surgery. Ultrasensitive Doppler by plane waves is a new ultrasound method, not yet validated in glioma surgery, which could provide information on tumor microvasculature, making possible the identification of tumor territories with neoangiogenesis during surgery and thus best target the surgical procedure.

Methods : 23 patients with probable diagnosis of gliomas and indication for surgical treatment were prospectively included (5 patients excluded). They all underwent preoperative MRI and intraoperative ultrasensitive Doppler acquisition. The MRIs were readjusted in the reference ultrasound section plane. Then a segmentation of the tumor and the peritumor area were performed in an equivalent way in MRI and ultrasound. Two perfusion parameters were studied, rCCBV in MRI and FMBV in US Doppler. We studied the correlations between average rCCBV and mean FMBV measured in the tumor and peritumor area in the reference ultrasound section plane as well as the rCCBV max and the mean multiplane FMBV in the tumor area.

Results : Mean rCCBV and mean FMBV measured in the tumor area were significantly and strongly correlated ($r = 0.804$ [0.539; 0.924]; $p < 0.001$). Mean rCCBV and mean FMBV measured in the peritumoral area were not statistically correlated, although a trend was noted ($r = 0.454$ [-0.034; 0.767]; $p = 0.0671$). The rCCBV max and mean multiplane FMBV measured in the tumor area were significantly and moderately correlated ($r = 0.618$ [0.212; 0.842]; $p = 0.00627$).

Conclusion : There was a good correlation between US Doppler by plane waves and rCCBVs, validating Doppler reliability for intraoperative analysis of glioma tumor microvascularization. This tool could allow the surgeon to detect in real time the richly vascularized intratumor areas to be removed as a priority. These initial results need to be confirmed by future studies on a larger scale, particularly in the peritumoral area, which would reinforce the interest of ultrasensitive Doppler in the surgical management of glial tumors.

Key words : gliomas, neoangiogenesis, microvasculature, relative cerebral blood volume, perfusion MRI, ultrasensitive/ultrafast Doppler, plane wave ultrasound imaging, quantitative ultrafast Doppler imaging

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962 **Pr**

Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972 **Pr**

André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel

ALISON Pr Gilles

BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédéric	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
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
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
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
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
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
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine..... Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra..... Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive || BINET Aurélien..... | Chirurgie infantile |
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie

LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine	Orthoptiste
-------------------------	-------------

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

À Monsieur le Professeur Jean-Philippe Cottier,

Je tiens à vous remercier chaleureusement de m'avoir accompagnée tout au long de l'élaboration de cette thèse. Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous. Je vous remercie pour votre soutien, votre disponibilité, votre pédagogie et pour tous vos conseils durant la rédaction de ce travail. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur Ilyess Zemmoura,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je tiens également à vous remercier pour votre confiance et pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères et ma plus vive reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Jean-Pierre Remenieras,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury et de l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail. Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements et mon profond respect.

À Madame le Docteur Julie Layly,

Un grand merci Julie pour avoir accepté de faire partie des membres de mon jury. Je tiens à te remercier pour m'avoir partagée ta passion et tes connaissances en neuroradiologie, pour ta bienveillance et tes précieux conseils pendant cet internat. Je t'en suis très reconnaissante.

À Monsieur Guillaume Lacoïn,

Je te remercie pour ton accompagnement tout au long de ce travail. Cela a été un vrai plaisir de travailler en binôme sur ce projet de recherche avec toi. Je te remercie pour ta gentillesse, ta disponibilité, pour toutes tes explications et tes précisions apportées à ce travail.

Aux équipes de radiologie du CHU de Tours et du CHR d'Orléans, grâce auxquelles j'ai pu évoluer durant cet internat, qui m'ont fait découvrir et aimer cette spécialité. Je vous remercie sincèrement pour votre accompagnement. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et ma profonde considération.

À l'équipe de la clinique Jean de Berry de Bourges, en particulier Céline, Françoise, Philippe, Camille, Frédérique, Éric, pour votre chaleureux accueil, votre pédagogie et votre gentillesse. Vous avez marqué mon internat, un grand merci pour tout ce que vous m'avez appris.

À l'équipe de radiologie de l'institut Curie, pour votre accueil, votre enseignement et votre bienveillance. Merci en particulier à l'équipe de sénologie pour votre pédagogie, vous m'avez confortée dans ce choix d'exercer cette belle spécialité. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude.

Aux manipulateurs et aides-manipulateurs, pour tous ces bons moments partagés en stage, je tiens à vous remercier pour tout le travail que vous accomplissez, vous êtes toujours d'une grande aide. Je vous en suis très reconnaissante.

À mes proches,

À mes parents, qui ont été d'un soutien sans faille depuis le début de cette aventure. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apportée durant ces longues années d'étude, vous avez été d'une aide et d'un réconfort tellement précieux. Sans vous, je n'en serai pas là aujourd'hui alors merci de croire en moi, d'être toujours présents pour m'encourager et m'aider. Je suis très fière de vous.

À Romain, merci pour tout. Merci d'être à mes côtés au quotidien, de me soutenir, de me motiver, merci pour ton écoute, ta bienveillance et tes conseils. On forme une belle équipe. Longue vie à nous. Je t'aime.

À mes frères, Antoine et Sylvain, qui ont toujours été là pour veiller sur leur petite sœur. Je suis très fière des supers papas que vous êtes devenus.

À ma mamie, Claudette, pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ton soutien, ton amour. Merci de veiller sur nous comme tu le fais. Je t'en suis très reconnaissante. Je t'aime très fort.

À Valentine, pour toutes ces années passées à tes côtés, à grandir ensemble, merci pour ton soutien, ta générosité, ton énergie et tes précieux conseils au quotidien.

À Clotilde et Mathilde, mes deux acolytes durant ces longues années d'étude (pour le meilleur et pour le pire), merci pour tout. Je suis très fière des femmes et des médecins que vous êtes devenues, remplies d'humanité et de bienveillance. Pour tous ces merveilleux moments partagés ensemble et ceux à venir.

À mes amis tourangeaux et d'ailleurs, Victor R, Alex, Théo, Valère, Charlotte, Carla, Sophie, Victor K, Romain, Renaud, Arsène, Antoine, à la team choletaise, pour tous ces moments de joie partagés ensemble et à tous ceux qui nous attendent. Votre amitié est une vraie force.

À mes co-internes, pour tous ces chouettes moments partagés ensemble en stage mais aussi loin de l'hôpital, vous êtes un vrai soutien.

Et enfin, merci à tous celles et ceux que je n'ai pas pu citer mais qui m'ont accompagnée à un moment ou un autre dans ma vie, et pour lesquels j'ai une pensée affectueuse.

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	16
II. RAPPELS	19
A. Mécanismes de croissance des tumeurs gliales	19
1. Néoangiogénèse tumorale.....	19
2. Infiltration et prolifération cellulaire.....	24
B. Perfusion de premier passage à l'IRM	25
C. Échographie ultrarapide et Doppler ultrasensible.....	28
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	31
A. Design et patients de l'étude	31
B. Modalités d'acquisition des images échographiques en peropératoire.....	33
C. Traitement des données échographiques	33
D. Protocole de l'IRM préopératoire	34
E. Traitement des données IRM	35
F. Diagnostic histo-moléculaire.....	36
G. Statistiques	36
IV. RÉSULTATS.....	37
A. Présentation générale des résultats de l'étude.....	37
B. Quelques cas illustratifs	41
1. Exemples de tumeurs gliales de haut grade	41
2. Exemples de tumeurs gliales de bas grade.....	53
V. DISCUSSION	64
A. Rappels et interprétation des principaux résultats obtenus	64
1. rCCBV moyen et FMBV moyen en zone tumorale	64
2. rCCBV moyen et FMBV moyen en zone péri-tumorale	65
3. rCCBV max et FMBV moyen multiplan en zone tumorale	66
B. Données de la littérature	66
C. Limites de l'étude	68
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	69
VII. RÉFÉRENCES	71
VIII. ANNEXES.....	74

Liste des figures et des tableaux

Figure 1. Représentation schématique des processus aboutissant à la néoangiogénèse (d'après Ahir et al., 2020) ¹⁶	20
Figure 2. Coupes anatomopathologiques de glioblastome illustrant la prolifération endothélio-capillaire avec vaisseaux gloméruloïdes (issues des patients 3 et 17 de l'étude, A. HES x 20, B. Rouge Sirius x 4, C. Rouge Sirius x 40)	20
Figure 3. Caractéristiques histopathologiques principales d'un glioblastome (d'après Peglion, 2012) ¹⁷	21
Figure 4. Coupes anatomopathologiques illustrant les anomalies vasculaires d'hyperplasie endothéliale et de prolifération endothélio-capillaire (d'après Tsai-San, 2016) ¹⁹	22
Figure 5. Coupes anatomopathologiques illustrant l'accentuation de la densité vasculaire entre un cerveau sain et un oligodendrogliome de bas grade (issues d'une autopsie et du patient 5 de l'étude)	22
Figure 6. Coupes anatomopathologiques d'un oligodendrogliome anaplasique (Source : réseau POLA, 2013) ²⁰	23
Figure 7. Représentation schématique du pattern de croissance d'un glioblastome (d'après Claes et al., 2007) ²¹	24
Figure 8. Coupes histologiques d'un échantillon de glioblastome humain (d'après Onishi et al., 2010) ¹³	25
Figure 9. Courbe de premier passage	27
Figure 10. Principe de l'échographie ultrarapide	29
Figure 11. Doppler conventionnel	30
Figure 12. Coherent compounding	30
Figure 13. Doppler ultrasensible	30
Figure 14. Corrélation entre rCCBV moyen et FMBV moyen en zone tumorale ($r = 0.804$ [0.539 ; 0.924] ; $p < 0.001$)	39
Figure 15. Corrélation entre rCCBV moyen et FMBV moyen en zone péri-tumorale ($r = 0.454$ [-0.034 ; 0.767] ; $p = 0.0671$)	39
Figure 16. Corrélation entre rCCBV max et FMBV moyen multiplan en zone tumorale ($r = 0.618$ [0.212 ; 0.842] ; $p = 0.00627$)	40
Figure 17. IRM du patient 1 : astrocytome anaplasique temporal gauche grade OMS 3	41
Figure 18. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 1	42
Figure 19. Coupes anatomopathologiques du patient 1 (coloration HES, grossissement x 10)	43
Figure 20. IRM du patient 3 : glioblastome temporal gauche grade OMS 4	44
Figure 21. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 3	45
Figure 22. Coupes anatomopathologiques du patient 3	46
Figure 23. IRM du patient 14 : astrocytome anaplasique temporal droit grade OMS 3	47
Figure 24. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 14	48
Figure 25. IRM du patient 17 : glioblastome temporal droit grade OMS 4	50
Figure 26. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 17	51
Figure 27. Coupes anatomopathologiques du patient 17	52
Figure 28. IRM du patient 5 : oligodendrogliome fronto-insulaire gauche grade OMS 2	53
Figure 29. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 5	54
Figure 30. Coupe anatomopathologique du patient 5 (coloration HES, grossissement x 10)	55
Figure 31. IRM du patient 8 : oligodendrogliome frontal droit grade OMS 2	56
Figure 32. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 8	57
Figure 33. IRM du patient 12 : oligodendrogliome insulaire gauche grade OMS 2	58
Figure 34. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 12	59
Figure 35. Coupes anatomopathologiques du patient 12	60
Figure 36. IRM du patient 16 : astrocytome diffus temporo-insulaire grade OMS 2	61
Figure 37. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 16	62

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients de l'étude et leur diagnostic histo-moléculaire (données anatomopathologiques détaillées en annexe 1).....	32
Tableau 2. Valeurs des résultats obtenus pour chaque patient en zone tumorale (rCCBV moyen, FMBV moyen, rCCBV max, FMBV moyen multiplan) et en zone péri-tumorale (rCCBV moyen et FMBV moyen)	38
Tableau 3. Résultats obtenus pour le patient 1.....	42
Tableau 4. Résultats obtenus pour le patient 3.....	45
Tableau 5. Résultats obtenus pour le patient 14.....	48
Tableau 6. Résultats obtenus pour le patient 17.....	51
Tableau 7. Résultats obtenus pour le patient 5.....	55
Tableau 8. Résultats obtenus pour le patient 8.....	57
Tableau 9. Résultats obtenus pour le patient 12.....	60
Tableau 10. Résultats obtenus pour le patient 16.....	62

Liste des abréviations

BHE : barrière hémato-encéphalique

Doppler US : Doppler ultrasensible

DSC : débit sanguin cérébral

EVR : espace périvasculaire de Virchow Robin

FLAIR : fluid – attenuated inversion recovery

FMBV : fractionnal moving blood volume

HE : hyperplasie endothéliale

HIF-1 : hypoxia-inducible Factor-1

IRM : imagerie par résonance magnétique

ioUS : intraoperative ultrasound (échographie peropératoire)

MANIOQ : multi-stage neoangiogenesis intra-operative quantification

MMPs : métalloprotéases matricielles

MIP : maximum intensity projection

NA : not available

OMS : Organisation mondiale de la santé

PEC : prolifération endothéliale-capillaire

rCBV : relative cerebral blood volume

rCCBV : relative corrected cerebral blood volume

ROI : region of interest

SB : substance blanche

SVD : décomposition en valeurs singulières

TDM : tomodensitométrie

TTM : temps de transit moyen

US : ultrasound (échographie)

VEGF : vascular endothelial growth factor

VSC : volume sanguin cérébral

I. INTRODUCTION

Les tumeurs gliales sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes, avec une incidence d'environ 5/100 000 /an¹⁻³. Elles représentent un groupe hétérogène de tumeurs, classées selon leur grade histologique (grades 1 à 4) et leur profil moléculaire par la classification OMS 2021⁴. Le glioblastome (grade 4) est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs gliales chez l'adulte, caractérisé par une importante hétérogénéité intra tumorale, de pronostic sombre avec une médiane de survie de 14 à 16 mois ^{2,3,5} en dépit des traitements actuellement utilisés incluant la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Elles représentent ainsi un réel challenge thérapeutique.

Les gliomes sont des tumeurs cérébrales infiltrantes sans limite nette avec le cerveau sain adjacent rendant difficile leur exérèse chirurgicale complète. Le pronostic oncologique étant amélioré par la chirurgie, des techniques d'imagerie couplées à la chirurgie se sont développées et sont devenues indispensables en neurochirurgie oncologique afin d'obtenir une résection tumorale la plus précise et complète possible. La chirurgie est habituellement guidée par IRM de neuronavigation et par échographie peropératoire en mode B.

Cependant, ces deux modalités d'imagerie ne permettent pas de visualiser l'infiltration tumorale périlésionnelle de faible densité cellulaire se développant au pourtour de la tumeur macroscopiquement visible et à partir de laquelle la tumeur récidive après chirurgie. Ainsi, développer des outils permettant d'identifier cette zone d'infiltration péritumorale est un enjeu de première importance en neuro-oncologie.

L'échographie peropératoire (ioUS) est une modalité d'imagerie non invasive, facilement accessible, apportant des informations anatomiques et fonctionnelles en temps réel, très utiles au chirurgien pour guider son geste. Celle-ci ne peut être utilisée qu'en peropératoire après ouverture de la boîte crânienne en raison de la barrière osseuse aux ultrasons.

Un des avantages de l'échographie est qu'elle n'est pas sensible au « brain shift », déplacement cérébral induit par l'ouverture de la boîte crânienne pouvant rendre imprécises les informations fournies par le système IRM de neuronavigation.

Des publications récentes évaluent l'impact de l'ioUS sur l'optimisation de la prise en charge chirurgicale des gliomes : le premier essai contrôlé randomisé sur l'ioUS mode B a été publié par Incekara et al. 2021⁶.

C'est donc un outil à fort potentiel offrant de nouvelles perspectives en chirurgie neuro-oncologique notamment avec le développement de techniques échographiques avancées, comme le Doppler ultrasensible ou l'élastographie ultrasonore, permettant une approche multiparamétrique avec caractérisation fonctionnelle de la lésion.

C'est pourquoi, dans le cadre de notre étude pilote, nous avons décidé d'évaluer le potentiel du Doppler ultrasensible par ondes planes, en complément du mode B, dans l'aide à la prise en charge chirurgicale des gliomes. Cette nouvelle technique pourrait apporter des informations à la fois qualitatives et quantitatives sur la microvascularisation tumorale et péri tumorale des gliomes, ce qui conduirait ou conforterait le diagnostic de lésion gliale de haut grade en peropératoire en identifiant les zones de néoangiogenèse.

Ce nouvel outil pourrait donc apporter une aide précieuse au chirurgien, lui permettant de délimiter plus précisément les territoires tumoraux actifs et d'identifier l'infiltration tumorale périlésionnelle afin de maximiser le geste d'exérèse et diminuer le risque de récurrence.

Une nouvelle méthode de filtrage automatique du signal Doppler ultrasensible, reproductible et répétable, appelée quantification peropératoire de la néoangiogenèse en plusieurs étapes (MANIOQ) a été développée au laboratoire Ibrain à Tours. Cet outil permet de calculer un paramètre quantitatif ultrasonore de vascularisation : le Fractionnal Moving Blood Volume (FMBV). La validité de cette technique Doppler, le type de renseignement fourni par rapport aux autres méthodes d'étude de la vascularisation et ainsi que son apport dans la prise en charge des gliomes restent cependant à préciser.

L'IRM de perfusion de premier passage d'un agent gadoliné est actuellement la méthode non invasive de référence pour l'évaluation de la néoangiogenèse en pathologie tumorale encéphalique⁷. Il existe une bonne corrélation entre la néoangiogenèse relative de la lésion et son grade histologique⁸⁻¹². L'analyse de la perfusion est réalisable lors du bilan morphologique préopératoire et permet une étude, outre de la tumeur, de l'environnement péri tumoral immédiat et du reste de l'encéphale. Sa résolution spatiale est toutefois limitée et les mesures IRM de perfusion ont essentiellement été validées dans le plan 2D axial d'acquisition alors que l'abord lésionnel lors de la chirurgie est plutôt réalisé dans un plan coronal. De plus, les zones

de perfusion pathologiques sont difficiles à retrouver en peropératoire en raison du « brain shift ». L'analyse préopératoire de la perfusion par IRM et la quantification peropératoire de la néoangiogénèse par Doppler seraient donc complémentaires et permettraient une prise en charge optimale des patients.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les corrélations entre les mesures ultrasonores de la vascularisation des gliomes (tumeur et région péri tumorale) obtenues par Doppler ultrasensible en peropératoire via la méthode MANIOQ et les mesures de perfusion de premier passage obtenues sur l'IRM préopératoire.

II. RAPPELS

A. Mécanismes de croissance des tumeurs gliales

Le développement d'une néoangiogénèse et l'invasion cellulaire le long des faisceaux de fibres de substance blanche sont connues comme étant les principaux facteurs de résistance au traitement des gliomes ¹³.

L'augmentation de la prolifération cellulaire gliale et de la prolifération vasculaire endothéliale représentent les principaux critères histologiques d'évaluation de la malignité, signant le passage vers des tumeurs gliales de haut grade.

1. Néoangiogénèse tumorale

a. Physiopathologie

La néoangiogénèse, développée au sein et en périphérie des gliomes malins, correspond à l'ensemble des processus menant à la formation de nouveaux capillaires sanguins anormaux par remodelage de vaisseaux pré-existants. Elle est une caractéristique majeure des gliomes de haut grade et constitue l'un des mécanismes clés de leur progression et de leur agressivité.

L'initiation de ce phénomène résulte d'un déséquilibre en faveur de facteurs pro-angiogéniques aux dépens de facteurs stabilisateurs de l'endothélium. Ce déséquilibre est favorisé par l'apparition de zones d'hypoxie intratumorale.

Celle-ci se déroule en plusieurs étapes en réponse à des stimuli induits par l'hypoxie ¹⁴ (cf. Figure 1):

1. Surexpression de l'HIF-1 (facteur induit par l'hypoxie) et de facteurs pro angiogéniques (tel que le VEGF) par les cellules tumorales notamment par les cellules pseudopalisadiques entourant les zones de nécrose ¹⁵.
2. Destruction de la membrane basale du vaisseau et de la matrice extracellulaire environnante par des enzymes protéolytiques (métalloprotéases matricielles (MMPs)).
3. Migration et prolifération des cellules endothéliales avec formation de nouveaux vaisseaux sanguins disposés de manière anarchique.

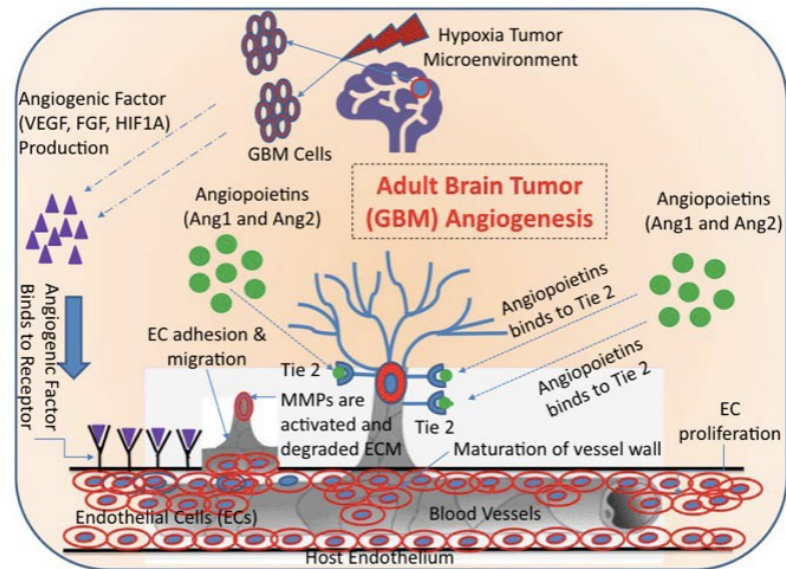


Figure 1. Représentation schématique des processus aboutissant à la néoangiogénèse (d'après Ahir et al., 2020)¹⁶

b. Anatomopathologie : modifications et altérations vasculaires des gliomes

Cette néoangiogénèse tumorale est caractérisée en anatomopathologie par la présence de néovaisseaux proliférants appelés prolifération microvasculaire ou prolifération endothélio-capillaire (PEC) (cf. Figure 2). Cette PEC est définie par la présence de plusieurs couches de cellules endothéliales réparties sur l'ensemble de la section vasculaire, conduisant parfois à l'obstruction de sa lumière, à l'origine de thromboses endoluminales avec phénomènes nécrotiques de nature ischémique. A un stade avancé, la prolifération microvasculaire devient plus marquée réalisant des aspects dits pseudo-glomérulés (vaisseaux gloméruloïdes). Cette PEC se dispose souvent autour de zones de nécrose entourées de cellules pseudopalisadiques.

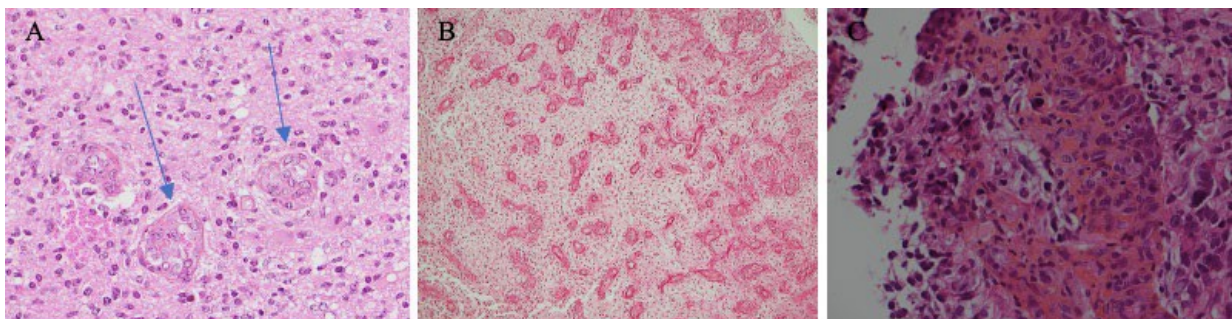


Figure 2. Coupes anatomopathologiques de glioblastome illustrant la prolifération endothélio-capillaire avec vaisseaux gloméruloïdes (issues des patients 3 et 17 de l'étude, A. HES x 20, B. Rouge Sirius x 4, C. Rouge Sirius x 40)

Ainsi, l'association d'une prolifération microvasculaire à la présence de vaisseaux gloméruloïdes et/ou en guirlande avec des zones nécrotiques lors de l'analyse anatomopathologique est caractéristique du glioblastome (cf. Figure 3).

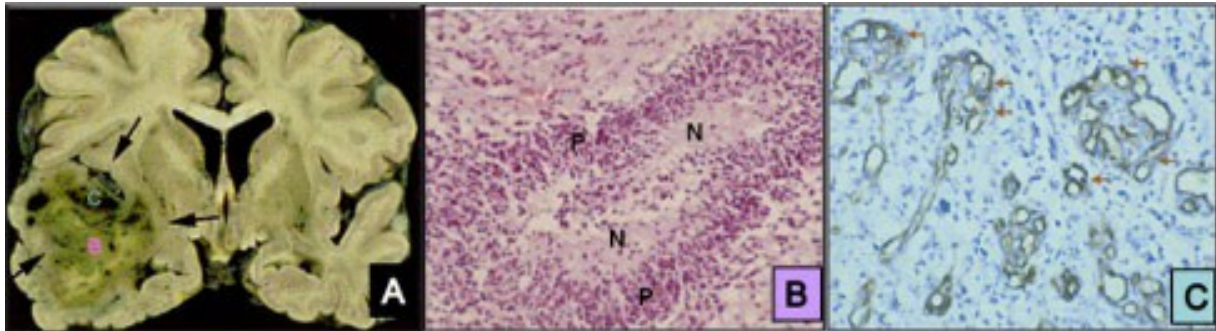


Figure 3. Caractéristiques histopathologiques principales d'un glioblastome (d'après Peglion, 2012)¹⁷

A) Section frontale d'un cerveau à l'autopsie montrant l'apparence macroscopique d'un glioblastome temporal gauche. La tumeur est mal délimitée (flèches), elle se compose d'un centre nécrotique (B) et de régions hémorragiques (C)

B) Nécrose (N) avec accumulation de cellules pseudopalissadiques périnécrotiques (P) typiques des glioblastomes (coloration HES)

C) Prolifération microvasculaire avec formation de capillaires tumoraux gloméruloïdes (marquage marron avec le marqueur endothélial UEA-1+, flèches)

La prolifération endothélio-capillaire doit être distinguée d'une part de l'hyperplasie endothéliale (HE) qui correspond à un aspect turgescent de la monocouche de cellules endothéliales tapissant la paroi vasculaire (sans stratification) et d'autre part de l'accentuation de la densité vasculaire (ou hyperplasie vasculaire) qui ne comporte pas nécessairement d'altération endothéliale (= présence de vaisseaux plus nombreux de morphologie normale) (cf. Figures 4 et 5). Ces deux entités se rencontrent dans les tumeurs gliales de bas grade et il a été démontré que la présence d'une hyperplasie endothéliale était associée à une survie moindre dans les oligodendrogliomes¹⁸.

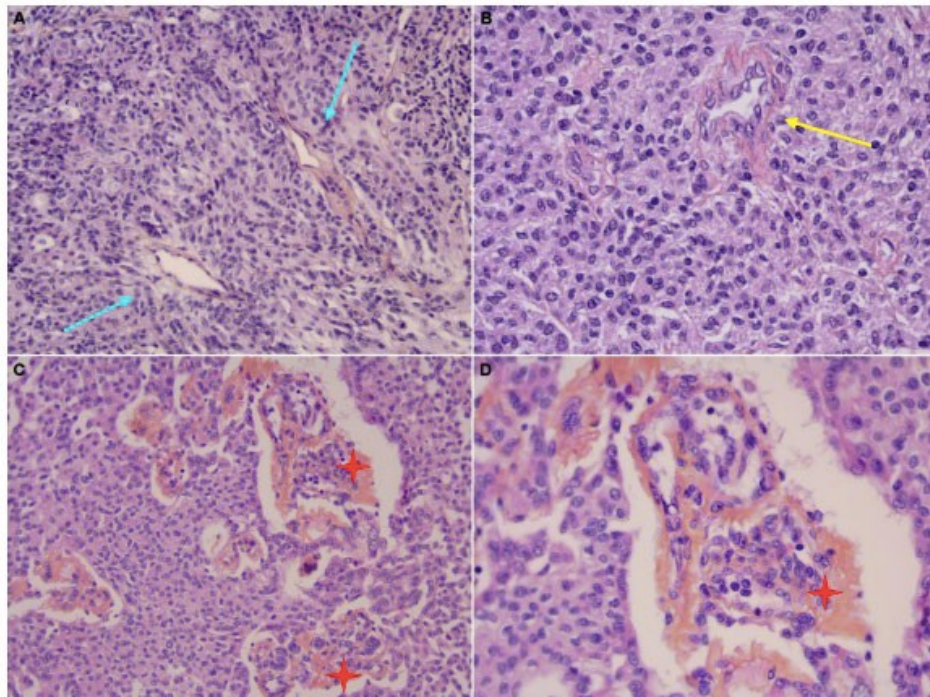


Figure 4. Coupes anatomopathologiques illustrant les anomalies vasculaires d'hyperplasie endothéliale et de prolifération endothélio-capillaire (d'après Tsai-San, 2016)¹⁹

- A. Vaisseaux normaux bordés par une monocouche de cellules endothéliales aplaties (Flèches bleues, HES, x20)
- B. Hyperplasie endothéliale : segment vasculaire bordé par une monocouche de cellules endothéliales turgescentes sans stratification (Flèche jaune, HES x40)
- C. et D. Vaisseaux siège d'une prolifération endothélio-capillaire (étoiles rouges) se définissant par une disposition pluri-stratifiée des cellules endothéliales sur l'ensemble de la section vasculaire, pouvant aboutir à une obstruction complète de la lumière capillaire (HES x 20 et x 40 respectivement)

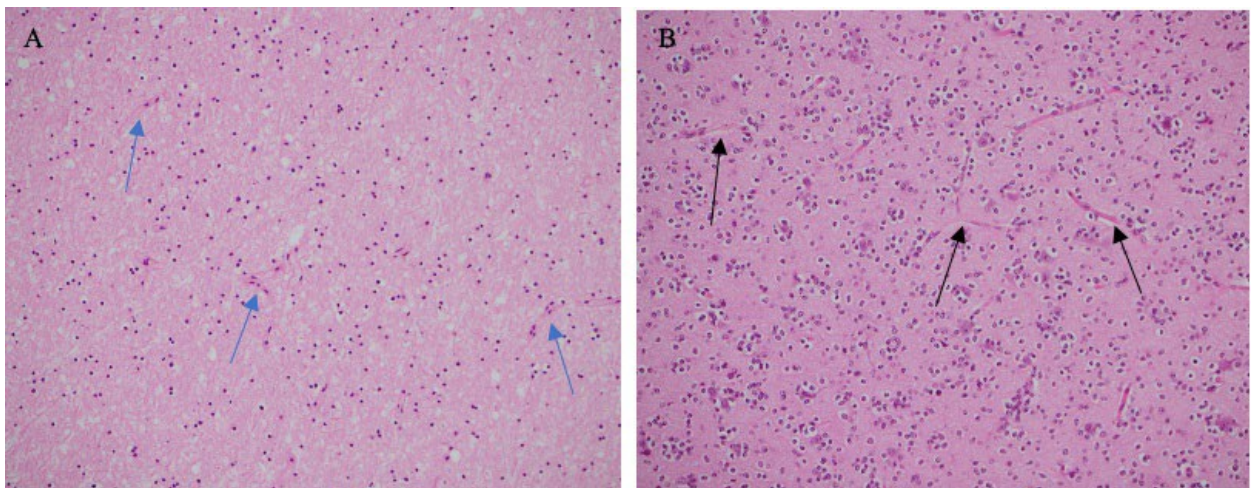


Figure 5. Coupes anatomopathologiques illustrant l'accentuation de la densité vasculaire entre un cerveau sain et un oligodendrogliome de bas grade (issues d'une autopsie et du patient 5 de l'étude)

- A. Cerveau sain : vaisseaux fins tapissés d'une monocouche de cellules endothéliales avec noyaux aplatis (flèches bleues) (Coloration HES, grossissement x 10)
- B. Oligodendrogliome de bas grade : accentuation de la densité vasculaire (= hyperplasie vasculaire) par rapport au cerveau sain avec vaisseaux fins et branchés et respect de la monocouche de cellules endothéliales (flèches noires) (Coloration HES, grossissement x 10)

Les oligodendrogliomes, y compris de bas grade, sont souvent le siège d'une vascularisation assez marquée, composée de vaisseaux arciformes et branchés (vascularisation endocrinoïde), réalisant des aspects en « bréchets de poulet » (cf. Figure 6).

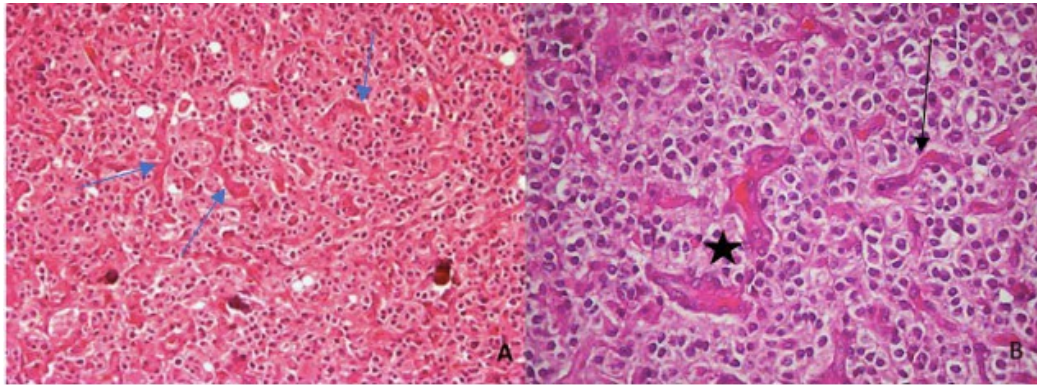


Figure 6. Coupes anatomopathologiques d'un oligodendrogliome anaplasique (Source : réseau POLA, 2013)²⁰

- A. Hyperplasie vasculaire avec vascularisation endocrinoïde composée de nombreux vaisseaux arciformes (flèches bleues)
- B. Fort grossissement mettant en évidence des lésions d'hyperplasie endothéliale (flèche noire) et de prolifération endothélio-capillaire (étoile) signant le passage à l'anaplasie

2. Infiltration et prolifération cellulaire

L'extension tumorale par infiltration des structures cérébrales adjacentes représente le mode classique d'invasion des tumeurs gliales. Cette infiltration tumorale s'étend souvent dans le cortex adjacent et à travers le corps calleux dans l'hémisphère controlatéral. L'infiltration cellulaire le long des espaces périvasculaires de Virchow-Robin est également un mode de dissémination classique (cf. Figure 7).

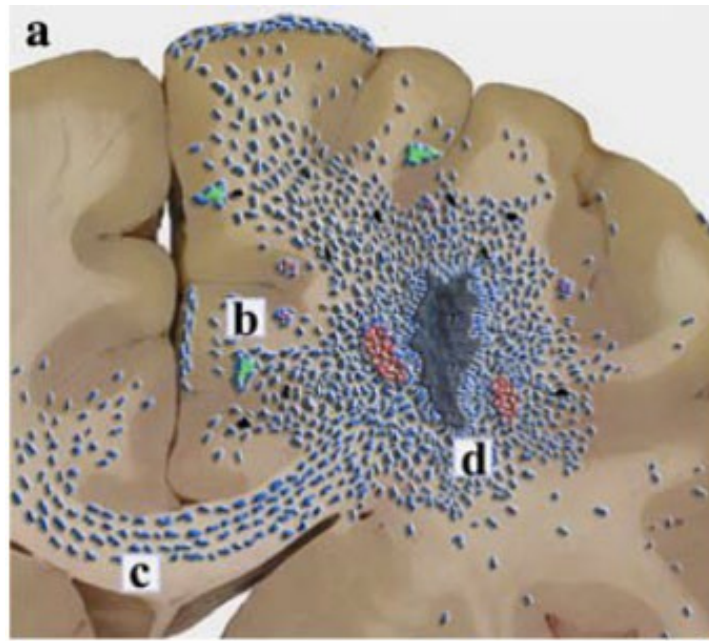


Figure 7. Représentation schématique du pattern de croissance d'un glioblastome (d'après Claes et al., 2007)²¹

Bleu : cellules tumorales, rouge : vaisseaux, vert : neurones, noir : cellules tumorales prolifératives

b : accumulation périvasculaire de cellules tumorales, satellitose péri neuronale et croissance sous piaie des cellules tumorales

c : illustration d'une migration intrafasciculaire dans le corps calleux

d : zone de nécrose (en gris foncé) entourée de cellules pseudo palissadiques avec prolifération microvasculaire glomérulaire typique de glioblastome

Cette dissémination à distance provient de la capacité de certaines cellules à se détacher de la lésion princeps et à migrer à distance au sein du parenchyme cérébral sain réalisant ainsi de multiples îlots cellulaires tumoraux à distance du foyer primaire. Ce type d'invasion explique l'absence d'interface nette entre la tumeur et le cerveau sain adjacent. Cela rend difficile l'appréciation des limites tumorales et est à l'origine des difficultés thérapeutiques (cf. Figure 8).

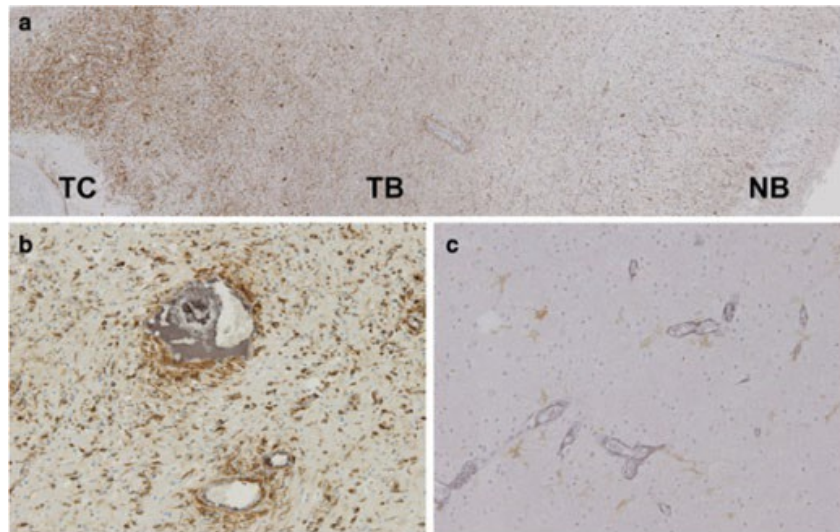


Figure 8. Coupes histologiques d'un échantillon de glioblastome humain (d'après Onishi et al., 2010)¹³

Coloration immunohistochimique MAP2e et vWf d'un échantillon de glioblastome humain

a) Aspect macroscopique de l'échantillon de glioblastome : toutes les cellules tumorales étaient positives pour MAP2e, observation d'une infiltration cellulaire diffuse du centre de la tumeur vers le cerveau sain adjacent, sans interface nette visible entre la tumeur et le cerveau sain

b) A la frontière tumorale (TB), des grappes de cellules tumorales MAP2e-positives ont été observées autour des vaisseaux dilatés

c) Dans le parenchyme cérébral sain (NB) où aucun vaisseau dilaté n'a été observé, des cellules tumorales isolées MAP2e-positives étaient distribuées de manière diffuse

TC: tumor core, TB: tumor border, NB: normal brain

B. Perfusion de premier passage à l'IRM

L'IRM de perfusion est devenue incontournable dans le bilan des tumeurs cérébrales, à la fois utile pour le diagnostic et le suivi post thérapeutique.

Comme déjà dit précédemment, l'apparition d'un foyer de néoangiogenèse au sein d'une tumeur gliale de bas grade est un tournant évolutif de la maladie, signant le passage à l'anaplasie. En effet, le grade histologique des gliomes est corrélé au volume sanguin tumoral, plus celui-ci est augmenté, plus le grade est élevé.

C'est pourquoi la caractérisation de la vascularisation tumorale par l'IRM de perfusion est essentielle pour approcher le grade histologique de la tumeur de manière non invasive.

L'existence d'une prise de contraste tumorale sur les séquences T1 tardives après injection de gadolinium est le reflet d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique et ne traduit donc pas forcément la présence d'une néoangiogenèse tumorale.

Seules les techniques de perfusion apportent des informations sur la présence ou non de néovaisseaux au sein de la tumeur.

La perfusion de premier passage est la technique la plus facile et la plus couramment utilisée pour l'évaluation de la microvascularisation tumorale. Elle nécessite l'injection intraveineuse rapide d'un bolus de produit de contraste à base de gadolinium et des acquisitions dynamiques rapides pondérées en T2 ou T2*.

Les produits de contrastes utilisés en IRM ont des effets paramagnétiques qui modifient localement les temps de relaxation des signaux IRM observés. Aux interfaces vaisseaux-tissus, lorsque le produit de contraste est distribué uniquement dans le compartiment vasculaire, celui-ci acquiert, dans le champ statique créé par l'aimant de l'équipement IRM, une aimantation différente de celle du milieu environnant. Il se crée donc un gradient de champ magnétique entre la lumière vasculaire et les espaces interstitiels et cellulaires adjacents. La diminution du signal observé en lien avec la forte concentration de gadolinium (injection en bolus) dans un volume élémentaire dépend de la concentration du traceur dans le vaisseau mais est aussi proportionnelle à la densité vasculaire.

La prise en compte au cours du temps de la variation du signal en chaque pixel de chaque coupe acquise constitue un échantillonnage de la courbe de premier passage. La surface sous la courbe de premier passage est proportionnelle au volume sanguin cérébral régional (VSCr). Plusieurs paramètres peuvent être calculés à partir de cette courbe (cf. Figure 9)²² :

- T0 : temps correspondant à l'arrivée du bolus au niveau de la région d'intérêt définie (début de la courbe)
- Tc (ou TP) : temps mis pour atteindre le point le plus bas de la courbe c'est-à-dire au maximum de la variation de contraste (time to peak)
- VSC : index de volume sanguin cérébral régional, calculé d'après la surface sous la courbe
- TTM : temps de transit moyen (mean transit time)
- DSC : index de débit sanguin cérébral calculé à partir du rapport entre le volume sanguin cérébral et le TTM

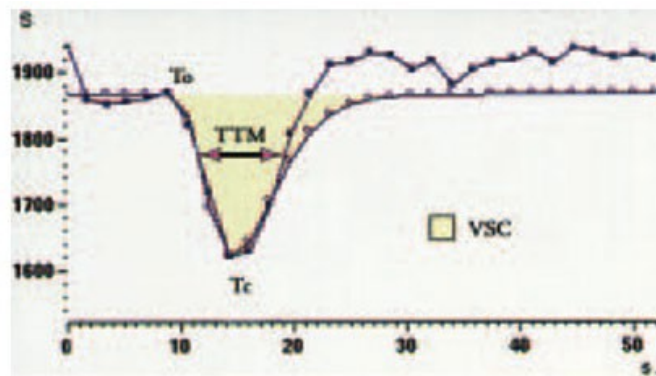


Figure 9. Courbe de premier passage

Pour une région d'intérêt définie, la courbe de premier passage représente la variation de l'intensité du signal IRM moyen mesurée en fonction du temps. À partir des points expérimentaux, nous pouvons, par un ajustement, modéliser cette courbe en déterminant les paramètres T_0 , T_c , VSC, TTM. Celui qui nous intéresse pour caractériser l'angiogenèse tumorale est le VSC qui est apprécié à partir de la surface « sous » la courbe du 1er passage (d'après JF Le Bas et al., 2006).

Le paramètre qui va nous intéresser pour étudier la néovascularisation tumorale est le volume sanguin cérébral, qui est une mesure relative dont l'interprétation se fait par comparaison d'une région d'intérêt (ROI) par rapport à une autre.

Cette méthode permet donc de mesurer le volume sanguin cérébral tumoral relatif (rCBV) correspondant au ratio entre le volume sanguin maximal mesuré au sein de la tumeur et le volume sanguin mesuré au sein de la substance blanche controlatérale apparemment saine ($VSC_{\text{tumeur}}/VSC_{\text{substance blanche normale}}$).

Cependant, le volume sanguin cérébral relatif est souvent sous-estimé en raison de la perméabilité accrue des vaisseaux tumoraux responsable d'une extravasation de produit de contraste au sein de l'espace interstitiel, pouvant être à l'origine d'une sous-estimation du grade histologique.

L'estimation du rCBV nécessite donc une correction pour s'affranchir de ce risque de sous-estimation lié à l'extravasation en utilisant des cartes paramétriques de perfusion corrigées permettant le calcul du volume sanguin cérébral relatif corrigé (rCCBV) dont la valeur est significativement corrélée au grade histologique ¹².

En dessous du seuil de 1.5, il est possible d'exclure un gliome malin alors qu'un ratio supérieur à 1.75 est en faveur d'un gliome haut grade¹¹. Cependant, certains oligodendrogliomes de bas grade possèdent des rCBV élevés, et peuvent ainsi être confondus avec des lésions gliales de

haut grade. Cette hyperperfusion est probablement liée à la vascularisation particulière des oligodendrogliomes sous forme d'un réseau dense de capillaires branchés (aspect en « bréchets de poulet » en anatomopathologie) et peut être aussi en partie expliquée par leur localisation souvent corticale²³⁻²⁵.

C. Échographie ultrarapide et Doppler ultrasensible

L'échographie peropératoire (ioUS) est de plus en plus utilisée dans la pratique neurochirurgicale actuelle. Cela s'explique principalement par son faible coût, sa facilité d'utilisation, son approche multimodale en temps réel et par son excellente résolution spatio-temporelle.

Les techniques d'échographie avancées telles que le Doppler ultrasensible, l'élastographie ou l'échographie de contraste sont des outils à fort potentiel, permettant une approche multiparamétrique avec une identification et une caractérisation fonctionnelle plus précise de la lésion. L'utilisation de ces différents outils offre de nouvelles perspectives pour guider de manière sûre et efficace le geste d'exérèse du chirurgien en neuro-oncologie.

La détection de la microvascularisation des tumeurs gliales par échographie Doppler présente deux difficultés principales :

- Les néovaisseaux créés au cours de la néoangiogenèse sont de petites tailles et les globules rouges diffusant les ultrasons sont peu nombreux, le signal Doppler est donc de très faible amplitude.
- La lenteur du flux sanguin au sein de la tumeur génère un signal Doppler dans une bande de fréquence identique à la bande de fréquence du bruit de fond tissulaire.

Le développement de l'échographie ultrarapide²⁶ par ondes planes rend possible l'acquisition d'images échographiques à très haute cadence avec acquisition simultanée de l'ensemble des données ultrasonores sur un plan de coupe échographique, permettant d'obtenir jusqu'à 20 000 images/s (au lieu d'environ 50 images /s avec le système conventionnel) (cf. Figure 10)²⁷.

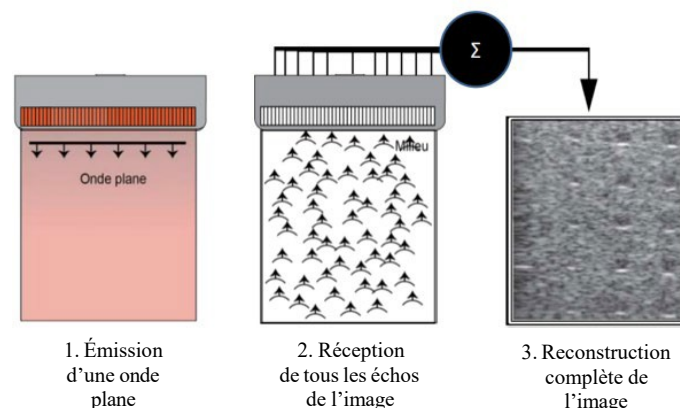
En Doppler conventionnel, une onde focalisée permet d'obtenir une seule ligne de l'image. Pour une sonde qui comporte 192 éléments, comme dans notre étude, il faut donc générer 192

ondes pour obtenir une image (cf. Figure 11)²⁷. Avec la technique des ondes planes, une seule génération d'ondes nous suffit pour obtenir l'image, la cadence d'image est ainsi multipliée par 192. Cependant l'absence de focalisation en émission réduit le contraste et la résolution d'image comparativement à l'imagerie ultrasonore conventionnelle.

Pour améliorer la qualité d'image, nous utilisons une technique appelée coherent compounding. Cette technique consiste à émettre plusieurs ondes planes angulées par rapport à l'alignement des transducteurs. Nous créons alors une focalisation synthétique en émission. Le coherent compounding permet d'ajuster la balance entre la cadence d'imagerie et la bonne qualité d'image. La continuité spatio-temporelle des données, alliée à la haute cadence d'imagerie obtenue, permettent un gain important de sensibilité, jusqu'à 40 fois plus sensible que le Doppler conventionnel (cf. Figures 12 et 13)^{27,28}.

Par ailleurs, ces caractéristiques ont aussi permis d'élaborer une nouvelle méthode de filtrage des flux sanguins : la technique de décomposition en valeurs singulières (SVD)²⁹. La SVD, en utilisant la cohérence spatio-temporelle des globules rouges, permet de détecter des flux sanguins lents bien qu'ils génèrent un signal Doppler dans une bande de fréquence identique au bruit de fond tissulaire.

Le filtrage des données acquises réalisé au laboratoire Ibrain, basé sur la SVD, permet donc de visualiser la microvascularisation tumorale des gliomes et de mesurer très finement le flux sanguin.



→ Obtention de 1000 à 20 000 images par seconde

Figure 10. Principe de l'échographie ultrarapide

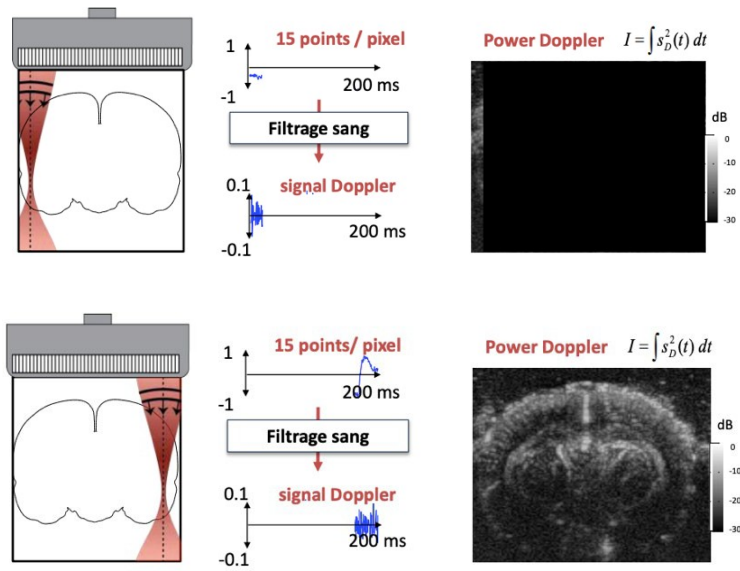


Figure 11. Doppler conventionnel

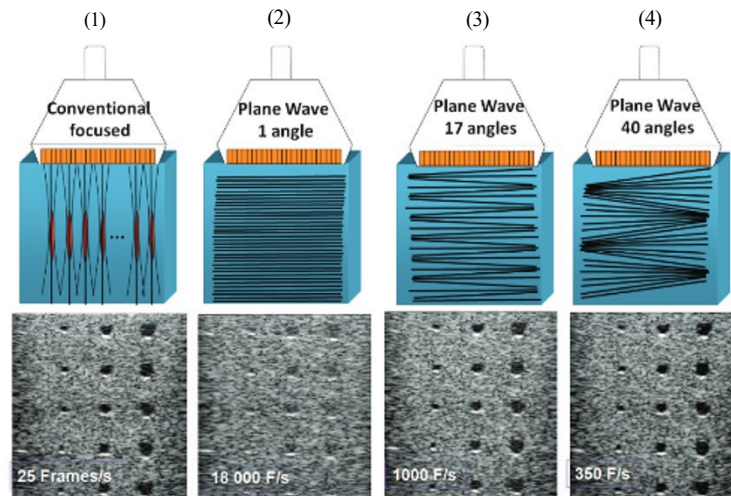


Figure 12. Coherent compounding

Imagerie sur 4 cm de profondeur, (1) ultrasons conventionnels, (2) ultrason avec ondes planes, (3) et (4) ondes planes avec coherent compounding

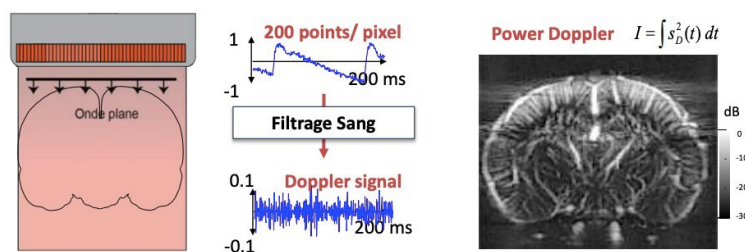


Figure 13. Doppler ultrasensible

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Design et patients de l'étude

23 patients avec diagnostic probable de tumeurs gliales sur l'imagerie et indication à un traitement chirurgical ont été prospectivement inclus dans l'étude de mai 2019 à juin 2021. Cette étude interventionnelle, prospective et monocentrique fait partie de l'essai clinique ELASTOGLI en cours au CHU de Tours. L'étude a été enregistrée sur clinical trial.gov (ntC03970499) et a été approuvée par le comité d'éthique (CPP IDF1-2018-ND42-cat.2).

Ils ont tous bénéficié d'une IRM préopératoire selon un protocole standardisé et d'acquisition de données Doppler US par ondes planes en peropératoire. Le diagnostic histologique précis était confirmé lors de l'analyse anatomopathologique après chirurgie.

La classification tumorale a été faite selon la classification OMS 2016, faisant référence lors de la réalisation de l'étude. Les données des patients de l'étude sont rapportées dans le tableau 1. Cinq patients ont été exclus, deux en raison d'autres diagnostics (absence de tumeur et métastase de Meckel), deux en raison de l'absence de séquence de perfusion exploitable sur l'IRM préopératoire et un en raison de l'utilisation d'une méthode différente pour les mesures de la perfusion en échographie.

Les critères d'inclusions étaient les suivants :

- Patients devant être opérés d'une tumeur cérébrale gliale (indication posée de manière collégiale en RCP de neuro-oncologie)
- Age > 18 ans
- Consentement libre, éclairé et écrit des patients
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Majeurs sous tutelle ou curatelle
- Femme enceinte ou en période d'allaitement ou en capacité de procréer sans méthode contraceptive efficace
- Personne en période d'exclusion d'une autre recherche impliquant la personne humaine

Tableau 1. Caractéristiques démographiques des patients de l'étude et leur diagnostic histo-moléculaire (données anatomopathologiques détaillées en annexe 1).

Patient	Sexe	Âge	Diagnostic histo-moléculaire selon la classification OMS 2016	Localisation
1	H	50 ans	Astrocytome anaplasique, IDH muté, non co délété 1p19q, grade 3	Temporale gauche
2	H	42 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Pariétale droite
3	H	75 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Temporale gauche
4	H	72 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Frontale droite
5	H	28 ans	Oligodendrogliome, IDH 1 muté, co délété 1p19q, grade 2	Fronto-insulaire gauche
6	H	43 ans	Oligodendrogliome anaplasique, IDH 1 muté, co délété 1p19q, grade 3	Frontale droite
7	H	26 ans	Astrocytome anaplasique, IDH 1 muté, non co délété 1p19q, grade 3	Frontale droite
8	H	60 ans	Oligodendrogliome, IDH 1 muté, co délété 1p19q, grade 2	Frontale droite
9	H	34 ans	Gangliogliome ou DNET, absence de lésion de haut grade (antécédent de gangliogliome temporal gauche opéré dans l'enfance)	Temporale gauche
10	H	34 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Temporo-insulaire droite
11	F	67 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Temporo-insulaire droite
12	F	51 ans	Oligodendrogliome, IDH 1 muté, co délété 1p19q, grade 2	Fronto-insulaire gauche
13	F	67 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Temporale gauche
14	F	25 ans	Astrocytome anaplasique, IDH 1 muté, non co délété 1p19q, grade 3	Temporale droite
15	F	48 ans	Glioblastome, IDH non muté, grade 4	Hippocampique gauche
16	H	30 ans	Astrocytome diffus, IDH 1 muté, non co délété 1p19q, grade 2	Temporo-insulaire gauche
17	H	71 ans	Glioblastome IDH non muté, grade 4	Temporale droite
18	H	65 ans	Glioblastome IDH non muté, grade 4	Temporale droite

B. Modalités d'acquisition des images échographiques en peropératoire

L'échographe utilisé au cours de notre étude était le Supersonic Imagine Aixplorer® (de la société Française Supersonic Imagine). Nous avons utilisé une sonde SuperLinear™ SL10-2, constituée de 192 éléments piézo-électriques alignés avec une fréquence centrale d'émission de 5.6 MHz, permettant l'acquisition d'images échographiques mode B et de données Doppler ultrasensible. Les séquences ultrarapides, décrites ci-après, ont été développées au laboratoire Ibrain en utilisant le logiciel sonicLab. La séquence était composée de trois ondes planes inclinées (-5° , 0° , $+5^\circ$) émises à une cadence de 3 kHz pendant 1 seconde de sorte que la fréquence d'image était de 1 kHz. La résolution des pixels était de $137\text{ }\mu\text{m}$ dans la dimension axiale et de $200\text{ }\mu\text{m}$ dans la dimension latérale. La largeur des images acquises était de 3,84 cm et la profondeur entre 3,5 cm et 5 cm.

Il a été réalisé des acquisitions en mode Doppler ultrasensible sous forme de clips vidéo de 1000 images / seconde afin d'obtenir une image moyenne représentative de la séquence.

C. Traitement des données échographiques

Le traitement des données Doppler a été fait à l'aide du logiciel Matlab afin de quantifier le Fractionnal Moving Blood Volume (FMBV), obtenu en plusieurs étapes :

- Filtrage automatique du signal pour ne conserver que du sang
- Soustraction du bruit
- Quantification du FMBV : pour chaque région d'intérêt (ROI), nous calculons le FMBV moyen correspondant au pourcentage du volume occupé par du sang au sein de cette ROI

Pour chaque patient, il a été acquis plusieurs coupes échographiques dans différents plans en peropératoire. Parmi les coupes acquises, nous avons défini pour chaque patient une coupe échographique de référence utilisée pour l'étude des corrélations des mesures de perfusion ultrasonore et IRM.

La segmentation des coupes échographiques a été réalisée à l'aide des séquences morphologiques de l'IRM préopératoire correspondante afin de mieux identifier les structures

anatomiques (telles que les sillons, les zones kystiques/nécrotiques, plexus choroïdes, ventricules etc.).

Nous avons utilisé la séquence 3D T1 après injection d'un chélate de gadolinium pour recalibrer les images IRM dans le plan de coupe échographique de référence (plans axial oblique ou coronal oblique), afin d'obtenir la meilleure corrélation entre les images IRM et échographiques chez un même patient.

Chaque coupe échographique de référence a été segmentée en deux zones distinctes par des ROI :

- ROI délimitant la zone tumorale correspondant à la tumeur macroscopiquement visible
- ROI délimitant la zone péri-tumorale à environ 5 mm autour de la zone tumorale

Pour chaque patient, nous avons calculé :

- FMBV moyen tumoral : % de volume occupé par du sang au sein de la ROI tumorale définie sur la coupe échographique de référence
- FMBV moyen péri-tumoral : % de volume occupé par du sang au sein de la ROI péri-tumorale définie sur la coupe échographique de référence
- FMBV moyen multiplan tumoral: moyenne des FMBV moyens tumoraux calculés sur l'ensemble des coupes échographiques réalisées chez un même patient

D. Protocole de l'IRM préopératoire

Les examens ont été réalisés sur une IRM 3T (Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Allemagne).

Le protocole IRM de l'étude pour le bilan préopératoire des tumeurs cérébrales était standardisé avec notamment la réalisation des séquences suivantes :

- **Séquences 3D T1 SPACE** : acquisition sagittale, FOV= 250 x 250 mm, taille voxel =0,8 x 0,8 x 0,6 mm, TE=8,4 ms, TR=700 ms, épaisseur de coupe 0,6 mm
- **Séquence de diffusion**: acquisition axiale, FOV 256 x 256 mm, taille voxel 2,0 x 2,0 x 2,0 mm, TE=110 ms, TR=11800 ms, épaisseur de coupe 2 mm. B0 MAP : acquisition axiale, FOV 256 x 256 mm, 40 coupes, taille voxel 4,0 x 4,0 x 4,0 mm, TE=5,39 ms, TR= 920 ms, épaisseur de coupe 4 mm

- **Séquence de perfusion** : acquisition axiale, FOV= 258 x 258 mm, 34 coupes, taille voxel 2,0 x 2,0 x 4,0 mm, TE=29 ms, TR=3020 ms, épaisseur de coupe 4 mm. Injection de Gadobutrol (Gadovist □), 0,05 ml/kg) avec un débit de 5cc/s
- **Séquence T2 FLAIR après injection de gadolinium** : acquisition axiale, FOV 240 x 195 mm, 34 coupes, taille voxel 0,4 x 0,4 x 4 mm, TE=133 ms, TR=9000 ms, épaisseur de coupe 4 mm
- **Séquences 3D T1 SPACE après injection de gadolinium** : acquisition sagittale, FOV=250 x 250 mm, taille voxel =0,8 x 0,8 x 0,6 mm, TE=8,4 ms, TR=700 ms, épaisseur de coupe 0,6 mm

E. Traitement des données IRM

Nous avons utilisé le logiciel Syngo.Via (version VB60A, Siemens Healthineers) pour réaliser le post traitement des séquences de perfusion des IRM préopératoires.

Les mesures de perfusion IRM ont été réalisées initialement dans le plan de coupe échographique de référence avec calcul des rCCBV (volume sanguin corrigé) moyens en zones tumorale (ratio VSC moyen tumeur / VSC moyen SB controlatérale apparemment saine) et péri-tumorale (ratio VSC moyen zone péri-tumorale / VSC moyen substance blanche controlatérale apparemment saine).

Pour obtenir ces mesures dans le plan de coupe échographique, nous avons d'abord synchronisé les séquences 3D T1 injectées avec les séquences de perfusion puis nous avons utilisé l'outil 3D pour recaler les séquences IRM dans le plan de coupe échographique de référence.

Ensuite, nous avons défini trois régions d'intérêt (ROI) :

- ROI tumorale placée dans la tumeur selon la segmentation tumorale réalisée sur la coupe échographique
- ROI péri-tumorale placée autour de la tumeur selon la segmentation péri-tumorale réalisée sur la coupe échographique
- ROI dans la substance blanche controlatérale apparemment saine placée dans le plan axial (à hauteur des ROI précédemment placées dans le plan de coupe échographique)

Enfin, nous avons réalisé les mesures de perfusion sur l'IRM préopératoire selon la méthode habituelle avec calcul des rCCBVmax (ratio VSC maximal tumeur / VSC SB controlatérale apparemment saine) dans le plan de coupe axial strict :

- ROI placée dans la zone tumorale apparaissant la plus vascularisée en synchronisant la séquence de perfusion avec la séquence 3D T1 injectée
- ROI dans la substance blanche controlatérale apparemment saine, placée à hauteur de la ROI précédente

F. Diagnostic histo-moléculaire

Pour tous les patients, le compte-rendu anatomopathologique était obtenu à partir du dossier patient partagé avec reprise du diagnostic final histo-moléculaire et des caractéristiques histologiques avec notamment la présence ou non d'une prolifération endothélio-capillaire (annexe 1).

L'épaisseur des coupes histologiques était de l'ordre de 5-6 microns.

G. Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 4.1.0). Deux paramètres de perfusion ont été mesurés : le rCCBV (mesure de la perfusion par IRM) et le FMBV (mesure de la perfusion par Doppler ultrasensible). Ces mesures ont été réalisées selon différentes méthodes (rCCBV moyen ou max, FMBV moyen ou FMBV moyen multiplan) et dans différentes régions (zones tumorale ou péri-tumorale).

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne avec leur écart type.

Un risque alpha de 5 % a été utilisé. Ainsi, tous les résultats avec une p-value < 0,05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.

Les corrélations entre les paramètres IRM et Doppler ultrasensible ont été évaluées à l'aide de coefficients de corrélation, ainsi que de leur intervalle de confiance à 95%. La p-value du test de corrélation a également été calculée.

Nous avons étudié les corrélations entre rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zones tumorale et péri-tumorale dans le plan de coupe échographique de référence ainsi que le rCCBV max (mesuré dans le plan de coupe habituel) et le FMBV moyen multiplan en zone tumorale.

IV. RÉSULTATS

A. Présentation générale des résultats de l'étude

Parmi les 18 patients inclus dans l'étude, 13 étaient porteurs d'une tumeur gliale de haut grade (grades OMS 3 ou 4) et 5 porteurs d'une tumeur gliale de bas grade (grade OMS 2) (cf. Tableau 1).

Les valeurs des rCCBV moyens et FMBV moyens mesurés en zones tumorale et péri-tumorale, des rCCBV max et des FMBV moyens multiplans mesurés en zone tumorale sont rapportées pour chaque patient dans le tableau 2 (tableau détaillé de l'ensemble des mesures faites en IRM pour le calcul des rCCBV moyens et max en annexe 2).

Le figure 14 représente l'étude des corrélations entre le rCCBV moyen tumoral mesuré en perfusion IRM et le FMBV moyen tumoral mesuré en perfusion US dans le plan de coupe échographique de référence. Ces 2 paramètres sont significativement et fortement corrélés (coefficient de corrélation : $r = 0.804$ [0.539 ; 0.924] ; $p < 0.001$).

La figure 15 représente l'étude des corrélations entre le rCCBV moyen péri-tumoral mesuré en perfusion IRM et le FMBV moyen péri-tumoral mesuré en perfusion US dans le plan de coupe échographique de référence. Ces 2 paramètres ne sont pas statistiquement corrélés, bien qu'une tendance soit notée (coefficient de corrélation : $r = 0.454$ [-0.034 ; 0.767] ; $p = 0.0671$).

La figure 16 représente l'étude des corrélations entre le rCCBV max tumoral mesuré en perfusion IRM selon la méthode habituelle (plan de coupe axial strict) et le FMBV moyen multiplan tumoral mesuré en perfusion US. Ces 2 paramètres sont significativement et modérément corrélés (coefficient de corrélation : $r = 0.618$ [0.212 ; 0.842] ; $p = 0.00627$).

Tableau 2. Valeurs des résultats obtenus pour chaque patient en zone tumorale (rCCBV moyen, FMBV moyen, rCCBV max, FMBV moyen multiplan) et en zone péri tumorale (rCCBV moyen et FMBV moyen)

	Perfusion IRM préopératoire			Perfusion US en peropératoire		
	Selon la méthode habituelle	Dans le plan de coupe échographique de référence		Dans le plan de coupe échographique de référence		Perfusion US multiplan
Patients	rCCBV max tumoral	rCCBV moyen tumoral	rCCBV moyen péri tumoral	FMBV moyen tumoral (%)	FMBV moyen péri tumoral (%)	FMBV moyen multiplan tumoral (%)
1	0,9	0,8	1,3	3,3	6,4	3,2
2	15,9	5,9	1,2	7,4	0,9	6,6
3	4,9	2,2	0,8	4,1	1,5	4,3
4	22,4	8,1	3,6	5,7	1,9	6,1
5	0,8	1,1	0,9	1,7	1	1,8
6	3,6	2,5	1,5	4,1	2,8	2,2
7	8	5,2	NA (zone tumorale occupant toute la coupe)	4,5	NA (zone tumorale occupant toute la coupe)	4,1
8	1,8	2,1	2,2	3,4	3,4	1,8
9	4,1	1,9	1,7	3,8	0,9	3,1
10	12,1	5,2	1	6,4	0,4	5,2
11	3,3	1,3	1,1	0,9	0,9	4,3
12	1,5	0,95	0,95	3,1	1,7	2,8
13	7,5	2	1,1	1,3	1,4	1,9
14	2,8	1,7	1,5	2,8	1,5	3
15	5,5	1,2	0,5	1,5	0,3	2
16	1,2	1,3	1,5	1,7	1,3	1,6
17	26,5	3,6	1,9	3	2,1	3,2
18	14,1	2,8	1,4	3,8	0,5	5,4

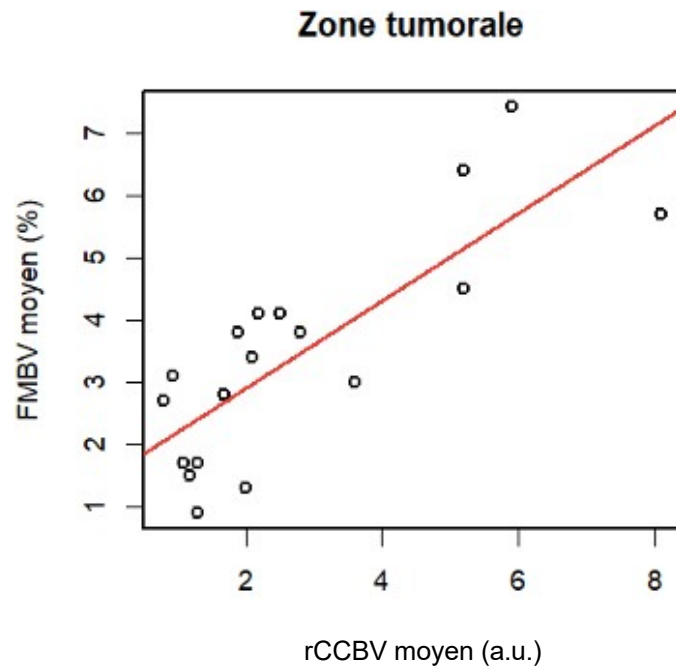


Figure 14.Corrélation entre rCCBV moyen et FMBV moyen en zone tumorale ($r = 0.804$ [0.539 ; 0.924] ; $p < 0.001$)

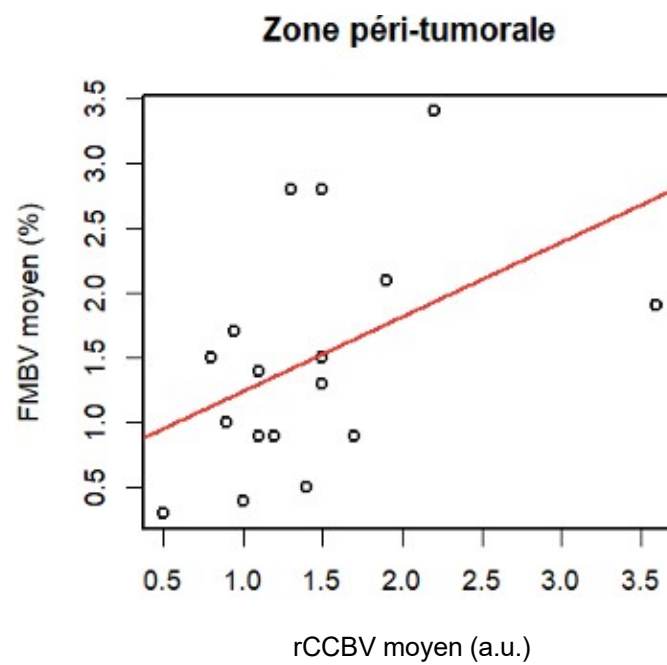


Figure 15.Corrélation entre rCCBV moyen et FMBV moyen en zone péri-tumorale ($r = 0.454$ [-0.034 ; 0.767] ; $p = 0.0671$)

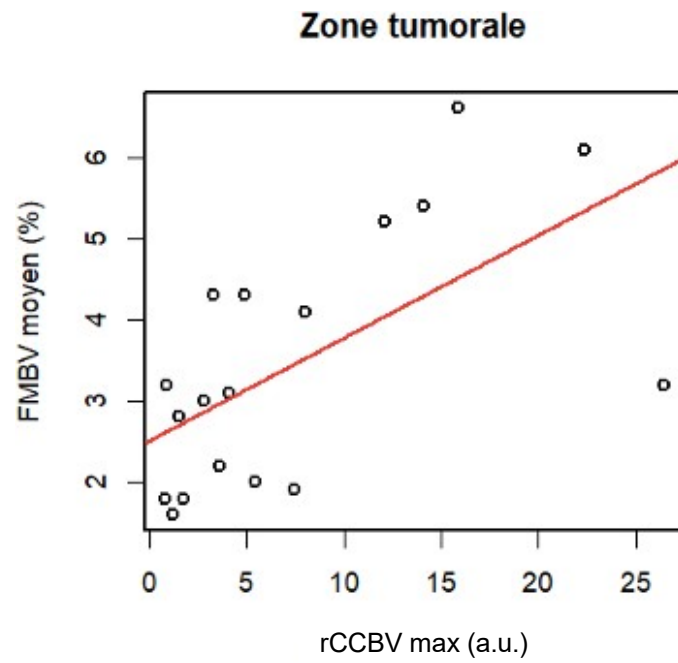


Figure 16. Corrélation entre $rCCBV$ max et FMBV moyen multiplan en zone tumorale ($r = 0.618$ [0.212 ; 0.842]
; $p = 0.00627$)

B. Quelques cas illustratifs

1. *Exemples de tumeurs gliales de haut grade*

c. Patient 1

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 17)

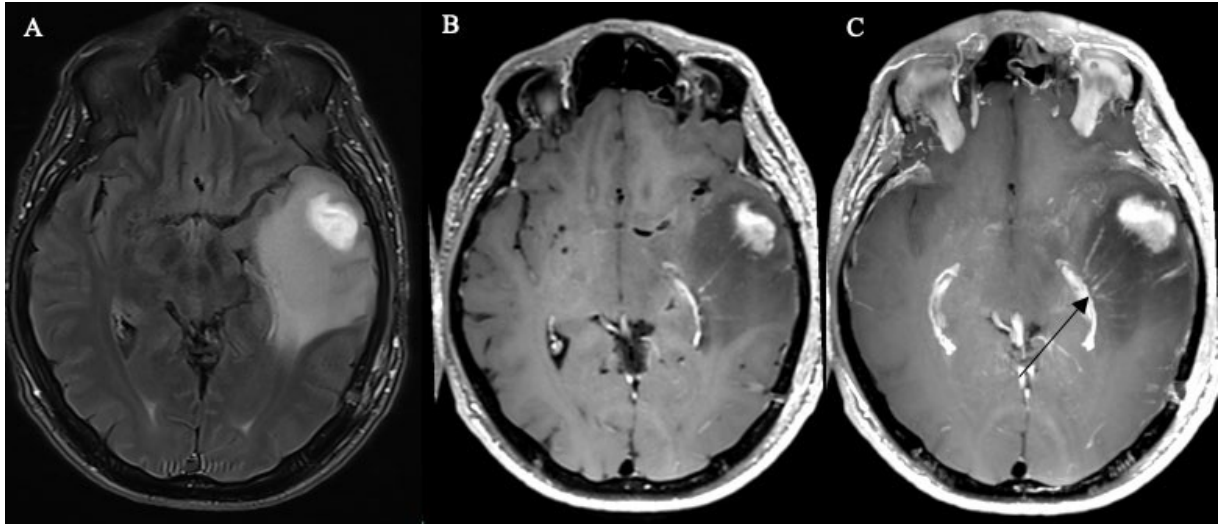


Figure 17. IRM du patient 1 : astrocytome anaplasique temporal gauche grade OMS 3

A. Séquence FLAIR après injection de gadolinium et B. Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : large plage temporale gauche en hypersignal FLAIR, plus marqué en région temporale antérieure siège d'une prise de contraste en flaque. C. Séquence 3D T1 IV+ en coupes épaisses (MIP) : Il s'y associe des prises de contrastes linéaires correspondant à une prise de contraste des espaces périvasculaires de Virchow Robin (EVR) (flèche)

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 18 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 3 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM n'étaient pas en faveur d'une néoangiogénèse tumorale (rCCBV moyen et max tumoraux $< 1,5$). La prise de contraste en flaque visualisée sur la séquence 3D T1 injectée était en rapport avec une rupture de la BHE (cf. Figure 17).

L'image Doppler US détectait de fins échos linéaires au sein de la lésion notamment à sa partie profonde, compatibles avec une fine microvascularisation tumorale.

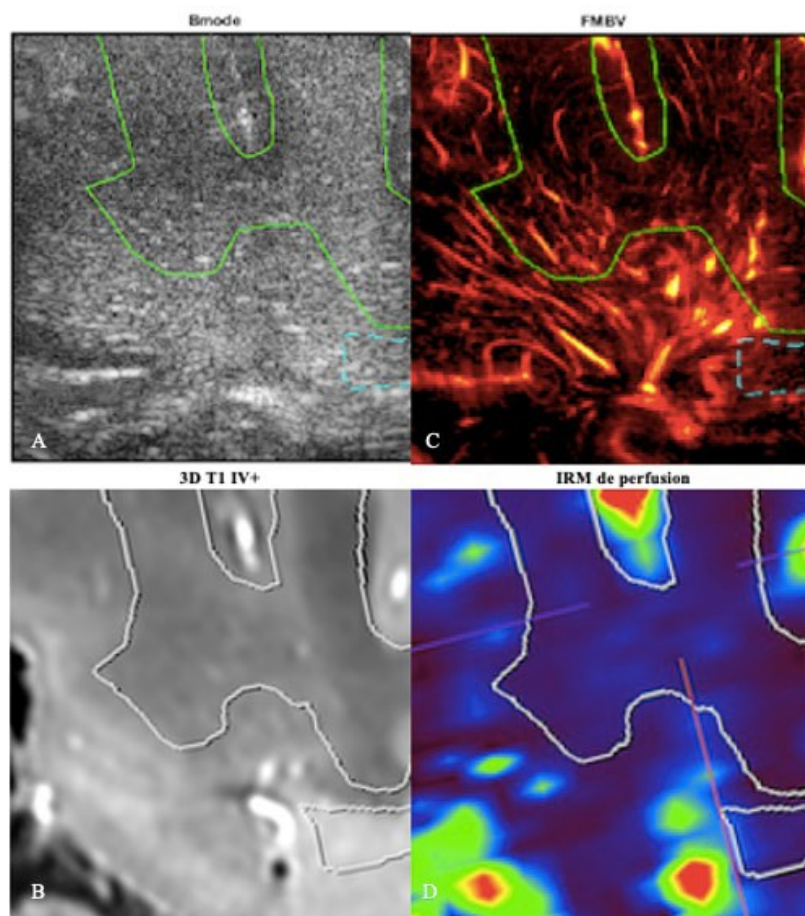


Figure 18. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 1

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péri-tumorale

A. Échographie mode B : échostructure discrètement hyperéchogène homogène de la lésion par rapport au parenchyme cérébral adjacent dont les limites sont difficilement individualisées.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : hyposignal T1 global de la lésion sans prise de contraste après injection.

C. Doppler ultrasensible : signal Doppler à la partie profonde de la lésion fait de structures linéaires branchées compatibles avec des structures vasculaires, sans franche disposition anarchique.

D. Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique : pas de microvascularisation pathologique visible.

Images Doppler ultrasensible en **C.** et IRM de perfusion en **D.** non concordantes en profondeur de la lésion.

Tableau 3. Résultats obtenus pour le patient 1

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	0,8	2,7	0,9	3,2
Zone péri-tumorale	1,3	2,8		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral infiltré par une prolifération tumorale gliale de densité cellulaire modérée faite d'éléments majoritairement de type astrocytaire associée à quelques atypies cytonucléaires. L'activité mitotique a été évaluée jusqu'à 2 mitoses pour 10 champs contigus au fort grossissement avec un index de prolifération (Ki 67) à 10-20%.

Les vaisseaux étaient fins, sans prolifération endothélio-capillaire (cf. Figure 19A).

Il existait un infiltrat lymphocytaire périvasculaire abondant par endroit (cf. Figure 19B). Cette description semble être corrélée aux prises de contraste des EVR visibles en IRM.

Il n'y avait pas de territoire de nécrose.

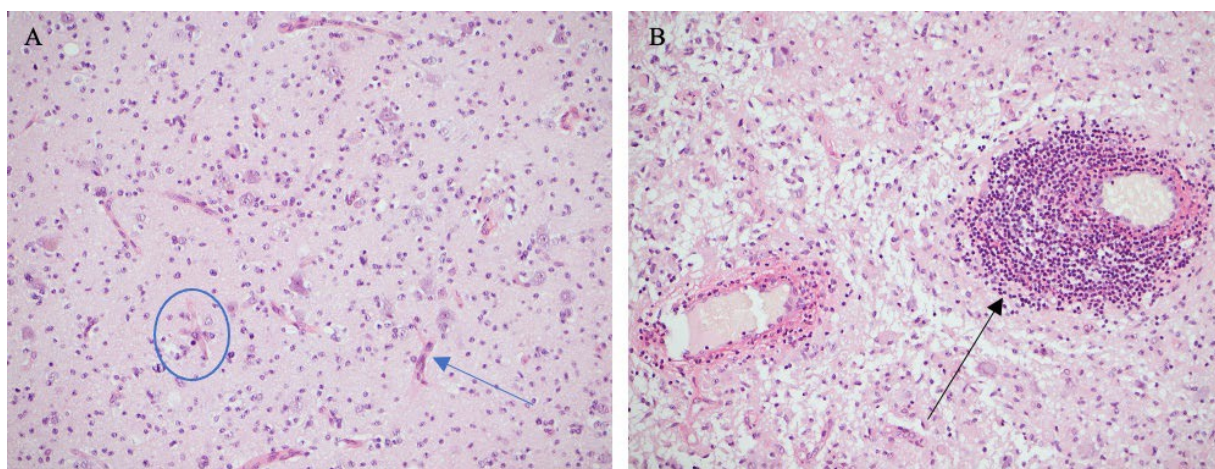


Figure 19. Coupes anatomopathologiques du patient 1 (coloration HES, grossissement x 10)

A. Accentuation de la densité vasculaire avec nombreux vaisseaux fins et branchés par endroit (cercle) associée à une hyperplasie endothéliale (turgescence des cellules endothéliales avec aspect globuleux du noyau, flèche bleue)

B. Infiltrat lymphocytaire périvasculaire abondant autour d'un vaisseau dilaté (flèche noire)

d. Patient 3

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 20)

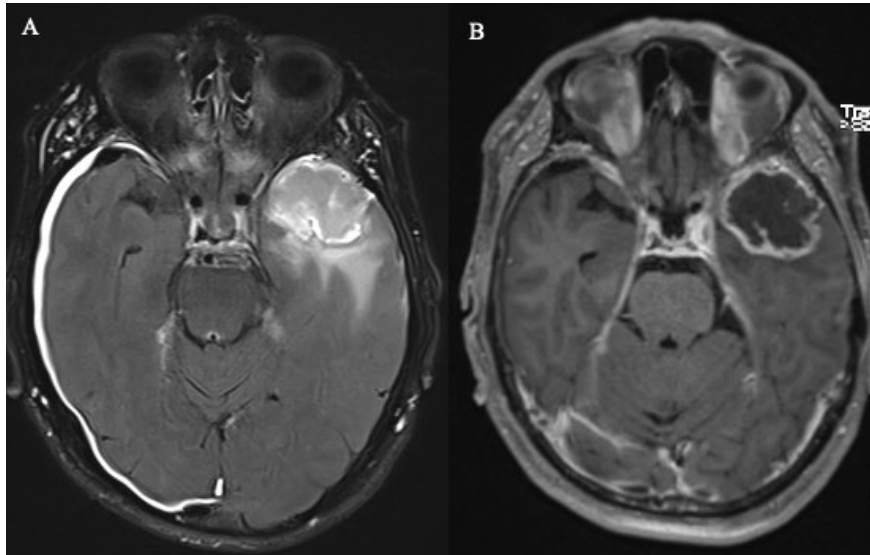


Figure 20. IRM du patient 3 : glioblastome temporal gauche grade OMS 4

A. Séquence FLAIR après injection de gadolinium et **B.** Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : Lésion temporo-polaire gauche se présentant sous la forme d'une prise de contraste annulaire irrégulière avec nécrose centrale associée à un hypersignal FLAIR périlésionnel. Hématome sous dural controlatéral.

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 21 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 4 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM étaient en faveur d'une néoangiogenèse tumorale (rCCBV moyen et max tumoraux $> 1,75$) et étaient concordantes avec l'image Doppler US et les valeurs de perfusion obtenues en échographie (microvascularisation pathologique visible sur l'image Doppler US notamment à la partie profonde de la lésion, en concordance avec la séquence IRM de perfusion).

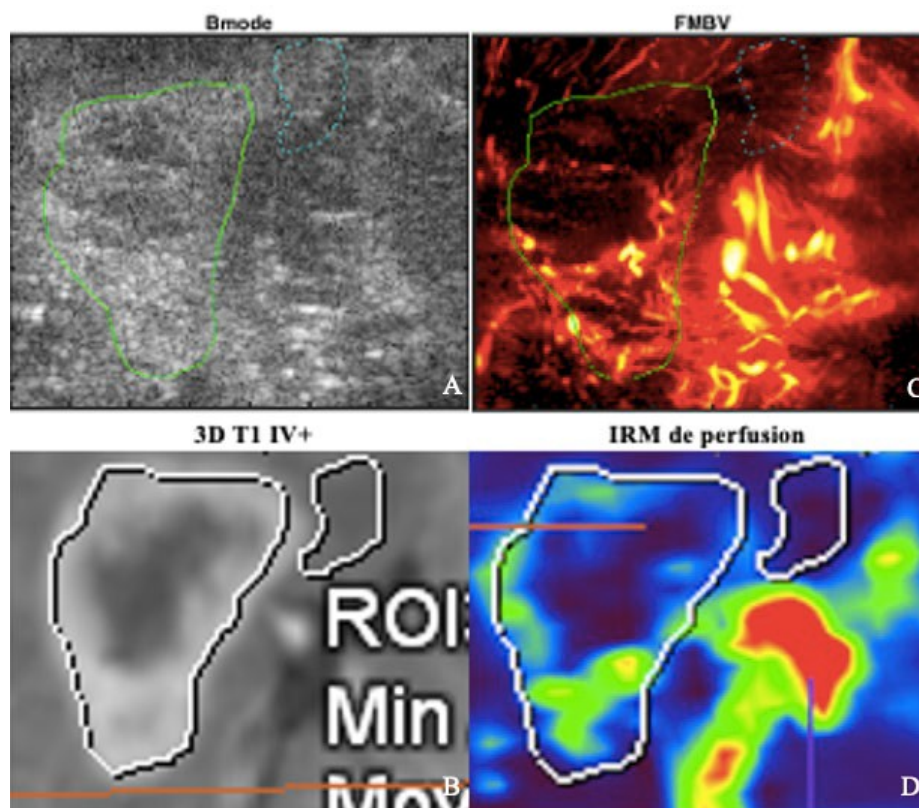


Figure 21. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 3

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péri tumorale

A. Échographie mode B : échostructure hétérogène de la tumeur avec une périphérie lésionnelle plutôt hyperéchogène et un centre hypoéchogène en rapport avec une zone de nécrose, associés à des contours flous mal définis.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : prise de contraste hétérogène à prédominance périphérique de la tumeur avec centre non réhaussé nécrotique, en correspondance avec l'image échographique mode B.

C. Doppler ultrasensible et **D.** Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique : nous retrouvons une concordance avec la présence d'une néovascularisation (néovaisseaux tortueux disposés de manière anarchique sur l'image Doppler) au sein de la portion tissulaire (réhaussée à l'IRM et hyperéchogène à l'échographie). Il s'y associe un centre hypovascularisé correspondant à une zone de nécrose concordante en échographie et en IRM.

Tableau 4. Résultats obtenus pour le patient 3

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	2,2	4,1	4,9	4,3
Zone péritumorale	0,8	1,5		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait une prolifération tumorale gliale de densité cellulaire modérée à élevée (cf. Figure 22A), centrée par de la nécrose (macronécrose).

L'activité mitotique a été évaluée à une vingtaine de mitoses pour 10 champs contigus au fort grossissement avec un index de prolifération (Ki 67) à 30%.

Il existait une nette hyperplasie vasculaire avec prolifération endothélio-capillaire (cf. Figure 22B). Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés en IRM et en Doppler US.

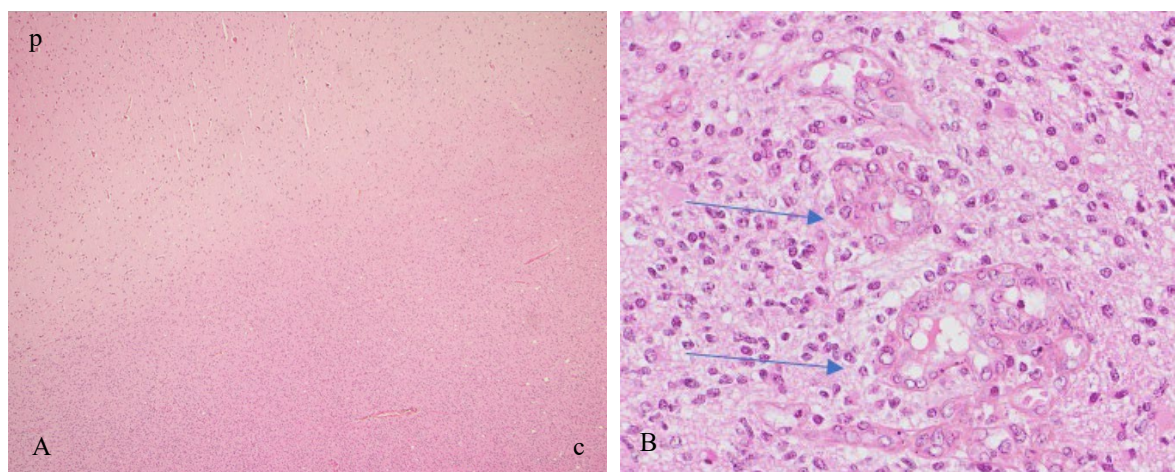


Figure 22. Coupes anatomopathologiques du patient 3

A. Infiltration cellulaire diffuse s'accroissant de la périphérie (p) vers le centre (c) de la tumeur (coloration HES, grossissement x 2)

B. Prolifération endothélio-capillaire avec vaisseaux glomérulés typiques du glioblastome (flèches bleues) (coloration HES, grossissement x 20)

e. Patient 14

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 23)

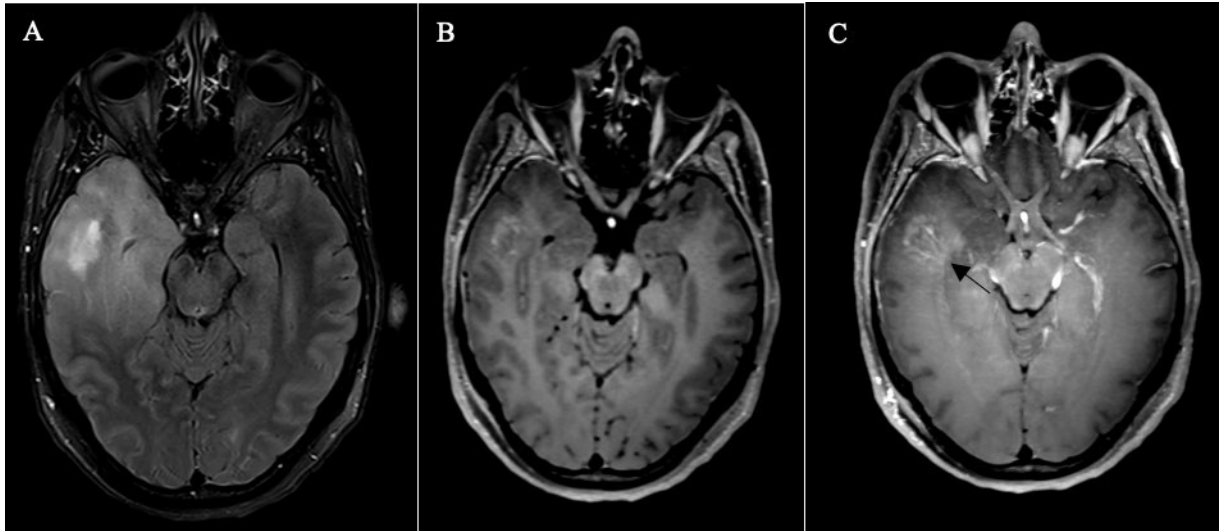


Figure 23. IRM du patient 14 : astrocytome anaplasique temporal droit grade OMS 3

A. Séquence FLAIR après injection de gadolinium et B. Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : large infiltration en hypersignal FLAIR temporale droite associée un hypersignal FLAIR intralésionnel plus marqué siège d'une prise de contraste hétérogène après injection.

C. Séquence 3D T1 après injection de gadolinium en coupes épaisses (MIP) : la flèche montre des prises de contrastes linéaires correspondant à des prises de contraste des espaces périvasculaires de Virchow-Robin.

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 24 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 5 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM faisaient suspecter une néoangiogenèse tumorale ($rCCBV$ moyen et max tumoraux $> 1,7$), celles-ci étaient concordantes avec les valeurs de perfusion obtenues en échographie. Sur l'image Doppler US, les vaisseaux apparaissaient morphologiquement fins et branchés, sans franche tortuosité ni disposition anarchique suspecte de néoangiogenèse tumorale.

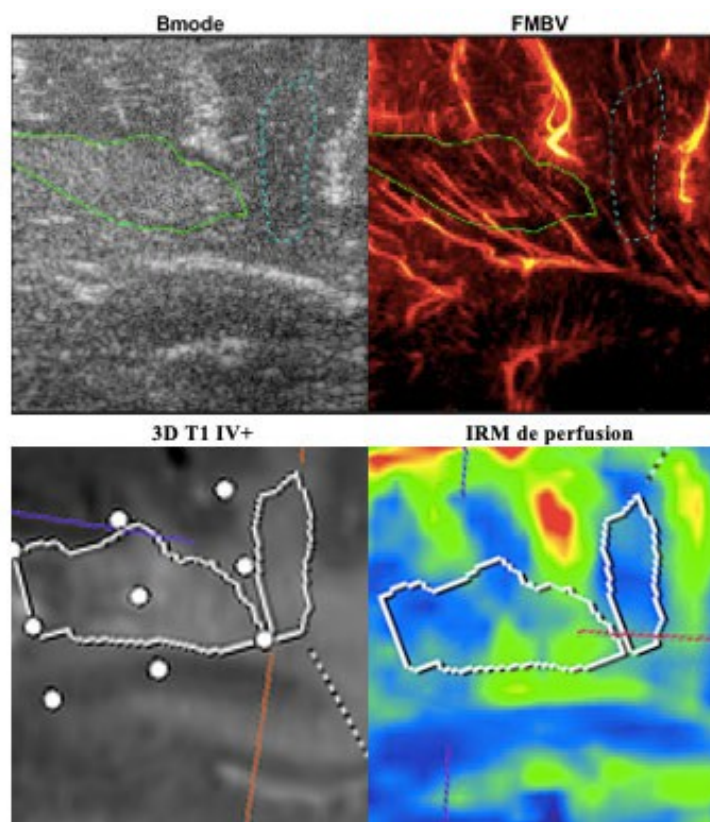


Figure 24. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 14

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péri-tumorale

A. Échographie mode B : échostructure globalement hyperéchogène homogène de la lésion, aux contours mal définis.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : prise de contraste hétérogène assez diffuse de la lésion.

C. Doppler ultrasensible : signal Doppler retrouvant des vaisseaux fins branchés, sans disposition anarchique.

D. Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique de référence : hypervascularisation à la partie profonde de la lésion.

Tableau 5. Résultats obtenus pour le patient 14

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	1,7	2,8	2,8	3
Zone péri-tumorale	1,5	1,5		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral de densité cellulaire modérée, infiltré par une prolifération tumorale gliale faite d'éléments de type astrocytaire associée à des atypies cytonucléaires. L'activité mitotique a été évaluée jusqu'à 7 mitoses pour 10 champs contigus au fort grossissement avec un index de prolifération (Ki 67) à 10-15 %.

Les vaisseaux étaient fins et branchés, sans prolifération endothéliale-capillaire.

Il existait un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire autour des vaisseaux les plus volumineux. Il est probable que cet infiltrat soit corrélé aux prises de contraste des EVR visibles sur l'IRM (comme pour le patient 1).

Il n'y avait pas de territoire de nécrose.

f. Patient 17

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 25)

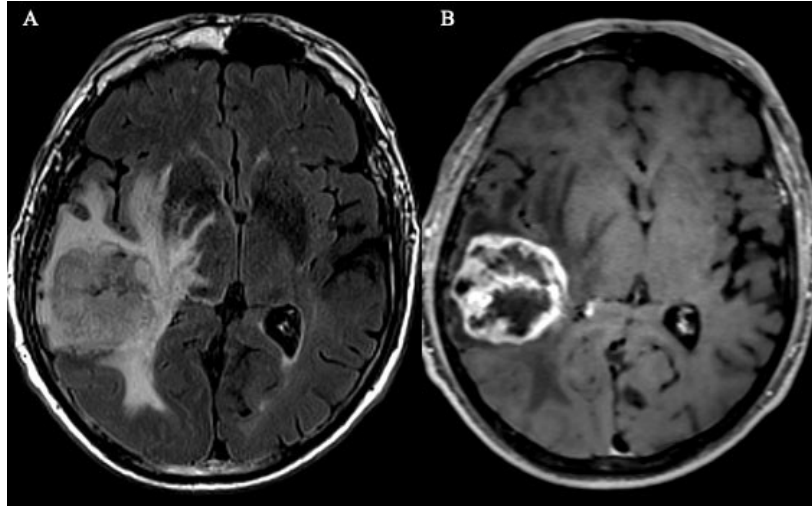


Figure 25. IRM du patient 17 : glioblastome temporal droit grade OMS 4

A. Séquence FLAIR et **B.** Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : lésion temporale droite hétérogène siège d'une prise de contraste irrégulière à prédominance périphérique avec zones de nécrose centrale non réhaussées. Large hypersignal FLAIR périlésionnel. Effet de masse modéré avec légère déviation des structures de la ligne médiane vers la gauche, collapsus partiel du ventricule latéral droit et des sillons corticaux adjacents

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 26 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 6 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM étaient en faveur d'une néoangiogénèse tumorale (rCCBV moyen et max tumoraux $> 1,75$) et étaient concordantes avec l'image Doppler US et les valeurs de perfusion obtenues en échographie.

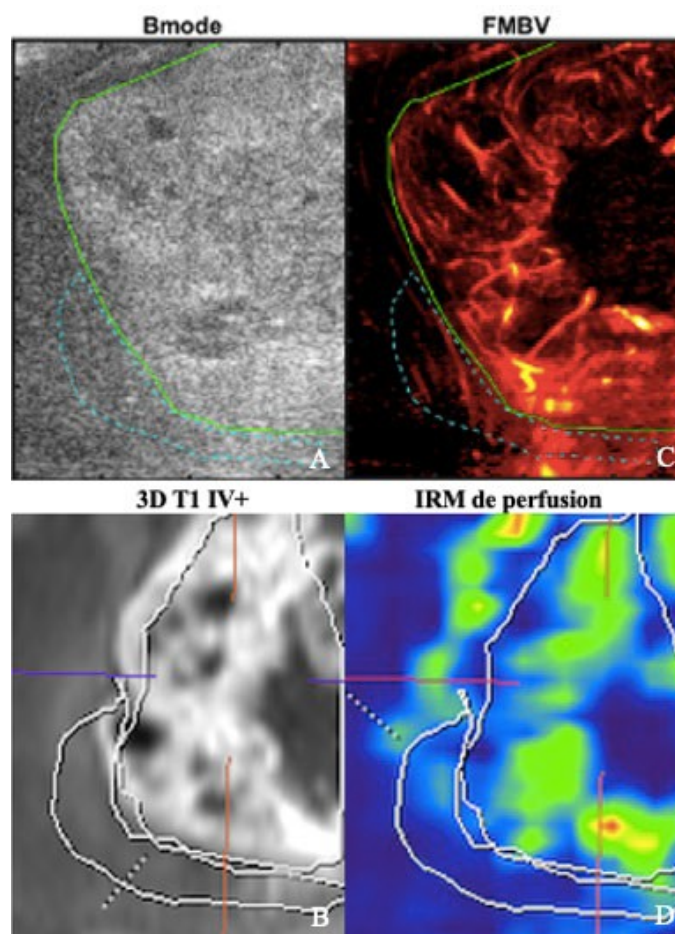


Figure 26. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 17

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péritumorale

A. Échographie mode B : échostructure hétérogène globalement hyperéchogène de la tumeur avec un centre apparaissant légèrement plus hypoéchogène, aux contours plutôt bien limités.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : prise de contraste intense très hétérogène de la tumeur avec présence de plusieurs zones intralésionnelles en hyposignal non ou peu réhaussées témoignant de remaniements nécrotiques, associée à des contours bien limités.

C. Doppler ultrasensible et **D.** Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique de référence retrouvant une microvascularisation de type néoangiogenèse tumorale prédominant en périphérie de la lésion avec des vaisseaux tortueux désorganisés bien visibles sur l'image Doppler en C. associée à un centre hypovascularisé nécrotique, concordant sur les images US et IRM.

Tableau 6. Résultats obtenus pour le patient 17

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	3,6	3	26,5	3,2
Zone péritumorale	1,9	2,1		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral infiltré par une prolifération tumorale gliale densément cellulaire, avec atypies nucléaires marquées. L'activité mitotique a été évaluée à une dizaine de mitoses pour 10 champs contigus au fort grossissement avec un index de prolifération (Ki 67) à 30-50%.

Il existait une importante hyperplasie microvasculaire avec des vaisseaux gloméruloïdes et contournés (cf. Figure 27).

Il s'y associait des territoires plus ou moins étendus de nécrose tumorale.

Il a été noté la présence de quelques infiltrats inflammatoires lymphocytaires dispersés dans la tumeur et dans le parenchyme cérébral voisin. Ce dernier, très peu représenté sur les prélèvements, était infiltré par les cellules tumorales.

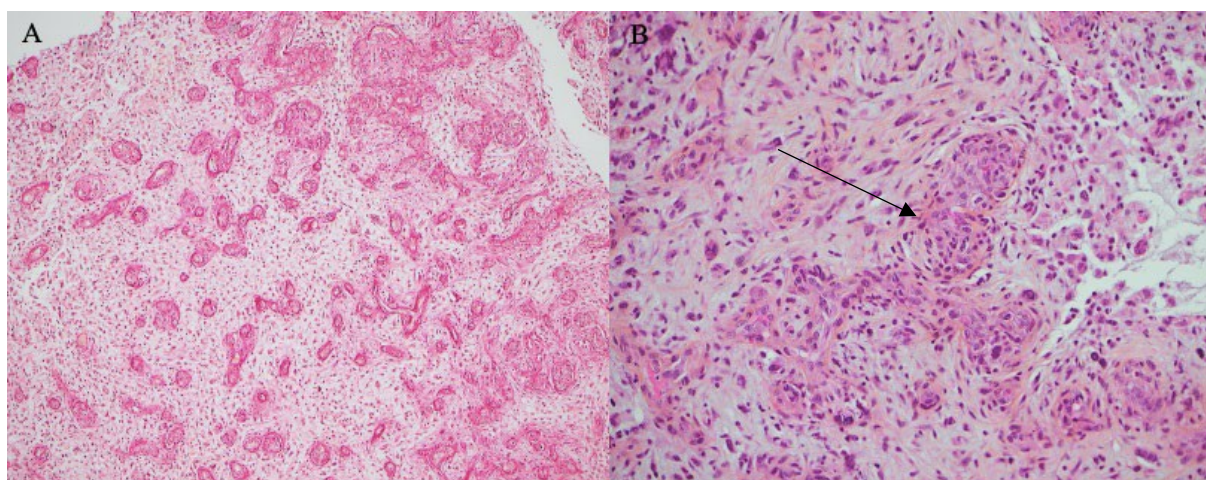


Figure 27. Coupes anatomopathologiques du patient 17

A. Prolifération endothélio-capillaire avec néovaisseaux tortueux, d'aspect glomérulé (Coloration Rouge Sirius, grossissement x 10)

B. Prolifération endothélio-capillaire vue à plus fort grossissement permettant de visualiser les couches pluri-stratifiées de cellules endothéliales tapissant la paroi vasculaire avec collapsus des lumières capillaires (flèche noire) (Coloration HES, grossissement x 20)

2. Exemples de tumeurs gliales de bas grade

a. Patient 5

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 28)

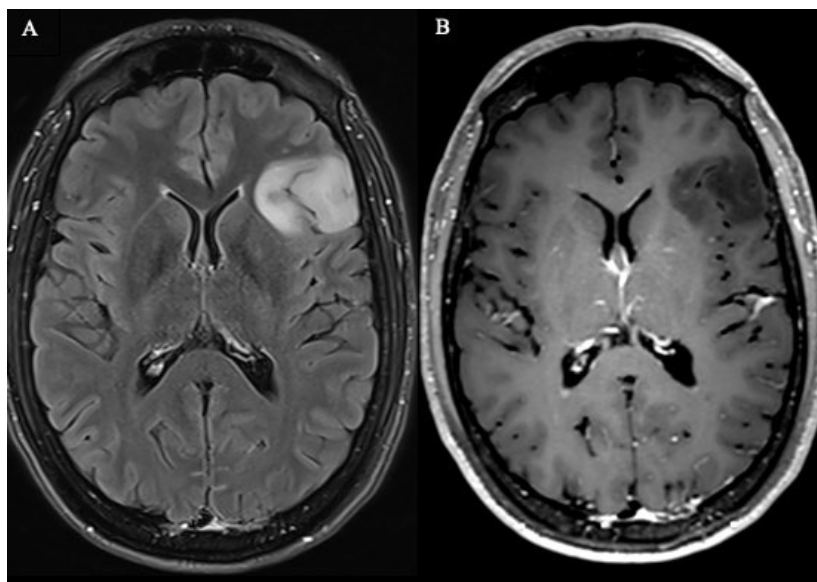


Figure 28. IRM du patient 5 : oligodendrogliome fronto-insulaire gauche grade OMS 2

A. Séquence FLAIR après injection de gadolinium et **B.** Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : lésion cortico-sous-corticale bien limitée fronto-insulaire gauche en hypersignal FLAIR, hyposignal T1, sans prise de contraste décelée après injection, sans effet de masse significatif.

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 29 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 7 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM n'étaient pas en faveur d'une néoangiogénèse tumorale (rCCBV moyen et max < 1,5), celles-ci étaient concordantes avec les valeurs de perfusion obtenues en échographie, néanmoins compte tenu de la proximité avec les sillons et de la différence de résolution entre ces deux modalités, la définition des ROIs en région tumorale a été difficile à réaliser. Sur l'image Doppler, il existait une fine arborisation vasculaire en projection de l'aire tumorale (très différente de la partie gauche de l'image correspondant à du cortex normal) (cf. Figure 29B).

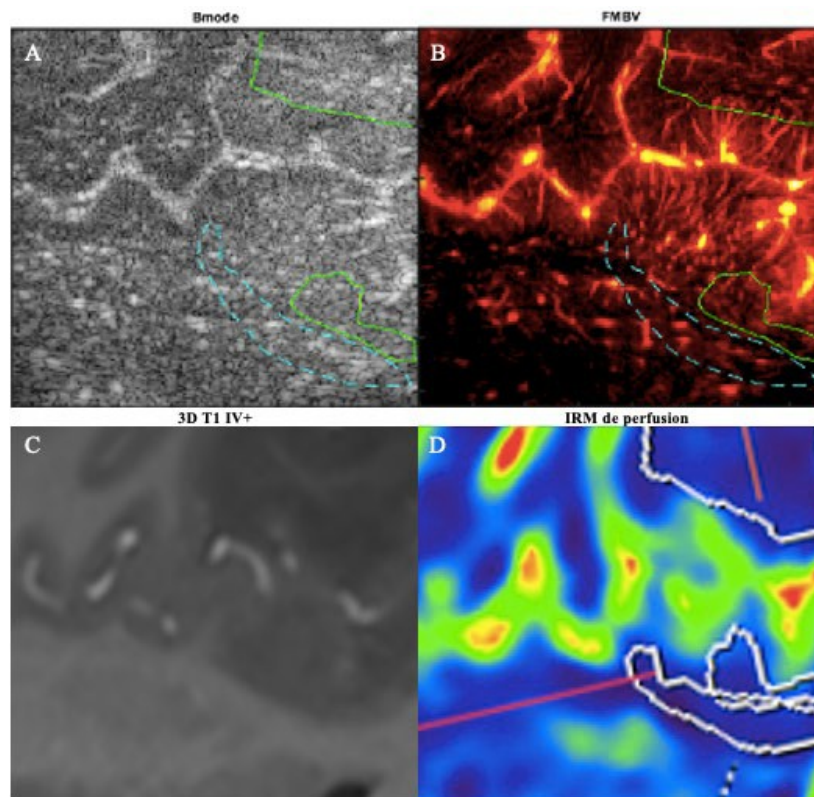


Figure 29. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 5

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péri-tumorale

A. Echographie en mode B : échostructure discrètement hyperéchogène homogène de la tumeur difficilement individualisée du reste du parenchyme, développée de part et d'autre de la vallée sylvienne.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : hyposignal T1 homogène de la lésion, plutôt bien limitée, sans prise de contraste visible après injection.

C. Doppler ultrasensible : présence d'une arborisation vasculaire fine et branchée en projection de la tumeur (sur la droite de l'image), très différente de la partie gauche de l'image (cortex normal) et non visible en IRM.

D. Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique de référence : pas de franche hypervascularisation de la tumeur.

Tableau 7. Résultats obtenus pour le patient 5

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	1,1	1,7	0,8	1,8
Zone péritumorale	0,9	1		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral infiltré de façon diffuse par une prolifération de cellules de petite taille d'aspect oligodendrogial, sans atypie nucléaire notable. L'activité mitotique était quasi nulle avec un index de prolifération (Ki 67) globalement $< 2\%$. Les vaisseaux étaient fins, ramifiés, sans prolifération microvasculaire (cf. Figure 30). Il n'y avait pas de nécrose tumorale.

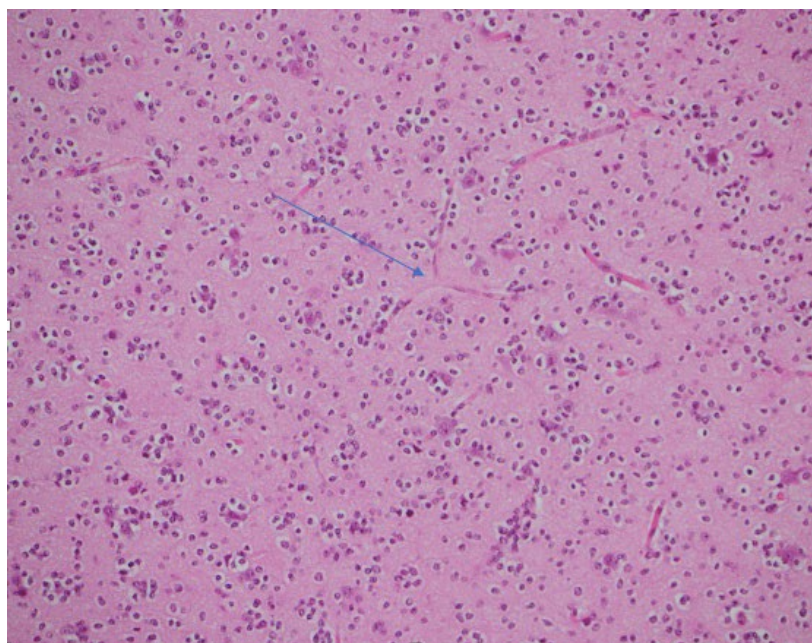


Figure 30. Coupe anatomopathologique du patient 5 (coloration HES, grossissement x 10)

- Hyperplasie vasculaire avec vaisseaux fins et branchés (flèche bleue)
- Présence de cellules monomorphes à noyau arrondi avec halo clair périnucléaire assez caractéristique d'un contingent tumoral de type oligodendrogial

b. Patient 8

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 31)

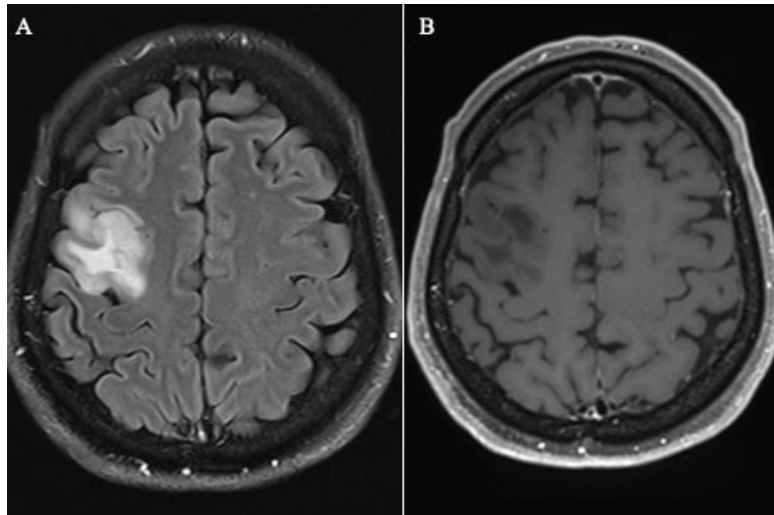


Figure 31. IRM du patient 8 : oligodendrogliome frontal droit grade OMS 2

A. Séquence FLAIR après injection de gadolinium et **B.** Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : lésion cortico-sous-corticale pré centrale droite en hypersignal FLAIR, hyposignal T1 sans prise de contraste après injection associée à un épaississement cortical.

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 32 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 8 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM étaient légèrement élevées, ce qui ne permet pas de préjuger du caractère de haut grade dans le cadre d'un oligodendrogliome. Ces résultats IRM apparaissent concordants avec les valeurs de perfusion obtenues en échographie. Sur les images de perfusion IRM et Doppler US, il n'y avait pas de franche hypervascularisation de la tumeur.

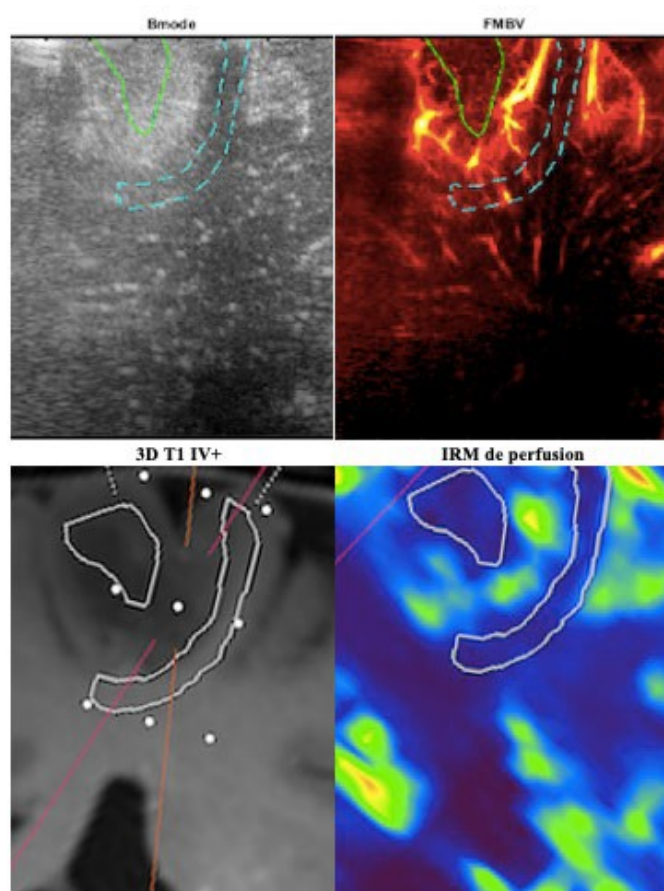


Figure 32. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 8

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péri-tumorale

A. Echographie en mode B : échostructure hyperéchogène homogène de la tumeur, de contours plutôt bien limités.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : hyposignal T1 homogène de la lésion, plutôt bien limité, sans prise de contraste après injection.

C. Doppler ultrasensible et **D.** Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique de référence : l'analyse qualitative des images ne retrouve pas de franche hypervascularisation au sein de la lésion.

Tableau 8. Résultats obtenus pour le patient 8

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	2,1	3,4	1,8	1,8
Zone péri-tumorale	2,2	3,4		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral infiltré par une prolifération de cellules de petite taille d'aspect oligodendroglial, associée à quelques atypies nucléaires. L'activité mitotique était faible (< 1 mitose / 10 champs contigus au fort grossissement). Les vaisseaux étaient fins et ramifiés, sans prolifération endothélio-capillaire. Absence de nécrose tumorale.

c. Patient 12

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 33)

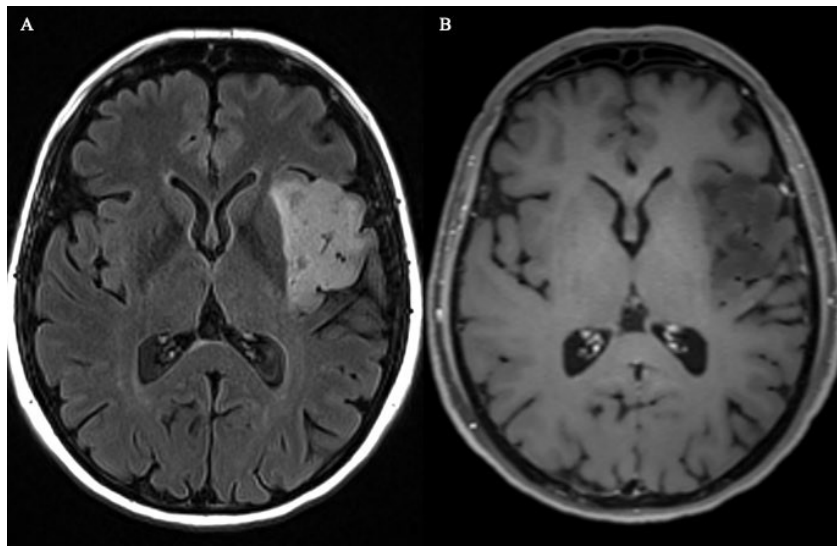


Figure 33. IRM du patient 12 : oligodendrogliome insulaire gauche grade OMS 2

A. Séquence FLAIR et B. Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : lésion cortico-sous-corticale insulaire gauche bien limitée, en hypersignal FLAIR, hyposignal T1, sans prise de contraste après injection. Discret effet de masse fermant partiellement la vallée sylvienne homolatérale.

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 34 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 9 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM n'étaient pas en faveur d'une néoangiogénèse tumorale ($rCCBV$ moyen et max $<$ ou $= 1,5$). L'image Doppler US n'apparaissait pas concordante avec la perfusion IRM, celle-ci détectait de multiples signaux écho Doppler intralésionnels fins et linéaires associés à des valeurs de perfusion US augmentées.

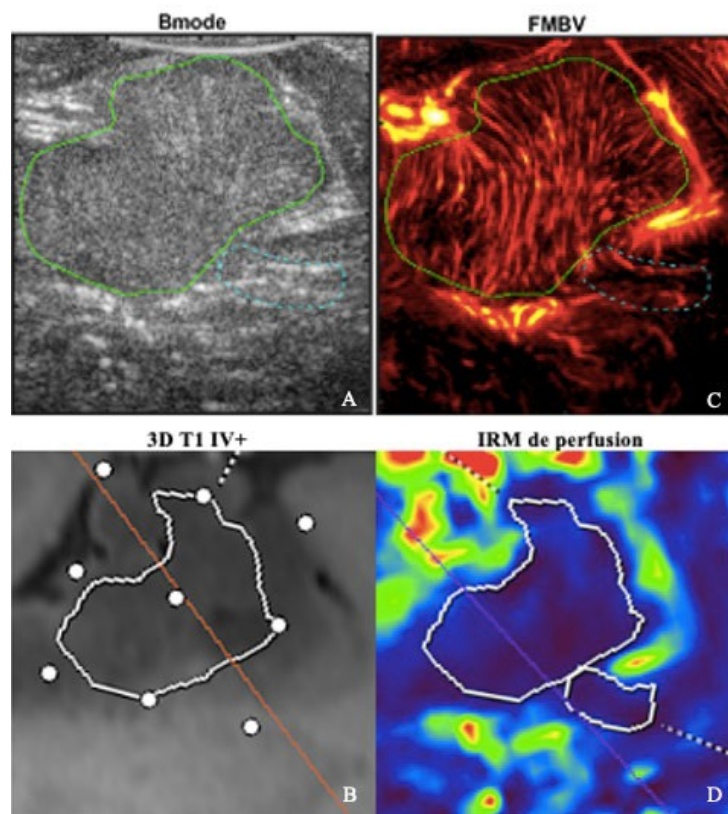


Figure 34. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 12

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péri-tumorale

A. Echographie en mode B : echostructure iso- et discrètement hyperéchogène de la tumeur par rapport au parenchyme cérébral adjacent, dont les limites sont mal individualisées.

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : Hyposignal T1 global de la tumeur sans prise de contraste après injection.

C. Doppler ultrasensible : détection de multiples échos fins linéaires au sein de la lésion compatible avec une fine vascularisation, sans tortuosité ni disposition anarchique.

D. Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique de référence : pas d'hyperperfusion pathologique visible au sein de la lésion.

Images Doppler **C.** et IRM de perfusion **D.** non concordantes.

Tableau 9. Résultats obtenus pour le patient 12

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	0,95	3,1	1,5	2,8
Zone péritumorale	0,95	1,7		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral infiltré par une prolifération tumorale gliale de densité cellulaire modérée, faite majoritaire d'éléments de type oligodendrogial, avec peu d'atypies nucléaires (cf. Figure 35A). L'activité mitotique était faible et l'index de prolifération (Ki 67) < 1%.

Les vaisseaux étaient fins, branchés, sans prolifération endothélio-capillaire (cf. Figure 35B).

Il n'y avait pas de territoire de nécrose tumorale.

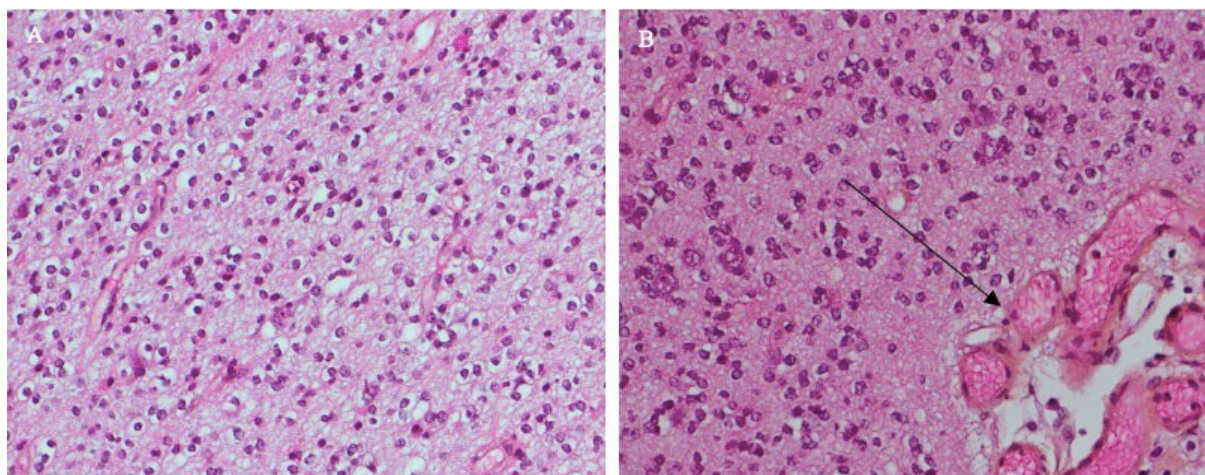


Figure 35. Coupes anatomopathologiques du patient 12

A. Cellules monomorphes à noyau arrondi avec halo clair périnucléaire évocateur d'un contingent tumoral oligodendrogial (Coloration HES, grossissement x 20)

B. Hyperplasie vasculaire avec respect de la monocouche de cellules endothéliales fines et hyperchromatiques (Flèche noire) (Coloration HES, grossissement x 40)

d. Patient 16

i. Caractéristiques morphologiques IRM (cf. Figure 36)

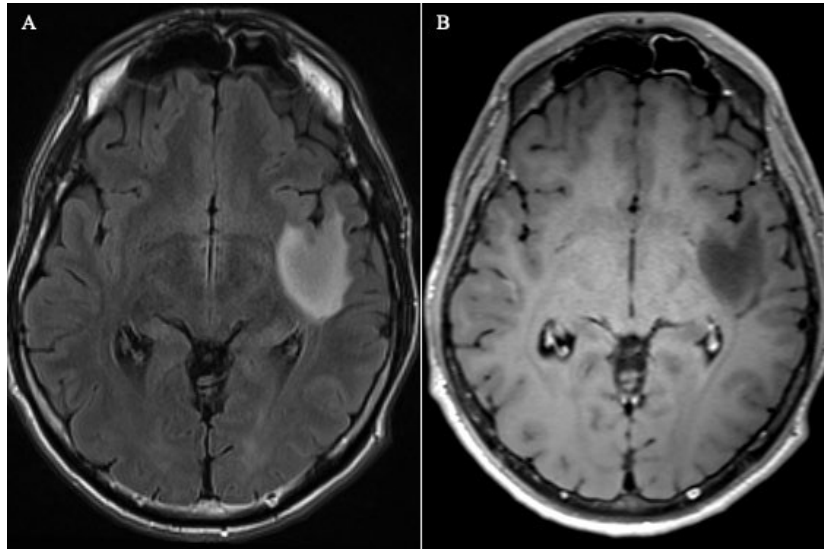


Figure 36. IRM du patient 16 : astrocytome diffus temporo-insulaire grade OMS 2

A. Séquence FLAIR et B. Séquence 3D T1 après injection de gadolinium : lésion temporo-insulaire gauche bien limitée, homogène, en hypersignal FLAIR, hyposignal T1, sans prise de contraste après injection.

ii. Corrélation des résultats IRM / US

La figure 37 montre les images échographiques et IRM recalées dans le même plan de coupe de référence et le tableau 10 rappelle les résultats obtenus.

Les valeurs de perfusion obtenues en IRM n'étaient pas en faveur d'une néoangiogénèse tumorale (rCCBV moyen et max tumoraux $< 1,5$), celles-ci étaient concordantes avec les valeurs de perfusion obtenues en échographie. Sur l'image Doppler US, il existait de fins échos linéaires assez diffus au sein de la lésion compatible avec une fine vascularisation intratumorale.

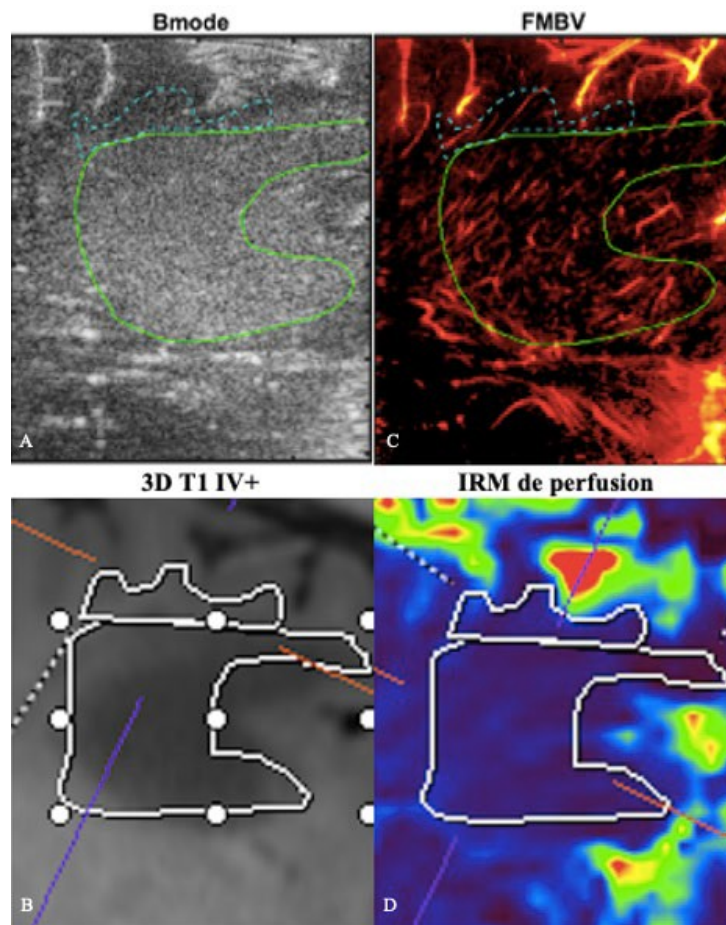


Figure 37. Correspondance des images US / IRM dans le plan de coupe de référence du patient 16

Ligne verte continue : ROI tumorale

Ligne bleue pointillée : ROI péritumorale

A. Echographie en mode B : échostructure légèrement hyperéchogène homogène de la lésion, aux contours mal définis

B. IRM préopératoire, séquence 3D T1 injectée recalée dans le plan de coupe échographique de référence : hyposignal T1 global de la lésion sans prise de contraste après injection, plutôt bien limitée.

C. Doppler ultrasensible : fins échos intralésionnels linéaires compatibles avec des structures vasculaires.

D. Séquence IRM de perfusion recalée dans le plan de coupe échographique de référence : absence d'hyperperfusion pathologique.

Tableau 10. Résultats obtenus pour le patient 16

	rCCBV moyen	FMBV moyen (%)	rCCBV max	FMBV moyen multiplan (%)
Zone tumorale	1,3	1,7	1,2	1,6
Zone péritumorale	1,5	1,3		

iii. Données histologiques

L'analyse anatomopathologique retrouvait un tissu cérébral infiltré par une prolifération tumorale gliale de densité cellulaire légèrement augmentée, sans atypie nucléaire notable.

Absence d'activité mitotique et l'index de prolifération (Ki 67) était très faible < 2-5%.

Il n'y avait pas d'hyperplasie vasculaire ni de prolifération endothélio-capillaire.

Absence de territoire de nécrose tumorale.

V. DISCUSSION

A. Rappels et interprétation des principaux résultats obtenus

1. *rCCBV moyen et FMBV moyen en zone tumorale*

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une forte corrélation entre les valeurs de rCCBV moyen et de FMBV moyen mesurées dans les mêmes régions tumorales, respectivement sur l'IRM de perfusion préopératoire et par échographie Doppler US en peropératoire.

Dans la littérature, il a été démontré que les valeurs de VSC tumoral relatif obtenues sur l'IRM de perfusion permettaient de détecter l'existence d'une néoangiogénèse tumorale et étaient ainsi corrélées de manière indépendante au grade histologique de la tumeur et au pronostic^{7,11,22}.

Compte tenu du fort lien statistiquement significatif trouvé entre les valeurs de perfusion obtenues en IRM et en échographie Doppler dans les mêmes zones tumorales, nous pouvons en déduire que l'utilisation du Doppler US en peropératoire pourrait constituer une nouvelle méthode capable d'apporter des informations à la fois qualitatives et quantitatives sur la microvascularisation tumorale des gliomes, à l'image de l'IRM préopératoire, et apporter ou compléter les informations sur le grade histologique probable de la tumeur et ainsi son pronostic. Cela permettrait au chirurgien de dépister en peropératoire les zones intratumorales richement vascularisées à retirer en priorité notamment en cas d'exérèse partielle.

Parmi les résultats obtenus en région tumorale, il y avait deux patients sur 18 (patients 1 et 12) porteurs de gliomes OMS 2 ou 3 dont les images Doppler US et les valeurs de FMBV moyen tumoral n'apparaissaient pas formellement concordantes avec les résultats obtenus en IRM de perfusion. Pour ces deux patients, l'échographie détectait des signaux Doppler US au sein de la lésion, alors qu'il n'était pas retrouvé de microvascularisation pathologique type néoangiogénèse sur l'IRM de perfusion et lors de l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire. De façon plus générale dans notre étude, le Doppler US semblait détecter une fine microvascularisation tumorale au sein des gliomes OMS 2 ou 3, non visible en IRM, et de morphologie différente de celle retrouvée au sein des glioblastomes.

Une des explications possibles est la différence de résolution spatiale entre les images de perfusion IRM (de l'ordre du mm) et Doppler US (de l'ordre de 200 microns).

En effet, la meilleure résolution de l'image Doppler US rend perceptible une microvascularisation tumorale faite de vaisseaux fins, linéaires et branchés, de morphologie différente de celle rencontrée au cours de la néoangiogenèse tumorale dans laquelle les néovaisseaux sont tortueux et disposés de manière anarchique. Cette fine microvascularisation tumorale détectée par le Doppler US pourraient correspondre en anatomopathologie aux modifications vasculaires habituellement retrouvées au sein des gliomes de bas grade (augmentation de la densité vasculaire et hyperplasie endothéliale). Ces zones tumorales, sièges de ces modifications vasculaires en doppler US, pourraient représenter des zones à haut risque d'évolution vers une véritable néoangiogenèse.

Par ailleurs, l'étude vasculaire peropératoire des gliomes par Doppler US étant une méthode récente, il n'existe pas encore de seuil prédéfini pour parler de microvascularisation pathologique, c'est pourquoi l'interprétation isolée des valeurs de FMBV moyen tumoral reste délicate et qu'il sera important de déterminer un seuil par de futures études prospectives comportant un plus grand nombre de patients.

2. rCCBV moyen et FMBV moyen en zone péri tumorale

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre les valeurs de rCCBV moyen et de FMBV moyen mesurées en zone péri tumorale, bien qu'une tendance statistique soit visible entre les valeurs obtenues. Les ROI définies lors de la segmentation de la zone péri tumorale en IRM et en échographie étaient de petites tailles, menant à une représentativité très relative de cette zone et ne permettant pas de réaliser une quantification robuste. Nous sommes toutefois très près de la significativité et il est probable que celle-ci soit obtenue avec un nombre de sujets plus important.

Cela renforcerait l'intérêt de l'échographie Doppler en peropératoire : en plus d'identifier les zones tumorales siège d'une microvascularisation anormale lors de la chirurgie, cet outil permettrait de détecter en peropératoire des zones de néoangiogenèse et/ou de modifications vasculaires au sein de l'atmosphère péri tumorale, et ainsi ces zones à très haut risque d'envahissement inframacroscopique pourraient bénéficier d'une exérèse.

3. *rCCBV max et FMBV moyen multiplan en zone tumorale*

Nous avons trouvé une corrélation modérée et statistiquement significative entre les valeurs de rCCBV max et de FMBV moyen multiplan mesurées en région tumorale, respectivement sur l'IRM de perfusion préopératoire et par Doppler ultrasensible en peropératoire. Ces résultats permettent de renforcer la validité des informations apportées par le Doppler US sur la microvascularisation tumorale des gliomes en peropératoire.

Néanmoins, ces deux paramètres restent assez différents. En effet, les glioblastomes étant des tumeurs très hétérogènes, le rCCBV max peut être très différent du rCCBV moyen. Le rCCBV max est calculé à partir du VSC tumoral maximal. Celui-ci est mesuré à partir d'une ROI définie dans la zone la plus richement vascularisée de la tumeur sur les cartographies IRM de perfusion qui échantillonnent l'ensemble du volume tumoral. Or, la mesure du FMBV moyen multiplan représente une moyenne et a été obtenue par analyse de quelques coupes échographiques de la tumeur n'explorant qu'un faible échantillon du volume tumoral et ne garantissant pas le passage par les zones les plus richement vascularisées.

B. Données de la littérature

Dans la littérature, il existe un certain nombre d'articles s'intéressant à l'apport de l'échographie peropératoire (ioUS) dans la prise en charge chirurgicale des tumeurs gliales.

Parmi les plus récents, Prada et al. (2022)³⁰ et Del Bene et al. (2018)³¹ ont mis en avant l'utilité d'une approche multiparamétrique de l'échographie peropératoire en chirurgie neuro-oncologique détaillant les avantages de chaque modalité (mode B, imagerie de fusion, Doppler (couleur, énergie, pulsé), l'échographie de contraste (CEUS) et l'élastographie). Ils ont rapporté que ces différentes techniques permettaient d'obtenir une multitude d'informations à la fois structurelles et fonctionnelles sur la tumeur et le parenchyme environnant en temps réel et de manière dynamique pendant la chirurgie, facilitant ainsi la détection de résidus tumoraux et l'obtention d'une résection tumorale maximale.

Incekara et al.(2021)⁶ ont réalisé un essai clinique randomisé pour évaluer l'apport de l'échographie peropératoire en mode B dans la prise en charge chirurgicale des glioblastomes. Cette étude a montré que l'ioUS en mode B représentait une alternative d'imagerie peropératoire sûre et utile, permettant d'obtenir une résection tumorale complète (correspondant à l'absence de composante tissulaire réhaussée sur l'IRM post opératoire

réalisée dans les 72 heures après la chirurgie) plus souvent que la chirurgie standard (résection guidée par IRM de neuronavigation), sans nuire aux patients et pouvait être utilisée pour maximiser l'étendue de la résection.

Mahboob et al.(2016)³² ont réalisé une revue de la littérature sur l'utilisation de l'ioUS dans la prise en charge chirurgicale des gliomes regroupant les données de 15 études sur le sujet (pour un total de 739 patients). Cette méta-analyse a montré que l'ioUS dans la résection des gliomes s'avérait être un outil efficace permettant de guider la résection et d'améliorer l'étendue de la résection. Utilisée de façon conjointe avec le système IRM de neuronavigation, elle permettait de corriger les erreurs liées au brain shift et d'améliorer l'orientation anatomique pendant la chirurgie.

Xia et al. (2019)³³ sont les premiers à avoir utilisé l'imagerie Doppler ultrasensible par ondes planes pour étudier la distribution du flux sanguin au sein de gliomes induits (injection de cellules de glioblastome C6) chez le rat. Grâce à cette méthode, ils ont obtenu des cartes vasculaires détaillées des gliomes avec des informations de flux à la fois en zone tumorale, péri-tumorale et en zone saine. Les gliomes présentaient des structures de flux sanguin différentes de celles du cerveau sain mais aussi des distributions de flux sanguin différentes selon les phases de croissance tumorale. Les résultats expérimentaux ont montré que le flux sanguin était faible dans la partie centrale d'une tumeur qui se développait depuis un certain temps et qu'une forte intensité de flux sanguin en périphérie de la tumeur pouvait refléter l'agressivité de la tumeur notamment sa capacité à former de nouveaux vaisseaux sanguins pour soutenir sa croissance (néoangiogénèse). Ces résultats sont corrélés aux données Doppler US peropératoire obtenues dans notre étude avec notamment dans les glioblastomes, une microvascularisation pathologique prédominant en périphérie de la tumeur avec des zones de nécrose centrale non vascularisées.

D'après nos connaissances, aucune étude antérieure n'a été faite chez l'Homme sur l'intérêt du Doppler ultrasensible et d'une quantification ultrasonore de la microvascularisation tumorale en peropératoire dans la prise en charge chirurgicale des gliomes.

C. Limites de l'étude

Notre étude présente un certain nombre de limites, à commencer par son caractère monocentrique et le faible effectif de la cohorte analysée (18 patients) en raison de son caractère pilote.

Le recalage des séquences IRM dans le plan de coupe échographique de référence représente également une des limites de l'étude. En effet, ce recalage a été fait manuellement introduisant un biais de subjectivité, responsable d'une concordance approximative entre les images IRM et échographiques recalées dans le même plan de coupe de référence.

La faible résolution spatiale de l'IRM de perfusion (épaisseurs de coupe de 4 mm) comparativement aux images Doppler ultrasensible hautement résolues représente également une des limites.

Par ailleurs, il n'a pas été réalisée de biopsies ciblées pendant la chirurgie dans les zones tumorales et péri-tumorales analysées au cours de notre étude, ne permettant pas d'obtenir des preuves anatomopathologiques ciblées sur les régions étudiées, néanmoins cela représentait une procédure invasive difficile à mettre en place en pratique.

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans notre étude pilote, nous avons démontré pour la première fois d'après nos connaissances qu'il existait une forte corrélation entre les mesures ultrasonores de la vascularisation tumorale des gliomes obtenues par Doppler ultrasensible en peropératoire et les mesures de perfusion de premier passage obtenues sur l'IRM préopératoire.

La très haute résolution du Doppler US par ondes plans rend possible la détection d'une fine microvascularisation tumorale au sein des gliomes OMS 2 ou 3, non détectable en IRM, et de morphologie différente de celle retrouvée au cours de la néoangiogenèse tumorale. Celle-ci pourrait correspondre en anatomopathologie aux modifications vasculaires habituellement retrouvées dans les gliomes de bas grade. Ces zones tumorales sont probablement des zones à haut risque d'évolution vers une néoangiogenèse et pourraient donc être à cibler plus particulièrement par la chirurgie si une exérèse complète ne pouvait être envisagée.

Ces premiers résultats très encourageants nécessiteraient d'être confirmés par des études ultérieures à plus grande échelle, en utilisant un système de couplage IRM de neuronavigation et ioUS, voire idéalement un couplage IRM peropératoire et ioUS permettant de s'affranchir du brain shift, afin d'obtenir une concordance optimale entre ces deux modalités d'imagerie. Le but étant de valider ces résultats également en zone péri-tumorale, ce qui renforcerait l'intérêt du Doppler US en peropératoire pour identifier en région péri-tumorale, les zones de vascularisation anormale (néoangiogenèse avérée et/ou modifications vasculaires à risque d'évolution vers une néoangiogenèse) suspectes d'envahissement inframicroscopique, et nécessitant d'être réséquées.

Il serait également souhaitable pour les études futures de réaliser des biopsies dans les zones étudiées en peropératoire afin d'obtenir de véritables corrélations radio-histologiques. Cela nous permettrait d'associer les modifications de signal Doppler US enregistrées en régions tumorale et péri-tumorale (par rapport au cerveau sain) aux modifications et/ou altérations vasculaires détectées en anatomopathologie.

Il serait également intéressant d'étudier plus précisément la morphologie du signal Doppler US afin d'identifier d'éventuels patterns vasculaires qui pourraient nous orienter plutôt vers des

modifications vasculaires rencontrées dans les zones de bas grade ou alors vers une néoangiogénèse vraie au sein d'un contingent tumoral de haut grade.

In fine, cette étude pilote permet d'envisager l'utilisation du Doppler ultrasensible en peropératoire, comme technique très prometteuse pour cibler au mieux le geste chirurgical en identifiant les zones tumorales et péri-tumorales richement vascularisées et ainsi diminuer le risque de récurrence.

VII. RÉFÉRENCES

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro-Oncol.* 2014;16(7):896-913. doi:10.1093/neuonc/nou087
2. Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, et al. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2015;51(4):533-542. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.014
3. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ.* 2021;374:n1560. doi:10.1136/bmj.n1560
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. :21.
5. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):299-312. doi:10.3322/caac.21613
6. Incekara F, Smits M, Dirven L, et al. Intraoperative B-Mode Ultrasound Guided Surgery and the Extent of Glioblastoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *Front Oncol.* 2021;11:649797. doi:10.3389/fonc.2021.649797
7. Grand S, Tahon F, Attie A, Lefournier V, Le Bas JF, Krainik A. Imagerie de perfusion en pathologie cérébrale. *J Radiol Diagn Interv.* 2013;94(12):1238-1254. doi:10.1016/j.jradio.2013.04.012
8. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology.* 1994;191(1):41-51. doi:10.1148/radiology.191.1.8134596
9. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(6):1479-1486. doi:10.2214/ajr.171.6.9843274
10. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology.* 1999;211(3):791-798. doi:10.1148/radiology.211.3.r99jn46791
11. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. Published online 2003:10.
12. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(4):859-867.

13. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Date I. Angiogenesis and invasion in glioma. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(1):13-24. doi:10.1007/s10014-010-0007-z
14. Fischer I, Gagner JP, Law M, Newcomb EW, Zagzag D. Angiogenesis in Gliomas: Biology and Molecular Pathophysiology. *Brain Pathol.* 2006;15(4):297-310. doi:10.1111/j.1750-3639.2005.tb00115.x
15. Rong Y, Durden DL, Meir EGV, Brat DJ. Pseudopalisading Necrosis in Glioblastoma: A Familiar Morphologic Feature That Links Vascular Pathology, Hypoxia, and Angiogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65(6):11.
16. Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS. Tumor Development and Angiogenesis in Adult Brain Tumor: Glioblastoma. *Mol Neurobiol.* 2020;57(5):2461-2478. doi:10.1007/s12035-020-01892-8
17. Florent Peglion. *Mécanismes moléculaires responsables des propriétés migratoires des gliomes [Texte imprimé] : rôle et dynamique des jonctions adhérentes dans la migration des astrocytes sains et tumoraux.* Université Pierre et Marie Curie; 2012. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00834275>
18. Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, et al. Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol.* 1997;34(1):61-78. doi:10.1023/a:1005759220434
19. Tsai-San CL. *L'hyperplasie Endothéliale et La Prolifération Endothéliale-Capillaire Sont Corrélées à Un Grade plus Élevé et à Une Survie sans Progression Diminuée Dans Les Meningiomes.* UL - Université de Lorraine; 2016. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931837>
20. Mokhtari K, Uro-Coste E, Jouvett A, Figarella-Branger D. Référentiel de prise en charge pathologique d'un gliome diffus de l'adulte dans le cadre du réseau POLA. "Mode d'emploi" de la fiche de relecture neuropathologique POLA. Published online 2013.
21. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007;114(5):443-458. doi:10.1007/s00401-007-0293-7
22. Le Bas JF, Grand S, Krainik A, Lefournier V, Tropres I, Rémy C. IRM de perfusion des tumeurs cérébrales. *J Radiol.* 2006;87(6):807-821. doi:10.1016/S0221-0363(06)74089-6
23. Cha S, Tihan T, Crawford F, et al. Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(2):266-273.
24. Saito T, Yamasaki F, Kajiwara Y, et al. Role of perfusion-weighted imaging at 3T in the histopathological differentiation between astrocytic and oligodendroglial tumors. *Eur J Radiol.* 2012;81(8):1863-1869. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.009

25. Guo H, Kang H, Tong H, et al. Microvascular characteristics of lower-grade diffuse gliomas: investigating vessel size imaging for differentiating grades and subtypes. *Eur Radiol*. 2019;29(4):1893-1902. doi:10.1007/s00330-018-5738-y
26. Tanter M, Bercoff J, Sandrin L, Fink M. Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation: application to transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2002;49(10):1363-1374. doi:10.1109/TUFFC.2002.1041078
27. Deffieux T. Les ultrasons pour soigner les maladies mentales ?
<https://www.cnrs.fr/mi/IMG/pdf/deffieux.pdf>
28. Mace E, Montaldo G, Osmanski BF, Cohen I, Fink M, Tanter M. Functional ultrasound imaging of the brain: theory and basic principles. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2013;60(3):492-506. doi:10.1109/TUFFC.2013.2592
29. Demene C, Deffieux T, Pernot M, et al. Spatiotemporal Clutter Filtering of Ultrafast Ultrasound Data Highly Increases Doppler and fUltrasound Sensitivity. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015;34(11):2271-2285. doi:10.1109/TMI.2015.2428634
30. Prada F, Ciocca R, Corradino N, et al. Multiparametric Intraoperative Ultrasound in Oncological Neurosurgery: A Pictorial Essay. *Front Neurosci*. 2022;16:881661. doi:10.3389/fnins.2022.881661
31. Del Bene M, Perin A, Casali C, et al. Advanced Ultrasound Imaging in Glioma Surgery: Beyond Gray-Scale B-mode. *Front Oncol*. 2018;8:576. doi:10.3389/fonc.2018.00576
32. Mahboob S, McPhillips R, Qiu Z, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Resection of Gliomas: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;92:255-263. doi:10.1016/j.wneu.2016.05.007
33. Xia J, Yang Y, Hu C, et al. Evaluation of Brain Tumor in Small Animals Using Plane Wave-Based Power Doppler Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2019;45(3):811-822. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.11.001

VIII. ANNEXES

Annexe 1. Données anatomopathologiques détaillées de la cohorte analysée

Patients	Atypies cytonucléaires	Densité cellulaire	Mitoses	Prolifération endothélio-capillaire(néoangiogénèse)	Nécrose	Infiltrat péri vasculaire	Index de prolifération (Ki-67)	Diagnostic histologique
1	+	++	2 mitoses pour 10 champs contigus à fort grossissement (+)	-	-	Infiltrat lymphocytaire inflammatoire périvasculaire abondant par endroit	10 à 20%	Astrocytome anaplasique grade 3
2	+++	+++	+++	+	+	-	> 60%	Glioblastome grade 4
3	++	++	20 mitoses / 10 champs (+++)	+	+	-	30 %	Glioblastome grade 4
4	++	+++	20 mitoses / 10 champs (+++)	+	+	-	20-30%	Glioblastome grade 4
5	-	+	Activité mitotique quasi nulle	-	-	-	< 2%	Oligodendrogliome, grade 2
6	+	++	6-7 mitoses /10 champs (++)	-	-	-	< 10% jusqu'à > 50-60% dans certains secteurs cellulaires	Oligodendrogliome anaplasique grade 3
7	//	//	//	//	//	//	//	Astrocytome anaplasique grade 3
8	+	+	Faible < 1 mitose / 10 champs (+)	-	-	-	<< 5% en moyenne	Oligodendrogliome, grade 2
9	+	+	-	-	-	-	<< 5%	Gangliogliome ou DNET
10	++	+++	8 mitoses / 10 champs (++)	+ (ébauche de prolifération endothélio capillaire)	-	-	Hétérogène, atteignant 20%	Glioblastome grade 4
11	++	+++	10 mitoses / 10 champs (++)	+	+ (ébauche de nécrose tumorale)	-	40 %	Glioblastome grade 4
12	+	++	2 mitoses / 10 champs (+)	-	-	-	<1%	Oligodendrogliome, grade 2
13	+++	+++	15 à 20 / 10 champs (+++)	+	+	-	Variable, jusqu'à > 50%	Glioblastome grade 4
14	++	++	Jusqu'à 7 mitoses /10 champs (++)	-	-	Infiltrat lymphocytaire inflammatoire périvasculaire autour des vaisseaux les plus volumineux	10-15%	Astrocytome anaplasique grade 3
15	++	//	Activité mitotique faible (+)	+	+	Quelques vaisseaux entourés d'un manchon lymphocytaire	Hétérogène atteignant 20%	Glioblastome grade 4
16	+	+	-	-	-	-	< 2-5%	Astrocytome diffus grade 2
17	+++	+++	10 / 10 champs (++)	+	+	Quelques infiltrats inflammatoires lymphocytaires dispersés dans la tumeur et le parenchyme cérébral sain voisin	30-50%	Glioblastome grade 4
18	++	++	10 / 10 champs (++)	+	+	-	Environ 10% avec secteurs proches de 20%	Glioblastome grade 4

Atypies cytonucléaires : + = quelques, ++ = modérées, +++ = nombreuses

Densité cellulaire : + = faible, ++ = modérée, +++ = élevée

Néoangiogénèse : + = présente, - = absente

Nécrose : + = présente, - = absente

// : données non disponibles

Annexe 2. Tableau récapitulatif des valeurs brutes obtenues en IRM pour calcul des rCCBV moyens et max

Patients	a. Valeur ROI tumorale placée dans le plan de coupe échographique de référence (moyenne / écart type)	b. Valeur ROI péri-tumorale placée dans le plan de coupe échographique de référence (moyenne / écart type)	c. Valeur ROI substance blanche controlatérale apparemment saine placée dans un plan axial strict à hauteur des ROI précédents (moyenne / écart type)	d. Valeur ROI tumorale placée selon la méthode habituelle dans la zone tumorale la plus vascularisée dans un plan de coupe axial strict (moyenne / écart type)	e. Valeur ROI substance blanche controlatérale apparemment saine placée dans un plan de coupe axial strict à hauteur du ROI précédent (moyenne / écart type)	rCCBV moyen tumoral (Ratio VSC moyen tumeur (a) / VSC moyen SB controlatérale apparemment saine (c))	rCCBV moyen péri-tumorale (ratio VSC moyen en zone péri-tumorale (b) / VSC moyen SB controlatérale apparemment saine (c))	rCCBV max (Ratio VSC maximal de la tumeur (d) / VSC moyen SB controlatérale apparemment saine (e))
1	106,8/50,1	169,1/115,0	127,0/30,6	112,1/34,4	123,4/26,0	0,8	1,3	0,9
2	779,2/372	163/59,3	132,3/24,1	1793,2/457,3	113/25,6	5,9	1,2	15,9
3	179,1/121,2	65,4/41,0	82,9/20,8	330,8/35,4	67,1/26,8	2,2	0,8	4,9
4	436,5/302	191,7 / 75,8	53,7/16,4	1305,3/467	58,3/14,3	8,1	3,6	22,4
5	(ROI 1 192,9 /59,3) + (ROI 2 238,4 /75) / 2 = 215,6 / 67,2 ¹	173,2 / 29,3	192,1/32,5	145,6 /28	192,1/32,5	1,1	0,9	0,8
6	187,8/75,5	110/70,6	75,8/18,7	345	97	2,5	1,5	3,6
7	178/80	// ²	34/19	275/76,6	34/19	5,2	//	8
8	157,8/33,6	160,7/33,7	74,3/20,4	131,3/23,1	72,3/12,8	2,1	2,2	1,8
9	329,7/184,7	(ROI 1 202,2/89,24) + (ROI 2 392,3/102,5) / 2 = 297,3 /95,9 ³	174,9/28,2	797,4/83,9	195,9/21,2	1,9	1,7	4,1
10	1097,9/483,2	214/114,7	209,7/30,7	1762,5/562,2	145,5/35,2	5,2	1	12,1
11	420,9/195,5	367,3/134,6	330,7/66,7	1087/247,5	330,7/66,7	1,3	1,1	3,3
12	137/47,5	137,2/32,4	144/51,1	199,4/33,3	135,5/52,3	0,95	0,95	1,5
13	388,4/501,9	216/92,3	189,8/100,4	2062,1/559,7	276,4/41,8	2	1,1	7,5
14	341,9/98,9	317,5/37,9	206,2/42,4	248,4/40,1	87,3/60,2	1,7	1,5	2,8
15	166,1/115,3	67,3/40,2	133/29,8	625/31,8	112,9/28,9	1,2	0,5	5,5
16	142,1/41,4	173,2/57,6	113,2/11,5	136,1/12,8	113,2/11,5	1,3	1,5	1,2
17	582,4/368	311,1/175,3	162/55	2519,3/265,1	95/64,5	3,6	1,9	26,5
18	600/695	305,1/73,4	213,9/41,7	2479/268,3	175,2/32,3	2,8	1,4	14,1

¹ Segmentation de la tumeur par 2 ROI distinctes car lésion développée de part et d'autre de la vallée sylvienne.

² Segmentation de la zone péri-tumorale non réalisable car la tumeur occupait toute la coupe échographique.

³ Segmentation de la zone péri-tumorale par 2 ROI distinctes afin d'éviter les structures vasculaires d'un sillon

Vu, le Directeur de Thèse

J-Ph Cottier



|

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Courtin Camille

77 pages – 10 tableaux – 37 figures

RÉSUMÉ

Titre : Étude des corrélations entre les mesures ultrasonores de la vascularisation tumorale et péri-tumorale des gliomes obtenues par Doppler ultrasensible en peropératoire et les mesures de perfusion de premier passage obtenues sur l'IRM préopératoire.

Contexte : Les gliomes sont des tumeurs cérébrales infiltrantes sans limite nette avec le cerveau sain adjacent rendant difficile leur exérèse chirurgicale complète. La chirurgie des gliomes est habituellement guidée par IRM de neuronavigation et échographie peropératoire en mode B. Cependant, ces deux techniques ne permettent pas de visualiser l'infiltration tumorale périlésionnelle développée au pourtour de la tumeur macroscopiquement visible, à partir de laquelle la tumeur récidive après chirurgie. Le Doppler ultrasensible par ondes planes est une nouvelle méthode ultrasonore, non encore validée dans la chirurgie des gliomes, qui pourrait apporter des informations sur la microvascularisation tumorale et péri-tumorale, ce qui permettrait d'identifier en peropératoire les territoires tumoraux actifs siège d'une néoangiogénèse et ainsi cibler au mieux le geste chirurgical.

Méthodes : 23 patients avec diagnostic probable de gliomes et indication à un traitement chirurgical ont été prospectivement inclus (dont 5 patients exclus). Ils ont tous bénéficié d'une IRM préopératoire et d'une acquisition Doppler ultrasensible en peropératoire. Les IRM ont été recalées dans le plan de coupe échographique de référence, puis pour chaque patient une segmentation des zones tumorale et péri-tumorale a été réalisée de manière équivalente en IRM et en échographie. Deux paramètres de perfusion ont été étudiés, le rCCBV en IRM et le FMBV en Doppler US. Nous avons étudié les corrélations entre rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zones tumorale et péri-tumorale dans le plan de coupe échographique de référence ainsi que le rCCBV max et le FMBV moyen multiplan en zone tumorale.

Résultats : Les rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zone tumorale sont significativement et fortement corrélés ($r = 0.804$ [0.539 ; 0.924] ; $p < 0.001$). Les rCCBV moyen et FMBV moyen mesurés en zone péri-tumorale ne sont pas statistiquement corrélés, bien qu'une tendance soit notée ($r = 0.454$ [-0.034 ; 0.767] ; $p = 0.0671$). Les rCCBV max et FMBV moyen multiplan mesurés en zone tumorale sont significativement et modérément corrélés ($r = 0.618$ [0.212 ; 0.842] ; $p = 0.00627$).

Conclusion : Il existait une bonne corrélation entre le Doppler US par ondes planes et les rCCBV validant la fiabilité du Doppler pour l'analyse peropératoire de la microvascularisation tumorale des gliomes. Cet outil pourrait permettre au chirurgien de détecter en temps réel les zones intratumorales richement vascularisées, à retirer en priorité. Ces premiers résultats nécessitent d'être confirmés par des études futures à plus grande échelle notamment en zone péri-tumorale, ce qui renforcerait l'intérêt du Doppler ultrasensible dans la prise en charge chirurgicale des tumeurs gliales.

Mots-clés : gliomes, néoangiogénèse, microvascularisation, volume sanguin cérébral relatif, IRM de perfusion, Doppler ultrasensible/ultrarapide, imagerie ultrasonore par ondes planes, imagerie Doppler quantitative ultrarapide.

Jury :

Président du Jury : Professeur Ilyess ZEMMOURA

Directeur de thèse : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Membres du Jury : Dr Julie LAYLY

Dr Jean-Pierre REMENIERAS

Date de soutenance : 26 octobre 2022