

ANNEE 2018

N°

**ASSOCIATION DE LA PERFUSION ET DE LA SPECTROSCOPIE EN IRM 3T POUR DIFFÉRENCIER
LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE D'UNE RÉCIDIVE TUMORALE DANS LE SUIVI DES
MÉTASTASES CÉRÉBRALES TRAITÉES PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE.**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 24/09/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Alan RAHMANI

Né le 03/07/1988

A Le Port (REUNION)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2018

N°

**ASSOCIATION DE LA PERFUSION ET DE LA SPECTROSCOPIE EN IRM 3T POUR DIFFÉRENCIER
LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE D'UNE RÉCIDIVE TUMORALE DANS LE SUIVI DES
MÉTASTASES CÉRÉBRALES TRAITÉES PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE.**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 24/09/2018

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Alan RAHMANI

Né le 03/07/1988

A Le Port (REUNION)

Année Universitaire 2018-2019
au 1^{er} **Septembre 2018**

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
(Retraite au 31 Décembre 2018)			
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2019)			
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoît	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoît	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénérologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2019)	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Marc	FREYSZ	(01/03/2017 au 31/08/2019)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Monsieur le Professeur Frédéric RICOLFI

Membres :

Monsieur le Professeur Klaus-Luc MOURIER

Monsieur le Professeur Gilles CREHANGE

Monsieur le Docteur Pierre THOUANT

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Frédéric RICOLFI :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Vos compétences en radiologie diagnostique et interventionnelle font mon admiration et votre bienveillance est un exemple pour nous tous. Merci de m'accorder votre confiance pour la prochaine étape de mon parcours hospitalier en me permettant de rejoindre votre équipe.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma respectueuse et sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Klaus-Luc MOURIER :

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma respectueuse et sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gilles CREHANGE :

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde et sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pierre THOUANT :

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail et de le diriger. Je te remercie d'avoir partagé cette épreuve avec moi et de m'avoir aidé tout au long de ce projet. J'espère me montrer à la hauteur de tes attentes. Que tu puisses trouver dans ce travail toute l'estime que je te porte.

REMERCIEMENTS

A mon amour :

Merci Eléonore pour l'amour dont tu m'abreuves à chaque instant. Je suis heureux de partager ma vie avec toi.
PS : Tu avais raison, c'était moins drôle quand c'était mon tour !

A ma famille :

A mes parents, pour m'avoir transmis la fibre médicale et pour votre soutien tout au long de mon parcours.
J'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

A Nathaële et Sergio d'avoir été présents à mes côtés malgré la distance. Je suis heureux d'avoir retrouvé la complicité de notre enfance dans notre vie adulte.

A Samuel, Lilas et Aline de vous occuper de mon père.

A la TIMSIT Familly de m'avoir accueilli parmi vous. Bérangère, Stéphane, Arthur, Edouard et Antoine, je suis heureux de rejoindre votre Smala !

A mes Amis:

A notre petite famille dijonnaise, Eric, Margaux, Quentin, Paulette toujours heureux de partager avec nous les petits bonheurs du quotidien. Merci d'être toujours disponibles, quoi qu'on s'en fiche on a vos clefs !

A Loïc et Floriane : Merci pour votre amitié instantanée ! Merci d'être presque aussi à l'arrache que moi mais tout autant dans les étoiles !

A Martin : Merci d'avoir été le témoin de ma progression à la Coinche, à Mario-Kart et à Guitar Hero! Que tu continues à témoigner !

A Romain, Paul-Simon, Johan, Iris et Axel, Thibault pour nos années d'internat et les moments à venir !

A Lulu et Erwan, parce que Erwan m'a obligé !

A Aldoc et à Marianne, bah oui ...

A Tanguy, Juliette, Aurélie, Mémé, Caro, Nano, Fanchon, Oliv et Mathieu parce que « Et coucou ! » « BRANCHE ! » « Un verre normal ? » et pleins d'autres...

A Pierre, Eric, Chiraz, Marion et Guillaume pour notre amitié durable !

A Brivaël et Amandine, Luce, PO et Pépé, PE et Julia, Magali (Pierre une fois ça suffit !), d'être plus que des collègues (et pour les after-works !).

Merci à Nathalie et Noémie pour vos conseils avisés.

A mes co-internes, à mes chefs de radio, aux manip', pour cette ambiance de travail conviviale !

TABLE DES MATIERES :

INTRODUCTION	13
LES METASTASES CEREBRALES	14
LA RADIOTHERAPIE	15
LES COMPLICATIONS POST-RADIQUES	18
LES COMPLICATIONS AIGUES	18
LES COMPLICATION SEMI-RETARDEES	18
LES COMPLICATIONS RETARDEES.....	18
Physiopathologie de la radionécrose	18
Incidence de la radionécrose.....	19
Aspect morphologique de la radionécrose en IRM	19
Evolution de la radionécrose	19
LA RECIDIVE TUMORALE	20
INCIDENCE	20
ASPECT MORPHOLOGIQUE EN IRM.....	20
L'IMAGERIE MULTIMODALE	21
IRM DE PERFUSION.....	21
La perfusion par Arterial Spin Labelling (ASL) :.....	21
La séquence BOLD	21
La perfusion T2 par effet de premier passage (DSC-PWI)	22
La perfusion T1 (DCE-PWI).....	24
LA SPECTROSCOPIE.....	26
PERFORMANCES DE L'IMAGERIE MULTIMODALE	28
PERFORMANCES DU CRITERE rCBV	28
PERFORMANCES DU CRITERE Cho/NAA	29
NOTRE ETUDE DIJONNAISE	30
INTRODUCTION	31
MATÉRIEL et MÉTHODE.....	31
RESULTATS.....	35
DISCUSSION	37
CONCLUSION	40

TABLE DES TABLEAUX :

TABLEAU 1 : INCIDENCE DES METASTASES CEREBRALES	14
TABLEAU 2 : VARIATIONS DE CHO/NAA EN FONCTION DE LA NATURE DE LA LESION.	27
TABLEAU 3 : PERFORMANCES DU CRITERE RCBV (17,27).	28
TABLEAU 4 : PERFORMANCES DU CRITERE CHO/NAA (17,27).	29
TABLEAU 5 : POPULATION ETUDIEE.	35
TABLEAU 6 : RESULTATS.	36

TABLE DES FIGURES :

FIGURE 1: GTV = CTV (A), PTV (B)	16
FIGURE 2: ARBRE DECISIONNEL PROPOSE PAR L'ANOCEF(8)	17
FIGURE 3: POSITIONNEMENT DU PLAN D'EXCITATION EN BLEU FONCE ET DU PLAN D'ACQUISITION EN BLEU CLAIR (21)	21
FIGURE 4 : SCHEMA EXPLIQUANT LES CALCULS DU RCBV, CBF ET TEMPS DE TRANSIT MOYEN (MTT) PAR DSC-PWI (23)	23
FIGURE 5. LES TROIS COURBES DE PERFUSION POSSIBLES	24
FIGURE 6 : MODELE BI-COMPARTMENTAL	25
FIGURE 7 : COURBE SIGNAL SUR TEMPS OBTENUE PAR DCE-PWI	25
FIGURE 8 : SPECTRE DANS DU PARENCHYME SAIN A TE 30MS (A) ET A TE 135MS (B)	26
FIGURE 9: ILLUSTRATION D'UN CAS DE RECIDIVE TUMORALE	33
FIGURE 10: ILLUSTRATION D'UN CAS DE RADIONECROSE	34
FIGURE 11: PERFORMANCES DU RCBV; FIGURE 12: PERFORMANCES DU CHO/NAA	36

LISTE DES ABREVIATIONS :

18F-FDOPA	6-[18F]-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine
18F-FET	O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine
AIF	Arterial Input Function
ASL	Arterial Spin Labelling
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
C_a	Concentration afférente
CBF	Cerebral Blood Flow
C_e	Concentration efférente
CGFL	Centre Georges-François LECLERC
Cho	Choline
Cho/NAA	Rapport Choline sur N-Acétyl-Aspartate
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CSI	Chemical Shift Imaging
CTV	Clinical Target Volume
DCE-PWI	Dynamic Contrast Enhanced-Perfusion Weighted Imaging
DSC-PWI	Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced -Perfusion Weighted Imaging
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOV	Field Of View
GTV	Gross Target Volume
IAUC	Intensity Area under the Curve
IC	Intervalle de confiance
IRM	Imagerie de résonance magnétique
MTT	Mean Transit Time
NAA	N-Acétyl-Aspartate
P	Perméabilité capillaire
PET-SCAN	Position Emission Tomography
PSR	Pourcentage of Signal Recovery
PTV	Planning Target Volume
rCBV	Relative Cerebral Blood Volume
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest
ROIc	Region Of Interest controlatérale
S	Surface d'échange
SVS	Single Voxel Spectroscopy
TE	Temps d'Echo
TR	Temps de Repos
TTP	Time To Peak
V_e	Volume Extracellulaire
V_p	Volume plasmatique
κ-trans	Constante de perméabilité Ve vers Vp
κ-trans	Constante de perméabilité Vp vers Ve

INTRODUCTION

A Dijon, les patients atteints de métastases cérébrales sont suivis conjointement par le CHU et le Centre Georges François Leclerc. Leur prise en charge est systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire conformément aux recommandations du Plan Cancer 2003 et conformément à l'article D. 6124-131 du Code de la Santé Publique. A l'issue de celle-ci, plusieurs lignes de traitements, curatives ou palliatives, peuvent être proposées.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux lésions cérébrales traitées par radiothérapie stéréotaxique. Après irradiation, les lésions sont régulièrement surveillées par IRM morphologiques. Sur ces imageries de contrôle peuvent apparaître des prises de contrastes compatibles avec une radionécrose (1) ou une récurrence tumorale, parfois difficiles à différencier en IRM morphologique (2). Des séquences supplémentaires peuvent aider au diagnostic et nous avons fréquemment recours à l'IRM multimodale associant des séquences de perfusion et de spectroscopie.

En premier lieu, nous exposerons les données épidémiologiques relatives aux métastases cérébrales. Nous aborderons dans un second temps quelques notions de radiothérapie, en particulier les techniques, leurs indications et éventuelles complications. Puis nous décrirons les différentes techniques de perfusion par IRM et de spectroscopie. Nous nous intéresserons ensuite à leurs performances diagnostiques. Enfin, nous détaillerons l'étude rétrospective que nous avons menée au CHU de Dijon Bourgogne, dont l'objectif principal était de tester la concordance des critères rCBV en DSC-PWI et du rapport Cho/NAA en spectroscopie. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les valeurs de sensibilité et de spécificité intrinsèques de ces deux techniques.

LES METASTASES CEREBRALES

Les métastases cérébrales sont la principale complication neurologique des tumeurs solides. Entre 20 à 40% des néoplasies primitives extra crâniennes développeront des métastases cérébrales (3).

L'institut National du Cancer a estimé, en 2015, le nombre de personnes de plus de 15 ans, vivantes et ayant eu un cancer au cours de leur vie, à environ 3 millions (1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes).

Le cancer broncho-pulmonaire est la 1^{ère} cause de métastases cérébrales (environ 40 à 50% des métastases cérébrales), suivi du cancer du sein et du mélanome (4).

Sans tenir compte de leur prévalence, les cancers primitifs avec le plus haut taux d'incidence de métastases cérébrales sont le cancer broncho-pulmonaire, le cancer du rein, le mélanome, le cancer du sein et le cancer colorectal (Tableau 1).

Tableau 1 : Incidence des métastases cérébrales

Lésion primitive	Incidence selon Barnholtz-Sloan et al.(5) (%)	Incidence selon Schouten et al.(6) (%)
Cancer broncho-pulmonaire	16,3	19,9
Cancer rénal	9,8	6,9
Mélanome	7,4	5,5
Cancer du sein	5	6,5
Cancer colorectal	1,2	1,8

LA RADIOTHERAPIE

L'objectif de la radiothérapie est d'exposer un tissu cellulaire à une irradiation ionisante afin d'obtenir une lyse tissulaire par création de radicaux libres et de lésions moléculaires.

Une dégradation des acides nucléiques plus importante que ses facultés de réparation entraîne la mort cellulaire.

Cette irradiation ionisante peut correspondre à un rayonnement X généré par un accélérateur de particules produisant des ondes électromagnétiques d'énergie comprise entre 4 et 25 MeV ou à un rayonnement gamma (Gammaknife).

Il existe plusieurs schémas d'irradiation au niveau cérébral :

- Une irradiation de l'encéphale dans sa globalité, appelée irradiation *in toto*.
- Une irradiation focale des lésions en respectant le parenchyme sain adjacent, appelée radiothérapie stéréotaxique.

La radiothérapie stéréotaxique consiste à délivrer de très fortes doses de radiothérapie, dans de petits volumes lésionnels, en un nombre restreint de séances et au moyen d'un système de contention optimal dans le but d'épargner les organes sains avoisinants. Elle peut être délivrée en une séance unique (radiothérapie non fractionnée, ou radiochirurgie) ou en plusieurs fractions (radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques).

Plusieurs procédés sont disponibles pour contrôler les zones d'irradiation :

- La modulation du débit de dose d'irradiation délivré par chacun des faisceaux par Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI).
- Un moyen de contention optimal afin d'assurer une parfaite stabilité du patient au cours de l'irradiation.

Il est nécessaire avant toute irradiation de définir plusieurs volumes cibles (Figure 1) :

- Le Gross Target Volume (GTV) qui correspond à la lésion macroscopique selon les données de l'imagerie.
- Le Clinical Target volume (CTV) qui comprend une marge de sécurité correspondant à un probable envahissement microscopique, non appliqué dans les métastases cérébrales.
- Le Planning Target Volume (PTV) qui comprend une marge de sécurité permettant de compenser les imperfections liées à la focalisation des rayons, aux incertitudes de repositionnement et aux mouvements du patient.

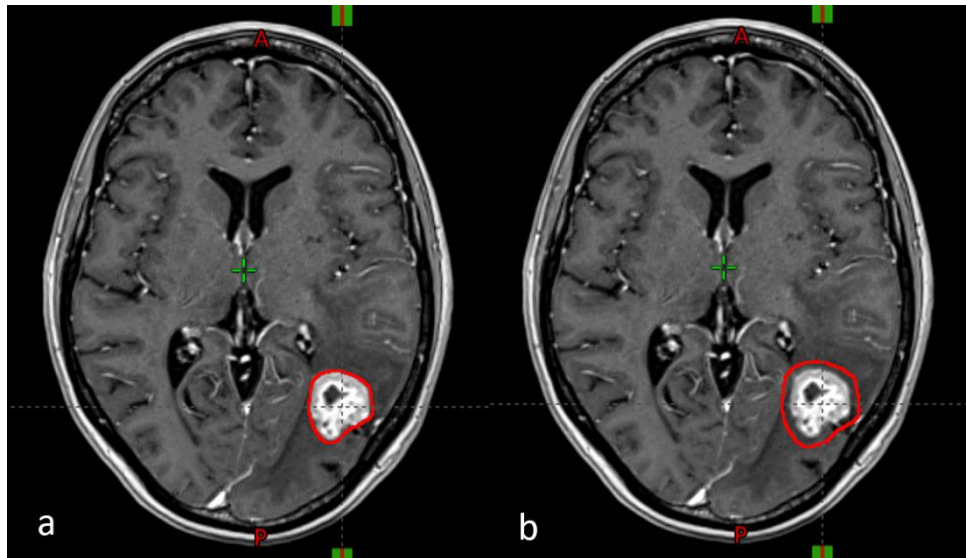


Figure 1: GTV = CTV (a), PTV (b)

Le radiothérapeute décide d'un schéma d'irradiation comprenant une dose d'irradiation en Gray (Gy), et un fractionnement (correspondant au nombre de séances).

Lors de la prise en charge des métastases cérébrales, la radiothérapie stéréotaxique peut être proposée lorsque la durée de vie du patient est estimée à plus de 3 mois. On distingue trois schémas d'irradiation définis selon le nombre et la taille des lésions (7,8) (Figure 2):

- Une radiothérapie exclusive en conditions stéréotaxiques, sans chirurgie ni irradiation de l'encéphale *in toto* planifiée, est proposée lorsque le patient présente jusqu'à 3 métastases de moins de 3 cm chacune et dont la maladie extra-crânienne est contrôlée. Ce schéma se discute également chez les patients ayant jusqu'à 5 métastases.
- Une radiothérapie en conditions stéréotaxiques, après chirurgie macroscopiquement complète d'une lésion de plus de 3 cm, est proposée lorsque le patient présente jusqu'à 3 métastases. Ce schéma se discute également chez les patients ayant jusqu'à 5 métastases.
- Une radiothérapie en conditions stéréotaxiques en combinaison avec une irradiation encéphalique totale, est proposée chez les patients présentant plus de 3 à 5 métastases, avec au maximum une lésion de plus de 3cm.

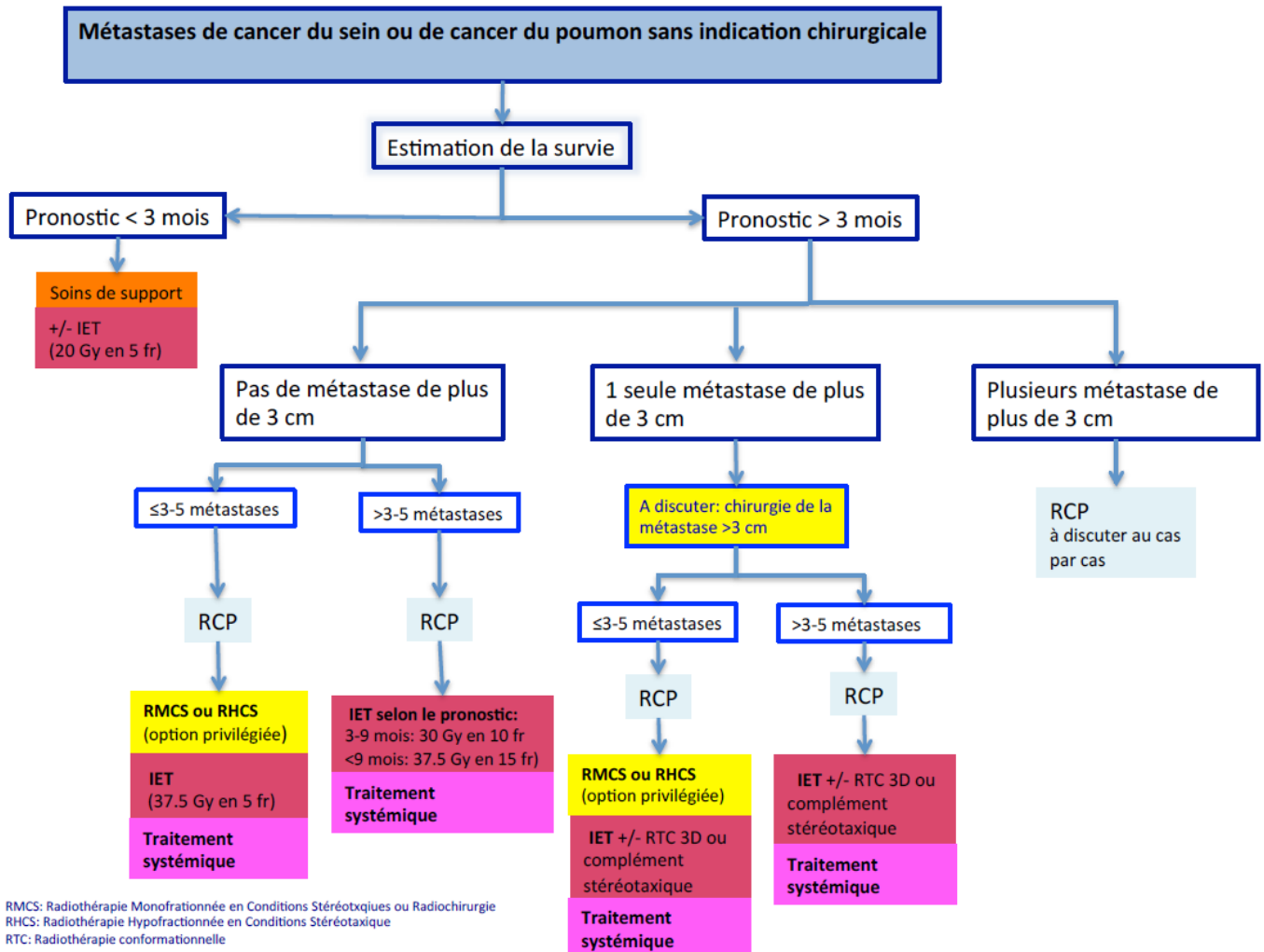


Figure 2: Arbre décisionnel proposé par l'ANOCEF(8)

Il est non recommandé de renouveler une radiothérapie stéréotaxique sur un site déjà traité pour limiter le risque de radionécrose. En cas de récurrence tumorale après radiothérapie stéréotaxique, une irradiation de l'encéphale en totalité reste possible.

LES COMPLICATIONS POST-RADIQUES

LES COMPLICATIONS AIGUES

Les complications aiguës peuvent survenir pendant ou immédiatement après l'irradiation. Il s'agit le plus souvent d'une encéphalite aiguë, secondaire à un œdème résultant de l'augmentation de la perméabilité des capillaires. Les symptômes sont une somnolence, des céphalées et des troubles neurologiques transitoires. Les lésions sont réversibles et peuvent répondre favorablement à un traitement par corticoïdes. D'autres complications, moins fréquentes peuvent être observées : des syndromes de vasoconstriction réversible postérieure (PRES), des thrombophlébites cérébrales, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques (9,10).

LES COMPLICATIONS SEMI-RETARDEES

Les complications semi-retardées surviennent généralement dans les deux semaines à six mois suivant l'irradiation.

En imagerie, l'hypersignal FLAIR ou la prise de contraste peuvent se majorer. Ce phénomène local est appelé pseudo progression. Les manifestations neurologiques focales qui en découlent sont également réversibles et peuvent répondre favorablement à un traitement par corticoïdes.

Certains patients peuvent également présenter une somnolence, ou encore des troubles cognitifs transitoires (9,10).

LES COMPLICATIONS RETARDEES

Les complications retardées surviennent plusieurs mois voire plusieurs années après l'irradiation. Il peut s'agir de leuco-encéphalopathies, de calcifications, d'artériopathies post-radiques, de cavernomes et de radionécrose (9,10).

Physiopathologie de la radionécrose

La physiopathologie de la radionécrose est toujours à l'étude. Elle pourrait être secondaire à des pathologies vasculaires radio-induites par augmentation de la perméabilité des capillaires entraînant une augmentation du volume extra-cellulaire et donc un œdème cérébral. Il pourrait s'y associer une occlusion de petits vaisseaux responsables d'une ischémie de perfusion. Il pourrait également s'agir d'une destruction directe radio-induite des cellules gliales responsable d'une démyélinisation. (11,12)

Le risque de radionécrose est dépendant de la dose cumulée, de la dose par fraction et du temps d'exposition. Les principaux facteurs de risque de radionécrose sont les volumes cérébraux sains recevant une irradiation d'au moins 10 Gy ou 12 Gy (13–16). La radionécrose apparaît préférentiellement dans l'isodose de prescription.

Incidence de la radionécrose

Les données de la littérature rapportent une incidence de 7 à 24% des lésions de radionécrose après radiothérapie en conditions stéréotaxiques (17).

Stockham et al. ont retrouvé des incidences similaires, avec 1 à 10% de radionécroses cliniques et 6 à 22% de radionécroses asymptomatiques (18).

Aspect morphologique de la radionécrose en IRM

La radionécrose est visible sous la forme d'une lésion nécrotique, en hypersignal T2, hyposignal T1, cerclée par une prise de contraste périphérique, aux contours irréguliers, mais bien limitée. Ces lésions, décrites sous la forme d'une bulle de savon, d'un gruyère ou d'un poivron, sont aspécifiques.

La nécrose centrale peut contenir des dépôts d'hémosidérine témoignant de remaniements hémorragiques en hyposignal T2*.

Il peut exister un hypersignal FLAIR péri-lésionnel souvent moins important que dans le cadre d'une récurrence tumorale.

Evolution de la radionécrose

Les lésions de radionécrose sont irréversibles. Elles ont tendance à persister ou à augmenter de taille. Le traitement est symptomatique et fait appel aux corticoïdes, à la Pentoxifylline, au Bévacicumab (19,20), et à la chirurgie.

LA RECIDIVE TUMORALE

INCIDENCE

Selon la méta-analyse réalisée par Lamba et al. (3), l'incidence des récurrences locales lors de métastases cérébrales traitées par chirurgie puis par radiothérapie stéréotaxique non fractionnée adjuvante varie de 0 à 60% selon les études.

ASPECT MORPHOLOGIQUE EN IRM

La récurrence tumorale se visualise classiquement sous la forme d'un bourgeon tissulaire en iso-signal T1 rehaussé après injection de produit de contraste.

Elle peut être le siège de remaniements hémorragiques aigus en hyper-signal T1, ou ancien en hyposignal T2*, et de remaniements nécrotiques.

Certaines caractéristiques peuvent dépendre de la lésion primitive, comme un hypersignal T1 spontané dans le cadre des mélanomes par exemple.

L'IMAGERIE MULTIMODALE

IRM DE PERFUSION

La perfusion par Arterial Spin Labelling (ASL) :

Il s'agit d'une technique de perfusion non invasive, ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste.

Cela consiste à « marquer » par une onde de radiofréquence le spin des protons, puis à analyser leur signal dans une région cible située en aval du flux sanguin (Figure 3).

Cette technique permet d'obtenir des données quantitatives sur le flux sanguin cérébral (CBF), exprimées en $\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Elle est, en neuroradiologie, principalement employée dans le cadre de la pathologie ischémique.

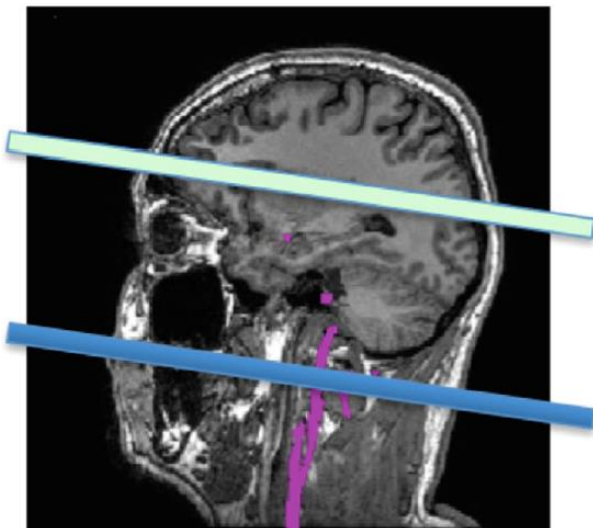


Figure 3: Positionnement du plan d'excitation en bleu foncé et du plan d'acquisition en bleu clair (21).

La séquence BOLD

Il s'agit également d'une technique de perfusion non invasive, ne nécessitant pas d'injection de produit de contraste. Elle se base sur les artefacts de susceptibilité magnétique de la désoxyhémoglobine. Elle est principalement utilisée en imagerie fonctionnelle.

La perfusion T2 par effet de premier passage (DSC-PWI)

Il s'agit d'une technique de perfusion nécessitant une injection de gadolinium.

Ce produit de contraste va être responsable d'un raccourcissement des temps de relaxation T1 et T2.

Le passage de gadolinium dans le secteur vasculaire, va entraîner une diminution du signal T2 et T2* proportionnelle à sa concentration.

Des acquisitions rapides et successives de l'encéphale pondérées en T2* permettent d'obtenir une courbe d'intensité de signal représentant le passage de gadolinium dans le secteur vasculaire avec le temps en abscisse et la concentration en ordonnée.

Cela implique un modèle à compartiment unique sans passage dans le secteur extracellulaire. Ce modèle s'applique particulièrement bien au cerveau en cas d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique.

A partir de cette courbe, en appliquant des modèles pharmacocinétiques faisant intervenir une fonction d'entrée artérielle ou Arterial Input Function (AIF), peuvent être calculés les paramètres suivant (Figure 4) (22) :

- le temps de transit moyen (MTT)
- le temps jusqu'au pic (TTP)
- le volume sanguin cérébral relatif (rCBV)

Le rCBV est une valeur semi-quantitative relative qui nécessite une comparaison au parenchyme sain controlatéral. Le rCBV fournit des renseignements sur le volume sanguin cérébral sans pouvoir préciser sa distribution entre le volume plasmatique et le volume interstitiel. Cette technique est sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique tels que les remaniements hémorragiques, les métaux et les interfaces air-os-parenchyme cérébral (23).

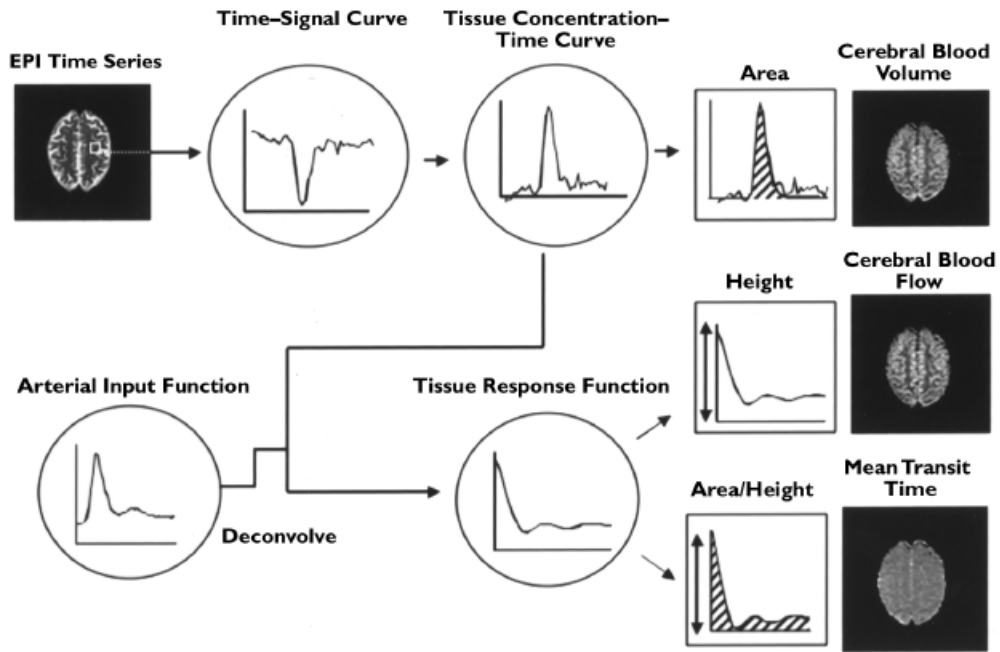


Figure 4 : Schéma expliquant les calculs du rCBV, CBF et temps de transit moyen (MTT) par DSC-PWI. La courbe de signal sur temps pour chaque voxel est convertie en courbe de concentration cellulaire du traceur sur temps. La cartographie du CBV est obtenue à partir de l'aire sous la courbe de la concentration cellulaire du traceur sur temps. La cartographie du CBF est obtenue à partir de la hauteur de la courbe de la fonction de réponse tissulaire. La cartographie du MTT est obtenue en divisant l'aire sous la courbe de la fonction de réponse tissulaire par sa hauteur. Pour obtenir une courbe de fonction de réponse tissulaire, il faut réaliser une déconvolution de la courbe de concentration tissulaire sur temps par la fonction d'entrée artérielle (=courbe de concentration artérielle sur temps). EPI est une séquence echoplanar (23).

La perfusion T1 (DCE-PWI)

Il s'agit également d'une technique de perfusion nécessitant une injection de Gadolinium. Le gadolinium en étant responsable d'un raccourcissement du temps de relaxation longitudinal va provoquer une augmentation de signal.

La perfusion T1 peut être analysée de manière visuelle, semi quantitative ou quantitative.

L'analyse visuelle permet l'obtention de 3 types de courbes selon le gradient du pic d'intensité de signal et le pourcentage de wash-out (Figure 5). Exemple des tumeurs parotidiennes (24).

- Type A : augmentation progressive du signal ou plateau ascendant. Courbe d'allure bénigne en faveur d'un adénome pléiomorphe.
- Type B : augmentation rapide du signal suivie d'un wash-out supérieur à 30%. Courbe d'allure bénigne si aspect morphologique de tumeur de Whartin.
- Type C : augmentation rapide du signal suivie d'un wash-out inférieur à 30%. Courbe d'allure maligne.

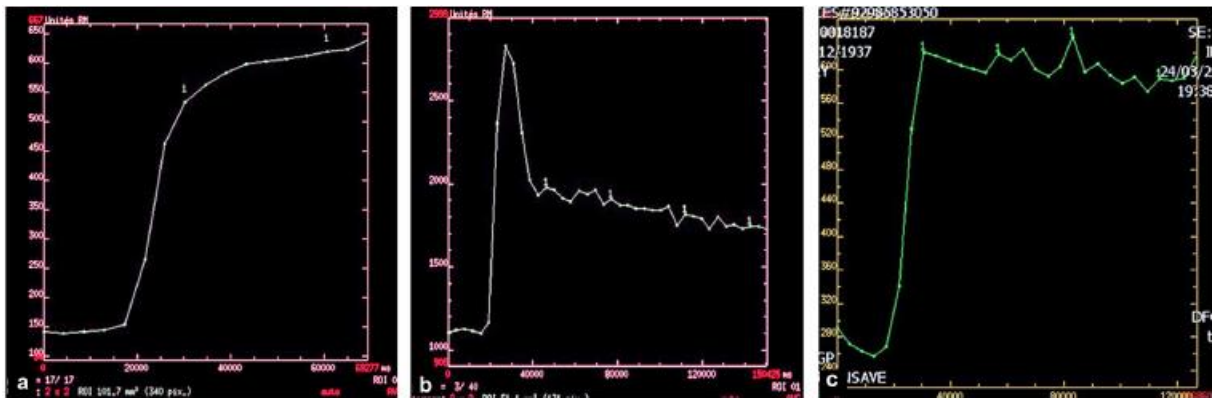


Figure 5. Les trois courbes de perfusion possibles: le plateau ascendant (a) est une courbe évocatrice d'une tumeur bénigne de type adénome pleomorphe; une courbe avec un pic précoce et un wash-out supérieur à 30 % est compatible avec une tumeur de Whartin; un plateau descendant avec wash-out inférieur à 30% (c) est une courbe évocatrice de tumeur maligne.

L'analyse semi-quantitative correspond à l'analyse des paramètres mesurables sur la courbe d'intensité de signal

- Le gradient de la pente de rehaussement ou Wash-in
- Le temps d'arrivée au pic (TTP)
- L'amplitude
- L'aire sous la courbe (IAUC)
- Le lavage (ou wash-out)

L'analyse quantitative permet de calculer des paramètres pharmacocinétiques. Elle repose sur une représentation de la vascularisation cérébrale par un modèle bi-compartmental (Figure 6).

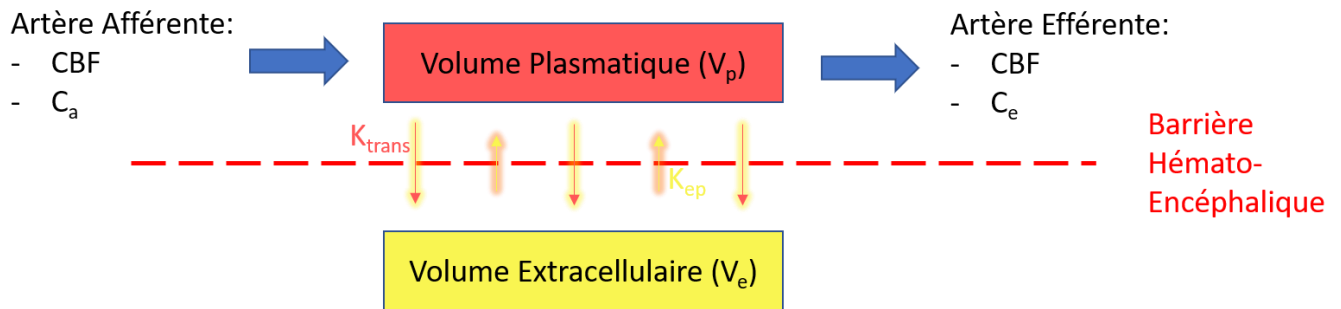


Figure 6 : Modèle bi-compartimental

Le gadolinium arrive par une artère afférente selon le flux sanguin cérébral (CBF), avec une concentration (C_a). Il se distribue de manière homogène dans le volume plasmatique (V_p). Il diffuse dans le volume extracellulaire (V_e) avec une constante de perméabilité K_{trans} qui dépend du produit de la perméabilité capillaire (P) et de la surface d'échange (S), et du CBF. Il va également diffuser du V_e vers le V_p avec une constante de perméabilité K_{ep} . Il repartira avec le même CBF mais avec une concentration efférente (C_e).

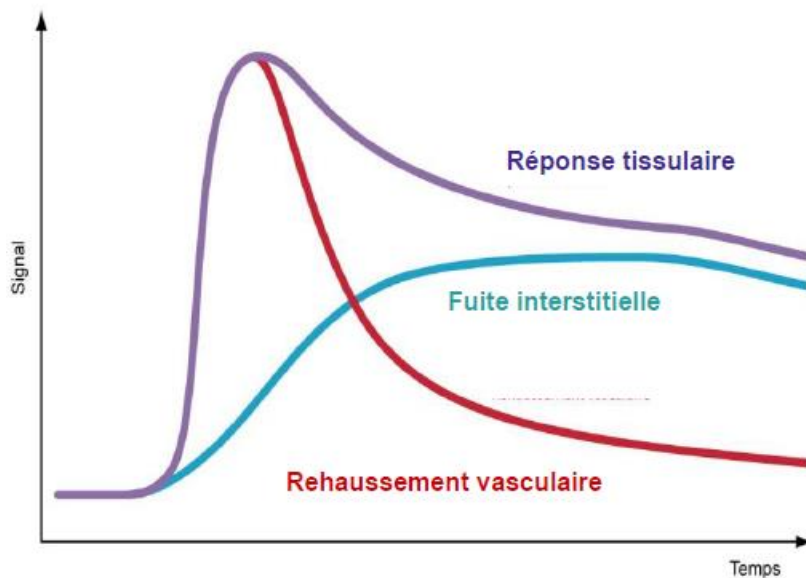


Figure 7 : Courbe signal sur temps obtenue par DCE-PWI. La réponse tissulaire est le résultat du rehaussement vasculaire et de la fuite interstitielle (25).

Comme pour la DSC-PWI, une analyse quantitative n'est possible qu'après une déconvolution de la courbe d'intensité de signal sur temps par une AIF pour obtenir la courbe de réponse tissulaire (Figure 7). L'application de modèles mathématiques comme celui de Tofts (26) va ensuite permettre de calculer chacun de ces paramètres.

LA SPECTROSCOPIE

La spectroscopie est une technique d'IRM permettant l'étude des molécules contenant des protons d'hydrogène autres que les molécules d'eau.

Elle se base sur les artefacts de déplacement chimique pour recueillir un signal en fonction des fréquences de précession des atomes dans l'organisme. Ces différences de fréquence de précession sont liées aux interactions des atomes avec l'environnement, et aux interactions intramoléculaires.

Cela permet d'obtenir sous la forme d'un graphique les fréquences de résonance des métabolites en partie par millions (ppm) en abscisse et leurs concentrations en ordonnée à deux temps d'écho (TE) différents (TE 30ms et TE 135ms) (Figure 8).

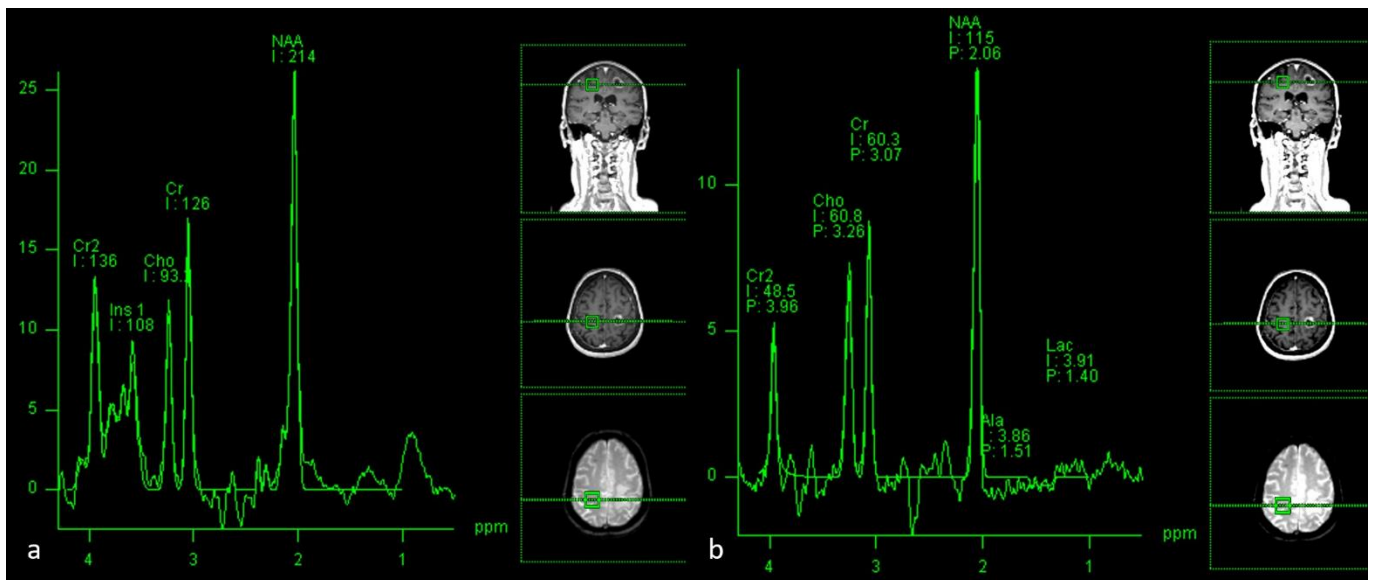


Figure 8 : Spectre dans du parenchyme sain à TE 30ms (a) et à TE 135ms (b).

Il existe deux types de spectroscopie :

- La Chemical Shift Imaging (CSI) permet d'analyser plusieurs voxels sur le même plan de coupe, aux deux temps d'écho
- La Single Voxel Spectroscopy (SVS), plus rapide, correspond à l'analyse d'un seul voxel aux deux temps d'écho.

Les principaux métabolites étudiés sont :

- Le N-Acétyl-Aspartate (NAA) qui est un marqueur de l'intégrité neuronale (pic à 2,02 ppm)
- La choline (Cho) qui est un témoin de l'activité membranaire (pic à 3,22 ppm)
- Les lactates qui sont un marqueur d'anaérobiose et de nécrose (double pic à 1,33 ppm, positif au TE 30ms, puis négatif au TE 135ms)
- Les lipides (double pic à 1,33 et 0,9 ppm, qui reste positif au TE 135 ms)

Tableau 2 : Variations de Cho/NAA en fonction de la nature de la lésion.

Récidive tumorale	Perte de l'intégrité neuronale : \searrow NAA	Prolifération tissulaire et hypermétabolisme membranaire : \nearrow Cho	\nearrow Cho/NAA ++
Radionécrose	Perte de l'intégrité neuronale : \searrow NAA	Pas de prolifération tissulaire : Pas d' \nearrow majeure de Cho	\nearrow Cho/NAA +/-

PERFORMANCES DE L'IMAGERIE MULTIMODALE

PERFORMANCES DU CRITERE rCBV

Tableau 3 : Performances du critère rCBV (17,27).

Etude	Valeur Seuil	Récidive tumorale	Radionécrose	Significativité	Sensibilité	Spécificité	Nombre de patient
Mitsuya et al. (27)	2,1	3,5 (2,1-10)	1 (0,39-2,57)	< 0,001	100%	95,2%	27
Sugahara et al. (28)	1	2,51 +/- 1,47	1,29 +/- 0,71	0,03	50%	90%	20
Muto et al. (29)	2,1	4,28 +/- 2,09	0,72 +/- 0,41	< 0,05	100%	100%	29
Barajas et al. (30)	1,54	2,38 +/- 0,95	1,54 +/- 0,92	0,024	91,30%	72,73%	27 (30 lésions)
Barajas et al. (31)	1,75	2,38 +/- 0,87	1,57 +/- 0,67	<0,01	78,92%	71,58%	57
Huang et al. (32)	2	2,49 +/- 1,73	1,03 +/- 0,23	0,02	56%	100%	26 (33 lésions)

PERFORMANCES DU CRITERE Cho/NAA

Tableau 4 : Performances du critère Cho/NAA (17,27).

Etude	Type de lésion	Cho/NAA	Sensibilité	Spécificité	Patients
Smith et al. (33)	Récidive tumorale	3,20 (1,30-6,47)			
	Radionécrose	1,43 (0,83-2,40)	0,85	69,20%	33
	significativité (p)	<0,001			
Plotkin et al. (34)	Récidive tumorale	1,51 +/- 0,57			
	Radionécrose	0,74 +/- 0,24	89%	83%	25
	significativité (p)	<0,0001			
Zeng et al. (35)	Récidive tumorale	3,03 +/- 1,19			
	Radionécrose	1,42 +/- 0,21	94,10%	100%	28
	significativité (p)	<0,01			
Matsusue et al. (36)	Récidive tumorale	1,56 +/- 0,82			
	Radionécrose	1,16 +/- 0,91	90%	66,70%	15
	significativité (p)	> 0,05			
Huang et al. (32)	Récidive tumorale	1,32 +/- 1,25			
	Radionécrose	1,18 +/- 0,37	36%	55	26 (33 lésions)
	significativité (p)	0,46			
Elias et al. (37)	Récidive tumorale	2,81 +/- 0,82			
	Radionécrose	1,39 +/- 0,46	86%	90%	25
	significativité (p)	0,0004			

NOTRE ETUDE DIJONNAISE

ASSOCIATION DE LA PERFUSION ET DE LA SPECTROSCOPIE EN IRM 3T POUR DIFFÉRENCIER LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE D'UNE RÉCIDIVE TUMORALE DANS LE SUIVI DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES TRAITÉES PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE.

Alan RAHMANI, Pierre-Olivier COMBY, Brivaël LEMOGNE, Mickael GRELAT, Nathalie BAUDOUIN, Noémie VULQUIN, Aurélie BERTAUT, Frédéric RICOLFI, Pierre THOUANT.

INTRODUCTION : Il n'existe pas de critères d'imagerie consensuels pour discriminer récurrence tumorale et radionécrose cérébrale après radiothérapie stéréotaxique des métastases. L'objectif de notre étude est de tester les performances diagnostiques de l'IRM multimodale en confrontant l'imagerie de perfusion et la spectroscopie.

METHODE : Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective monocentrique incluant 24 patients présentant 26 lésions (11 radionécroses et 15 récurrences tumorales). Les données de la perfusion (relative Cerebral Blood Volume (rCBV)) et de la spectroscopie (rapport Choline sur N-Acétyl-aspartate (Cho/NAA)) ont été confrontées aux données du suivi. Les données ont été analysées par des tests statistiques de concordance du kappa (κ) et des courbes ROC.

RESULTATS : Les données de la perfusion et de la spectroscopie étaient concordantes dans 15 cas sur 25 ($\kappa = 0,1935$; IC 95% [-0,1869 - 0,5740]). Le diagnostic évoqué lors de la première IRM multimodale a été confirmé par les données du suivi dans 23 cas sur 26 ($\kappa = 0,7665$; IC 95% [0,5188 - 1,000]). Les critères de perfusion ont permis de diagnostiquer correctement 22 lésions sur 26 avec une sensibilité de 73,3% (48%-89,1%) et une spécificité de 100% (74,1%-100%) pour un meilleur seuil discriminant à 1,48. Les critères de spectroscopie ont permis de diagnostiquer correctement 15 lésions sur 25 avec une sensibilité de 57,10% (32,6%-78,6%) et une spécificité de 63,6(35,4%-84,8%) pour un meilleur seuil discriminant à 2,28.

CONCLUSION : Dans notre population, les données de perfusion et de spectroscopie sont faiblement concordantes. L'analyse du rCBV a permis de différencier la récurrence tumorale et la radionécrose avec une meilleure sensibilité et spécificité que le rapport Cho/NAA.

Mot clefs : Radionécrose cérébrale, Récurrence tumorale, métastases cérébrales, rCBV, Cho/NAA.

INTRODUCTION

Les métastases cérébrales sont la principale complication neurologique des cancers solides(5,6,38). A Dijon, les patients atteints de métastases cérébrales sont suivis conjointement par le CHU et le Centre Georges François Leclerc. Les lésions traitées par radiothérapie stéréotaxiques(7) bénéficient d'une surveillance régulière par IRM morphologique. Lors de ce suivi peuvent apparaître des prises de contrastes compatibles avec une radionécrose (1) ou une récurrence tumorale, parfois difficiles à différencier en IRM morphologique (2). Afin de faire la différence entre ces deux diagnostics, nous avons recours à une IRM multimodale qui associe des séquences de perfusion T2 (DSC-MRI) et de spectroscopie. Il a été montré que l'analyse du relative Cerebral Blood Volume (rCBV) en IRM de perfusion et du rapport Choline sur N-ACETYL-ASPARTATE (Cho/NAA) en spectroscopie permettent de prévoir l'évolution de la lésion (17,29,39,40). Nous nous sommes interrogés sur la pertinence de chacun de ces critères diagnostiques.

L'objectif principal de ce travail était de tester la concordance des critères de perfusion et de spectroscopie. Les objectifs secondaires étaient de déterminer les valeurs de spécificité et de sensibilité intrinsèques de chacun de ces critères pour le diagnostic des récurrences tumorales.

MATÉRIEL et MÉTHODE

Population :

Il s'agit une étude observationnelle analytique, rétrospective, monocentrique réalisée au CHU de DIJON en 2018. Tous les patients traités par radiothérapie stéréotaxique et ayant bénéficiés d'une IRM multimodale entre le 01/10/2012 et le 06/02/2018 étaient éligibles à notre étude. Le seul critère d'exclusion était la perte des données de l'imagerie multimodale.

Nous avons recueilli les données concernant l'âge, le sexe, la lésion primitive, la présence initiale de métastase, les données morphologiques de l'IRM de fusion pré-radiothérapie, des IRM morphologiques de suivi, et de la première imagerie multimodale.

Protocole d'imagerie :

Les IRM multimodales ont toutes été réalisées au CHU de Dijon par une IRM MAGNETOM SKYRA 3 Tesla.

Le protocole d'IRM de perfusion était le suivant : Temps de repos (TR) 1580ms/ temps d'écho (TE) 30ms, largeur de bande passante de 1220 Hz/Px, field of view (FOV) 220mm X 220mm, angle de bascule 90°, 24 coupes de 3mm d'épaisseur, 70 mesures étaient réalisées pour chaque coupe pour l'analyse de la perfusion DSC-PWI. Les données ont été retraitées par l'application Syngo.via et relue par un neuroradiologue expérimenté.

Le protocole de spectroscopie était le suivant : TE court : TR 2000ms/TE 30ms, nombre d'excitation 80, angle de bascule de 90°, voxel de 20 X 20 X 20mm. TE long : TR 2000ms/TE 135ms, nombre d'excitation 96, angle de bascule de 90°, voxel de 20 X 20 X 20mm.

Analyse des données :

En IRM de perfusion par DSC-MRI, les images étaient reconstruites sur l'application Syngo.via (Siemens Healthcare). Un neuroradiologue sénior a contouré les régions d'intérêt (ROI) dans la lésion prenant le contraste. Une ROI controlatérale (ROIc) était générée informatiquement puis manuellement déplacée dans le parenchyme sain. Le rCBV était défini comme le plus grand rapport ROI/ROIc obtenu.

En spectroscopie, un neuroradiologue a placé des volumes d'intérêt dans la lésion prenant le contraste et dans la substance blanche saine controlatérale. Les valeurs de choline, NAA, et le rapport Cho/NNA étaient générées automatiquement. Les images obtenues sont représentées par les figures 9 et 10.

Diagnostic des lésions :

L'imagerie multimodale était en faveur d'une récurrence tumorale lorsque le rCBV était supérieur à 1,75, ou que le rapport Cho/NAA était supérieur à 2,2. L'absence de ces deux critères était en faveur d'une radionécrose.

Les données du suivi nous ont ensuite permis de conforter ou d'infirmer ce diagnostic. Il a été conclu à une récurrence tumorale lorsque la lésion progressait sur les IRM suivantes, lorsque les critères d'IRM multimodale se situaient à distance, lorsqu'un diagnostic anatomopathologique de récurrence était posé, ou en cas d'aggravation neurologique ou de décès du patient sans autre raison apparente. Une stabilité ou une régression des images sur les IRM de suivi permettait de conclure à une radionécrose.

Tests statistiques :

Les concordances entre la perfusion et la spectroscopie, entre la perfusion et les données du suivi, puis entre la spectroscopie et les données du suivi ont été déterminées par le coefficient du kappa de Cohen avec un intervalle de confiance (IC) de 95%. Pour chaque variable continue, la meilleure valeur seuil permettant d'augmenter la sensibilité et la spécificité a été calculée en utilisant des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et l'indice de Youden. Pour chaque valeur seuil, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic des récurrences tumorales ont été calculées avec un IC de 95%. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

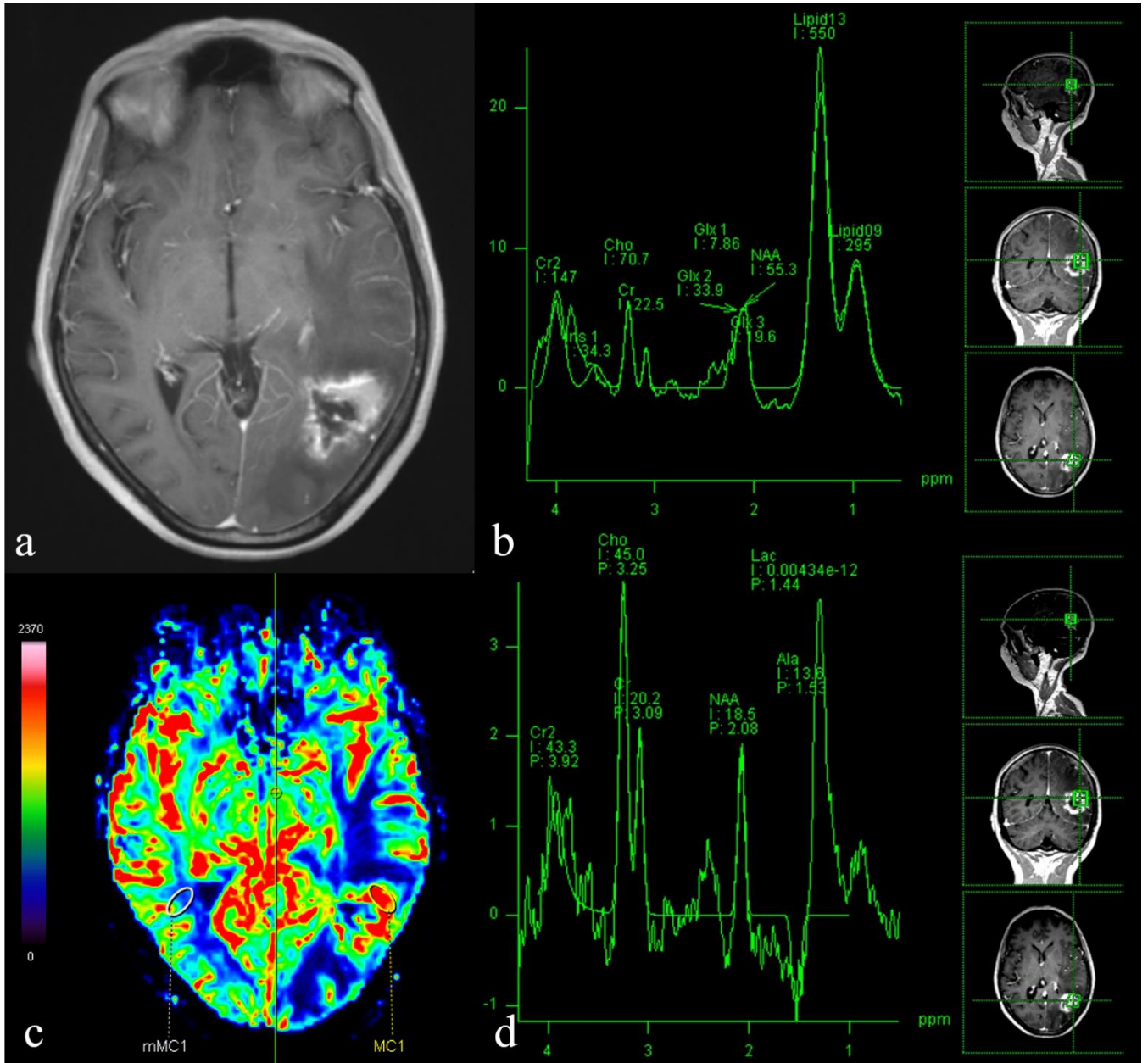


Figure 9: Illustration d'un cas de récurrence tumorale; axiale T1 après injection de gadolinium (a), b SVS TE 30ms (b), cartographie de CBV (c), SVS TE 135ms (d).

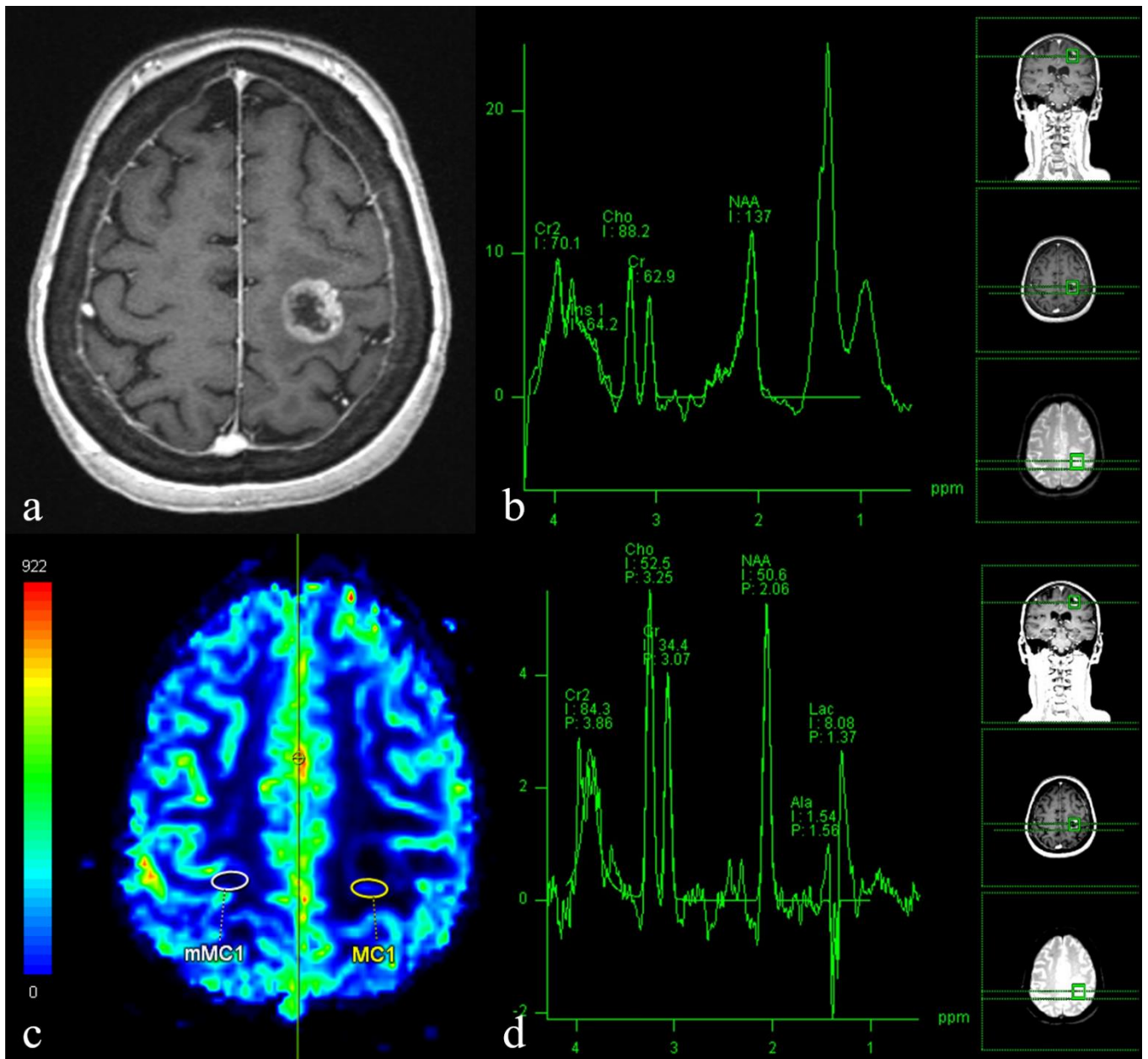


Figure 10: Illustration d'un cas de radionécrose; axiale T1 après injection de gadolinium (a), b SVS TE 30ms (b), cartographie de CBV (c), SVS TE 135ms (d).

RESULTATS

Vingt-six patients présentant 28 lésions étaient éligibles à notre étude. Parmi ceux-ci, 2 patients ont été exclus en raison de la perte des données de l'imagerie multimodale. Au total, 24 patients avec 26 lésions ont été inclus dans l'étude. Il manquait les données de la spectroscopie pour un patient. Les caractéristiques de notre population sont indiquées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Population étudiée.

Sexe	15 femmes 9 hommes
Age	44 à 80 ans Moyenne : 56 ans
Cancers Primitifs	Poumon : 12 Sein : 7 Digestif : 3 Rein : 1 Vessie : 1
Présence initiale de métastases	Oui : 9 Non : 13 Inconnu : 1

Lors du suivi, 11 lésions ont été définies comme de la radionécrose et 15 lésions comme une récurrence tumorale. Les valeurs de rCBV et de Cho/NAA sont indiquées dans le tableau 6.

Selon les données de la perfusion, 15 lésions ont été étiquetées radionécrose et 11 lésions récurrence tumorale. Selon les données de la spectroscopie, 13 lésions ont été étiquetées radionécrose et 12 lésions récurrence tumorale. Les données de la perfusion et de la spectroscopie étaient concordantes dans 15 cas sur 25, et discordantes dans 10 cas sur 25 ($\kappa = 0,1935$; IC 95% [-0,1869 - 0,5740]).

La première imagerie multimodale a permis de diagnostiquer correctement 23 lésions sur 26. Le diagnostic était erroné dans 3 cas ($\kappa = 0,7665$; IC 95% [0,5188 - 1,000]). Cela correspond à un accord fort selon le coefficient du kappa de Cohen.

Les critères de perfusion seuls ont permis de diagnostiquer correctement 22 lésions sur 26 avec une sensibilité de 73,3% (48%-89,1%) et une spécificité de 100% (74,1%-100%) pour une meilleure valeur seuil discriminante à 1,48 (Figure 11). Les quatre erreurs concernaient des lésions diagnostiquées « radionécrose » alors qu'il s'agissait d'une récurrence tumorale.

Les critères de spectroscopie seuls ont permis de diagnostiquer correctement 15 lésions sur 25 avec une sensibilité de 57,10% (32,6%-78,6%) et une spécificité de 63,6(35,4%-84,8%) pour une meilleure valeur seuil discriminante à 2,28 (Figure 12). Les erreurs concernaient 6 lésions diagnostiquées « radionécrose » alors qu'il s'agissait de récurrences tumorales et 4 lésions diagnostiquées « récurrence tumorale » alors qu'il s'agissait de radionécroses.

Tableau 6 : Résultats.

	Radionécrose	Récidive	Test statistique
rCBV			Student
Moyenne	0,9 +/- 0,37	2,37 +/- 1,15	P = 0,0004
Médiane (min-max)	0,9 (0,4 - 1,46)	2,33 (0,6 - 4,26)	
Cho/NAA			Mann-Whitney
Moyenne	2,04 +/- 1,02	13,85 +/- 35,56	0,1888
Médiane (min-max)	2,12 (1 - 4,33)	2,51 (0,95 - 135,99)	

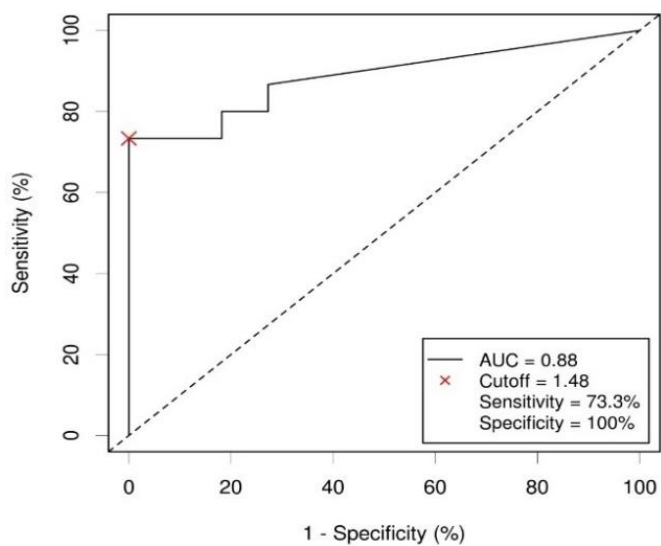


Figure 11: Performances du rCBV

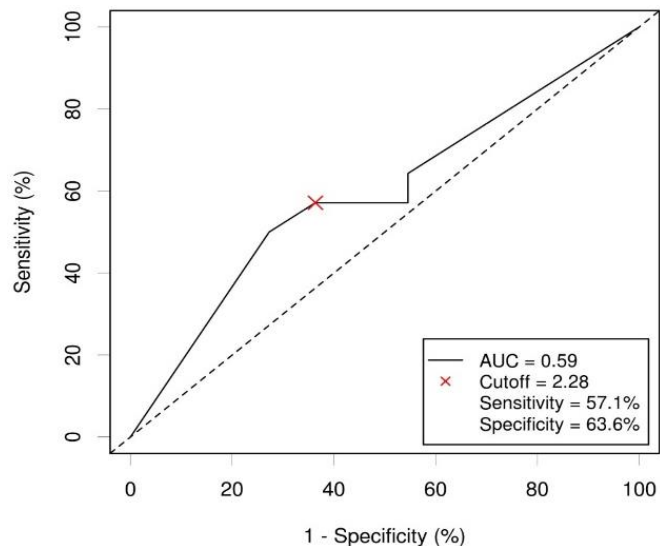


Figure 12: Performances du Cho/NAA

DISCUSSION

Dans le suivi des métastases cérébrales traitées par radiothérapie stéréotaxique, il est primordial de différencier la radionécrose d'une récurrence tumorale. Pour cela, l'examen de référence est la biopsie stéréotaxique avec analyse histologique. Ce geste n'est pourtant pas réalisé de manière systématique en raison de son caractère invasif. Dans notre population, nous disposons de seulement 5 preuves histologiques sur les 26 lésions étudiées. Ces échantillons tissulaires ont été obtenus lors d'exérèses chirurgicales de lésions suspectes de récurrence. Après analyse anatomopathologique, il s'agissait de 4 récurrences tumorales et d'une radionécrose.

De nombreuses études sont à la recherche d'alternatives diagnostiques non invasives. Les approches anatomopathologiques mettent en avant des différences vasculaires dans la physiopathologie des récurrences tumorales et de la radionécroses (11,12), notamment concernant la néo angiogenèse et l'altération de la barrière hémato-encéphalique. D'autres études visent à établir des critères diagnostiques en imagerie capables de mettre en évidence ces caractéristiques.

Cha et al. (41) ont placé l'imagerie de perfusion au premier plan en montrant que le rCBV est un marqueur de densité microvasculaire dans les tumeurs gliales de la souris avec une significativité $p = 0,018$ (41).

L'analyse du rCBV par DSC-MRI semble d'ailleurs être un critère très utilisé en pratique courante. Les données de la littérature lui attribuent la capacité de distinguer les récurrences avec une sensibilité de 78,92% à 100% et une spécificité de 71,58% à 100% avec des valeurs seuils de 1,54 à 2,1 (27,29,30). En revanche des études prospectives bien conduites vont à l'encontre de ces données. Sugahara et al. ont mis en évidence une sensibilité de seulement 50% et une spécificité de 90% pour une valeur seuil de 1(28).

La valeur du rCBV, et donc du seuil diagnostique, est variable d'une machine à l'autre. Dans notre population, nous avons pu diagnostiquer les récurrences tumorales avec une sensibilité de 73,3% et une spécificité de 100% pour une valeur seuil de 1,48. Nous obtenons des résultats similaires avec une valeur seuil de 1,75 car aucun patient ne présentait de valeur de rCBV entre 1,48 et 1,75. Ces données sont concordantes avec les publications actuelles. Par ailleurs, nous avons appliqué une valeur seuil de rCBV identique pour chaque patient. Les métastases ont probablement des caractéristiques différentes selon le primitif dont elles sont issues. Des analyses pré-thérapeutiques pourraient s'avérer intéressantes pour caractériser la perfusion de la lésion et ainsi définir une valeur seuil ajustée aux caractéristiques de perfusion initiale. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur ce sujet.

Barajas et al. (30) ont étudié en perfusion DSC-MRI l'intérêt du pourcentage of signal-recovery (PSR). L'altération de la perméabilité des capillaires sanguins dans le cadre des récurrences tumorales entraînerait une extravasation du traceur et donc une absence de retour du signal à la ligne de base après l'effet de 1^{er} passage. Le PSR est déterminé en calculant le pourcentage de récupération du signal lors du passage du produit de contraste entre le signal de plus faible intensité et le signal à la fin de l'acquisition. Des valeurs de PSR < 76,3% permettrait de diagnostiquer une radionécrose avec une sensibilité de 95,65% et une spécificité de 100% (30).

La DSC-MRI est très sensible aux artefacts de sensibilité magnétique, et notamment aux remaniements hémorragiques présents dans les suites de métastases préalablement opérées. Cela altère l'analyse du rCBV et du PSR.

La perfusion T1 (DCE-PWI) est une technique plus robuste aux artefacts de susceptibilités magnétiques, et produit des images de meilleure résolution spatiale. Elle permet d'obtenir des données quantitatives pouvant améliorer la reproductibilité inter observateurs (42).

Wang et al. (43) ont montré sur une population de 56 patients des performances équivalentes des cartographies T1 à 5min, 60min et leur différence T1 differ (T1 60min -T1 5min) et de l'analyse du rCBV en DSC-MRI. L'analyse du T1differ avec une valeur seuil de 71,1ms avait une sensibilité de 81,5% et une spécificité de 96,5% alors que l'analyse du rCBV avait une sensibilité de 85,1% et une spécificité 96,5 pour une valeur seuil de 1,74(43).

L'aire sous la courbe de l'intensité de signal (IAUC) d'une perfusion T1 donne une information sur le volume sanguin cérébral sans pouvoir différencier celui des capillaires et de l'espace interstitiel. Koh et al. (44) ont montré sur une population de 72 patients des résultats équivalents entre le rCBV en DSC-PWI et l'analyse de l'IAUC d'une perfusion T1 avec l'avantage de diminuer la variabilité inter-observateurs.

L'application de modèles pharmacocinétiques tels que celui de Tofts (26) permet de calculer de manière quantitative des paramètres de perméabilité vasculaire et des volumes intravasculaire et extracellulaires. Ces données apportent une nouvelle perspective dans l'analyse de la vascularisation des pathologies cérébrales en imagerie. Par exemple, Kuchcinski et al. (45) ont suggéré que des modifications du volume extracellulaire, du volume plasmatique et de la constante de transfert des volumes (K-trans) pourraient être des marqueurs prédictifs précoces de la bonne réponse des métastases cérébrales de cancer du poumon dans les suites d'un traitement anti-angiogénique. Roberts et al. (46) ont montré que la reproductibilité des analyse basées sur ces modèles pharmacocinétiques n'est pas statistiquement moins bonne que l'analyse des paramètres d'IAUC. Ces modèles pharmacocinétiques ne sont, à ce jour, pas encore utilisés pour discriminer radionécrose et récurrence tumorale en pratique courante.

La spectroscopie est également une technique couramment employée pour différencier la radionécrose de la récurrence tumorale. La plupart des études se sont concentrées sur les rapports Cho/NAA et Cho/créatinine permettant de différencier la radionécrose de la récurrence tumorale avec une sensibilité comprise entre 36% et 94,1% et une spécificité comprise entre 55% et 100% (17,32,35,36,47). Les valeurs seuil des critères Cho/NAA et Cho/créatinine ne sont pas consensuelles. Menoux et al. (47) ont décrit une sensibilité du rapport Cho/NAA de 91,7% et une spécificité de 80% avec une valeur seuil de 1 et une sensibilité de 38,5 et une spécificité de 61,9 avec une valeur seuil de 1,8. Le rapport Cho/créatinine avait une sensibilité de 58,3% et une spécificité de 68,8% pour une valeur seuil de 1,8. Dans notre population la valeur seuil de Cho/NAA la plus discriminante était de 2,28.

L'analyse des lipides et des lactates a elle aussi été étudiée mais Rock et al ont montré qu'elle n'était pas contributive dans le cas des lésions mixtes c'est-à-dire présentant un contingent de radionécrose et un contingent tumoral. (48)

Le PET-SCAN pourrait également apporter des perspectives intéressantes dans le diagnostic des récurrences tumorales et des radionécroses via l'utilisation de deux nouveaux traceurs, le O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine (¹⁸F-FET) et le 6-[18F]-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (¹⁸F-FDOPA) (49). Yu et al. (49) ont réalisé une méta analyse de 48 études contenant 640 patients permettant de tester les performances de ces traceurs. La sensibilité et la spécificité pour distinguer récurrence tumorale et radionécrose étaient en moyenne de 85% et 77% pour le ¹⁸F-FDOPA et de 82% et 80% pour le ¹⁸F-FET. L'utilisation du ¹⁸F-FDOPA était plus performante dans les tumeurs primitives avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 89% par rapport aux métastases cérébrales avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 75%. Il n'y avait pas de différence de performance entre les tumeurs primitives et les métastases cérébrales lors de PET SCAN au ¹⁸F-FET.

Grâce au regroupement des patients présentant des métastases cérébrales sur le pôle oncologique du CHU de Dijon et à l'archivage informatique des images, nous avons pu recueillir 92 % de notre population cible sur la période donnée. Cependant, comme dans la plupart des études sur ce sujet, notre effectif reste réduit en raison de la faible incidence des lésions nécessitant une exploration complémentaire par IRM multimodale. La puissance de notre étude pourrait être améliorée par l'inclusion de patients issus d'autres centres.

CONCLUSION

Les données de la perfusion et de la spectroscopie sont en accord faible dans notre population. La perfusion a permis de différencier la récurrence tumorale et la radionécrose avec une meilleure sensibilité et spécificité que la spectroscopie. Ces données, montrant une supériorité de l'analyse du rCBV par rapport à la spectroscopie, sont en accord avec les données de la littérature (39). L'intérêt de la spectroscopie dans notre stratégie diagnostique semble limité.

Cependant, nous sommes en droit de nous demander si les données de l'imagerie de perfusion seules sont suffisantes ou s'il faudra à l'avenir intégrer des nouvelles techniques dans notre arsenal diagnostique telles que la DCE-PWI et le PET-SCAN au ^{18}F -FDOPA.

CONCLUSIONS

Les données de la perfusion et de la spectroscopie sont en accord faible dans notre population. La perfusion a permis de différencier la récurrence tumorale et la radionécrose avec une meilleure sensibilité et spécificité que la spectroscopie. Ces données, montrant une supériorité de l'analyse du rCBV par rapport à la spectroscopie sont en accord avec les données de la littérature (8). L'intérêt de la spectroscopie dans notre stratégie diagnostique semble limité.

Cependant, nous sommes en droit de nous demander si les données de l'imagerie de perfusion seules sont suffisantes ou s'il faudra à l'avenir intégrer des nouvelles techniques dans notre arsenal diagnostique telles que la dynamic contrast enhanced MRI et le PET-SCAN au F-DOPA(11).

Le Président du jury,



Pr. F. Rouff

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 24 Août 2018
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

REFERENCES

1. Keller A, Doré M, Antoni D, Menoux I, Thillays F, Clavier JB, et al. [Risk of radionecrosis after hypofractionated stereotactic radiotherapy targeting the postoperative resection cavity of brain metastases]. *Cancer Radiother.* août 2017;21(5):377-88.
2. Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, Reddy CA, Suh JH, Vogelbaum MA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* août 2012;109(1):149-58.
3. Lamba N, Muskens IS, DiRisio AC, Meijer L, Briceno V, Edrees H, et al. Stereotactic radiosurgery versus whole-brain radiotherapy after intracranial metastasis resection: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol* [Internet]. 24 juin 2017 [cité 9 sept 2018];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483276/>
4. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 15 oct 1996;78(8):1781-8.
5. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 15 juill 2004;22(14):2865-72.
6. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer.* 15 mai 2002;94(10):2698-705.
7. Dhermain F, Reyns N, Colin P, Métellus P, Mornex F, Noël G. [Stereotactic radiotherapy in brain metastases]. *Cancer Radiother.* févr 2015;19(1):25-9.
8. Le Rhun É, Dhermain F, Noël G, Reyns N, Carpentier A, Mandonnet E, et al. [ANOCEF guidelines for the management of brain metastases]. *Cancer Radiother.* févr 2015;19(1):66-71.
9. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist.* juill 2003;9(4):180-8.
10. Martino A, Krainik A, Pasteris C, Hoffmann D, Chabardes S, Berger F, et al. Neurological imaging of brain damages after radiotherapy and/or chemotherapy. *J Neuroradiol.* mars 2014;41(1):52-70.
11. Jinnouchi T, Shibata S, Fukushima M, Mori K. [Ultrastructure of capillary permeability in human brain tumor--Part 6: Metastatic brain tumor with brain edema]. *No Shinkei Geka.* 1988;16(5 Suppl):563-8.
12. Husain MM, Garcia JH. Cerebral « radiation necrosis »: vascular and glial features. *Acta Neuropathol.* 21 déc 1976;36(4):381-5.
13. Calvo W, Hopewell JW, Reinhold HS, Yeung TK. Time- and dose-related changes in the white matter of the rat brain after single doses of X rays. *Br J Radiol.* nov 1988;61(731):1043-52.
14. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2006;65(2):499-508.
15. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, Blank WF. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* févr 1981;7(2):243-52.
16. Nedzi LA, Kooy H, Alexander E, Gelman RS, Loeffler JS. Variables associated with the development of complications from radiosurgery of intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* août 1991;21(3):591-9.

17. Menoux I, Armspach J-P, Noël G, Antoni D. [Imaging methods used in the differential diagnosis between brain tumour relapse and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery of brain metastases: Literature review]. *Cancer Radiother.* déc 2016;20(8):837-45.
18. Stockham AL, Ahluwalia M, Reddy CA, Suh JH, Kumar A, Vogelbaum MA, et al. Results of a questionnaire regarding practice patterns for the diagnosis and treatment of intracranial radiation necrosis after SRS. *J Neurooncol.* 1 déc 2013;115(3):469-75.
19. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2011;79(5):1487-95.
20. Lubelski D, Abdullah KG, Weil RJ, Marko NF. Bevacizumab for radiation necrosis following treatment of high grade glioma: a systematic review of the literature. *J Neurooncol.* déc 2013;115(3):317-22.
21. Grade M, Hernandez Tamames JA, Pizzini FB, Achten E, Golay X, Smits M. A neuroradiologist's guide to arterial spin labeling MRI in clinical practice. *Neuroradiology.* déc 2015;57(12):1181-202.
22. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2000;175(1):207-19.
23. Lacerda S, Law M. Magnetic resonance perfusion and permeability imaging in brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am.* nov 2009;19(4):527-57.
24. Espinoza S, Malinvaud D, Siauve N, Halimi P. La perfusion en imagerie ORL. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.* 1 déc 2013;94(12):1222-37.
25. Cuenod C-A, Balvay D. Imagerie de la perfusion tissulaire et de la perméabilité. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle.* 1 déc 2013;94(12):1184-202.
26. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magn Reson Med.* févr 1991;17(2):357-67.
27. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* août 2010;99(1):81-8.
28. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, Shigematsu Y, Ikushima I, Kira T, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2000;21(5):901-9.
29. Muto M, Frauenfelder G, Senese R, Zeccolini F, Schena E, Giurazza F, et al. Dynamic susceptibility contrast (DSC) perfusion MRI in differential diagnosis between radionecrosis and neoangiogenesis in cerebral metastases using rCBV, rCBF and K2. *Radiol Med.* juill 2018;123(7):545-52.
30. Barajas RF, Chang JS, Sneed PK, Segal MR, McDermott MW, Cha S. Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2009;30(2):367-72.
31. Barajas RF, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology.* nov 2009;253(2):486-96.
32. Huang J, Wang A-M, Shetty A, Maitz AH, Yan D, Doyle D, et al. Differentiation between intra-axial metastatic tumor progression and radiation injury following fractionated radiation therapy or stereotactic

radiosurgery using MR spectroscopy, perfusion MR imaging or volume progression modeling. *Magn Reson Imaging*. sept 2011;29(7):993-1001.

33. Smith EA, Carlos RC, Junck LR, Tsien CI, Elias A, Sundgren PC. Developing a Clinical Decision Model: MR Spectroscopy to Differentiate Between Recurrent Tumor and Radiation Change in Patients with New Contrast-Enhancing Lesions. *American Journal of Roentgenology*. 1 févr 2009;192(2):W45-52.
34. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H, Wurm R, Michel R, Stockhammer F, et al. 123I-IMT SPECT and 1H MR-spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: a comparative study. *J Neurooncol*. oct 2004;70(1):49-58.
35. Zeng Q-S, Li C-F, Zhang K, Liu H, Kang X-S, Zhen J-H. Multivoxel 3D proton MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma from radiation injury. *J Neurooncol*. août 2007;84(1):63-9.
36. Matsusue E, Fink JR, Rockhill JK, Ogawa T, Maravilla KR. Distinction between glioma progression and post-radiation change by combined physiologic MR imaging. *Neuroradiology*. avr 2010;52(4):297-306.
37. Elias AE, Carlos RC, Smith EA, Frechtling D, George B, Maly P, et al. MR spectroscopy using normalized and non-normalized metabolite ratios for differentiating recurrent brain tumor from radiation injury. *Acad Radiol*. sept 2011;18(9):1101-8.
38. Gállego Pérez-Larraya J, Hildebrand J. Brain metastases. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1143-57.
39. Verma N, Cowperthwaite MC, Burnett MG, Markey MK. Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro-oncologic imaging strategies. *Neuro-oncology*. mai 2013;15(5):515-34.
40. Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, Harada H, Nishimura T, Bando E, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol*. août 2010;99(1):81-8.
41. Cha S, Johnson G, Wadghiri YZ, Jin O, Babb J, Zagzag D, et al. Dynamic, contrast-enhanced perfusion MRI in mouse gliomas: correlation with histopathology. *Magn Reson Med*. mai 2003;49(5):848-55.
42. Dujardin MI, Sourbron SP, Chaskis C, Verellen D, Stadnik T, de Mey J, et al. Quantification of cerebral tumour blood flow and permeability with T1-weighted dynamic contrast enhanced MRI: a feasibility study. *J Neuroradiol*. oct 2012;39(4):227-35.
43. Wang B, Zhang Y, Zhao B, Zhao P, Ge M, Gao M, et al. Postcontrast T1 Mapping for Differential Diagnosis of Recurrence and Radionecrosis after Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. juin 2018;39(6):1025-31.
44. Koh MJ, Kim HS, Choi CG, Kim SJ. Which is the best advanced MR imaging protocol for predicting recurrent metastatic brain tumor following gamma-knife radiosurgery: focused on perfusion method. *Neuroradiology*. avr 2015;57(4):367-76.
45. Kuchcinski G, Le Rhun E, Cortot AB, Drumez E, Duhal R, Lalisse M, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging pharmacokinetic parameters as predictors of treatment response of brain metastases in patients with lung cancer. *Eur Radiol*. sept 2017;27(9):3733-43.
46. Roberts C, Issa B, Stone A, Jackson A, Waterton JC, Parker GJM. Comparative study into the robustness of compartmental modeling and model-free analysis in DCE-MRI studies. *J Magn Reson Imaging*. avr 2006;23(4):554-63.
47. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, et al. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol*. déc 2005;185(6):1471-6.

48. Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, Croteau D, Gutierrez J, Fisher JL, et al. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery*. oct 2002;51(4):912-9; discussion 919-920.
49. Yu J, Zheng J, Xu W, Weng J, Gao L, Tao L, et al. Accuracy of 18F-FDOPA Positron Emission Tomography and 18F-FET Positron Emission Tomography for Differentiating Radiation Necrosis from Brain Tumor Recurrence. *World Neurosurgery*. 1 juin 2018;114:e1211-24.

TITRE DE LA THESE :

ASSOCIATION DE LA PERFUSION ET DE LA SPECTROSCOPIE EN IRM 3T POUR DIFFÉRENCIER LA RADIONÉCROSE CÉRÉBRALE D'UNE RÉCIDIVE TUMORALE DANS LE SUIVI DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES TRAITÉES PAR RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE.

AUTEUR : ALAN RAHMANI

RESUME :

INTRODUCTION : Il n'existe pas de critères d'imagerie consensuels pour discriminer récurrence tumorale et radionécrose cérébrale après radiothérapie stéréotaxique des métastases. L'objectif de notre étude est de tester les performances diagnostiques de l'IRM multimodale en confrontant l'imagerie de perfusion et la spectroscopie.

METHODE : Il s'agit d'une étude observationnelle analytique rétrospective monocentrique incluant 24 patients présentant 26 lésions (11 radionécroses et 15 récurrences tumorales). Les données de la perfusion (relative Cerebral Blood Volume (rCBV)) et de la spectroscopie (rapport Choline sur N-Acétyl-aspartate (Cho/NAA)) ont été confrontées aux données du suivi. Les données ont été analysées par des tests statistiques de concordance du kappa (κ) et des courbes ROC.

RESULTATS : Les données de la perfusion et de la spectroscopie étaient concordantes dans 15 cas sur 25 ($\kappa = 0,1935$; IC 95% [-0,1869 - 0,5740]). Le diagnostic évoqué lors de la première IRM multimodale a été confirmé par les données du suivi dans 23 cas sur 26 ($\kappa = 0,7665$; IC 95% [0,5188 - 1,000]). Les critères de perfusion ont permis de diagnostiquer correctement 22 lésions sur 26 avec une sensibilité de 73,3% (48%-89,1%) et une spécificité de 100% (74,1%-100%) pour un meilleur seuil discriminant à 1,48. Les critères de spectroscopie ont permis de diagnostiquer correctement 15 lésions sur 25 avec une sensibilité de 57,10% (32,6%-78,6%) et une spécificité de 63,6(35,4%-84,8%) pour un meilleur seuil discriminant à 2,28.

CONCLUSION : Dans notre population, les données de perfusion et de spectroscopie sont faiblement concordantes. L'analyse du rCBV a permis de différencier la récurrence tumorale et la radionécrose avec une meilleure sensibilité et spécificité que le rapport Cho/NAA.

MOTS-CLES : Radionécrose cérébrale, Récurrence tumorale, métastases cérébrales, rCBV, Cho/NAA, IRM de perfusion, Spectroscopie.