



AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par

John MBAPTE WAMBA

Le 3 octobre 2014

**Variation de la concentration d'eau tumorale
en spectroscopie du proton en IRM 3T**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur A. BLUM

Président

Monsieur le Professeur J.FELBLINGER

Juge

Madame le Professeur V. CROISE-LAURENT

Juge

Monsieur de Docteur P. TEIXEIRA

Directeur de thèse et juge

Madame le Docteur G.HOSSU

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « Gestion DU – DIU »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON –

François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine

RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX -

Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre

VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY (*à partir du 1^{er} novembre*)

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Alain BLUM

Professeur de radiologie et imagerie médicale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse, pour votre encadrement pendant notre formation dans le service, pour la qualité de votre enseignement.

La qualité de votre travail, votre rigueur et l'étendue de vos connaissances sont pour nous autant de sources d'inspiration.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre profond respect et notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur de radiologie et imagerie médicale

Directeur de l'unité INSERM U947

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Valérie CROISE-LAURENT

Professeur de radiologie et d'imagerie médicale

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail et de l'intérêt que vous lui avez porté.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre profond respect.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE ET JUGE

Monsieur le Docteur Pedro TEIXEIRA

Docteur en radiologie et imagerie médicale

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail qui n'aurait pas existé sans vous.

Nous vous remercions de nous avoir suivis dans ce projet et pour votre importante implication dans l'élaboration de cet article.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Gabriela HOSSU

Docteur en physique

Nous vous remercions de nous avoir suivis dans ce projet et pour votre importante implication dans l'élaboration de ce travail.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

Veillez recevoir l'assurance de notre gratitude et de notre profond respect.

À mes Maîtres d'internat

Monsieur le Professeur Blum

Monsieur le Professeur Felblinger

Madame le Professeur Croisé-Laurent

Monsieur le Professeur Régent

Monsieur le Professeur Claudon

Monsieur le Professeur Bracard

Monsieur le Professeur Anxionnat

Monsieur le Professeur Braun

Monsieur le Professeur Plénat

Monsieur le Professeur Weryha

Monsieur le Professeur Klein

Et à leurs collaborateurs qui ont participé à ma formation

Monsieur le Docteur Jérôme Chatelain

Madame le Docteur Véronique Pascal-Vigneron

Madame le Docteur Christelle Langbour

Madame le Docteur Yamina Dassa

Madame le Docteur Jacqueline Champigneulle

Madame le Docteur Karine Montagne

Madame le Docteur Sophie Lecocq-Teixeira

Monsieur le Docteur Pedro Teixeira

Monsieur le Docteur Benoît Osemont

Monsieur le Docteur Guillaume Lux

Monsieur le Docteur Matthias Louis

Monsieur le Docteur Johnny Wassel

Madame le Docteur Andréa Didot-Moséi

Monsieur le Docteur Guillaume Oldrini

Monsieur le Docteur Bruno Grignon

Monsieur le Docteur Daniel Thomas

Monsieur le Docteur Philippe Denny

Monsieur le Docteur Serge Becker
Monsieur le Docteur Dominique Henrion
Madame le Docteur Aurélia Fairise
Madame le Docteur Hélène Ropion
Monsieur le Docteur François Jausset
Monsieur le Docteur Alexandre Oliver
Monsieur le Docteur Vincent Lombard
Monsieur le Docteur Julien Mathias
Monsieur le Docteur Samuel Tissier
Monsieur le Docteur Christophe Bazin
Monsieur le Docteur Hervé Boccacini
Madame le Docteur Sylvie Béot
Madame le Docteur Andréa Sido
Monsieur le Docteur Damien Mandry
Madame le Docteur Emmanuelle Schmitt
Madame le Docteur Anne-Laure Derelle
Madame le Docteur Marie Tisserand
Monsieur le Docteur Sylvain Foscolo
Monsieur le Docteur Gregory Lesanne
Madame le Docteur Montserrat Domingo Ayllon
Madame le Docteur Charlotte Barbier
Monsieur le Docteur Jean Even
Monsieur le Docteur Alexandre Cordebar
Madame le Docteur Claire Griffaton-Taillandier
Madame le Docteur Karine Polet
Madame le Docteur Pascale Bach
Madame le Docteur Nadia Dandachi-Moulin
Madame le Docteur Ariane Raymond
Madame le Docteur Sabine Aptel
Madame le Docteur Gabriela Hossu
Madame le Docteur Caroline Sellal
Madame le Docteur Isabelle Petit
Monsieur le Docteur Xavier Orry

Veillez recevoir l'assurance de ma gratitude et de mon profond respect.

Vous avez tous participé à notre formation. Merci pour vos conseils, votre patience et votre disponibilité.

A toutes les équipes de manipulateurs, de secrétaires et d'infirmières des services d'imagerie :
Guilloz, Epinal, Brabois Adultes et Neuroradiologie.

A toute l'équipe d'infirmières et de secrétaires du service d'Endocrinologie Brabois.

A toute l'équipe de techniciennes de laboratoire et de secrétaires du service
d'Anatomopathologie Brabois.

A toute l'équipe du CIC-IT et IADI.

A ma famille :

-A mon Père, qui nous regarde du plus haut des cieux. Je sais que tu veilles sur nous. Merci de m'avoir transmis toutes ces valeurs, tu nous manques papa.

-A ma Mère : encore merci maman d'avoir toujours été présente. Merci d'avoir toujours soutenu tous mes choix, merci pour ta force de caractère et de m'avoir montré le droit chemin. Sans toi je ne serai pas là aujourd'hui.

-A ma 2^e mère : Merci tata Franc pour tout ce que tu fais pour moi et pour nous tous au quotidien. Merci pour ta grande générosité, et ta grande disponibilité. Je ne te remercierai jamais assez.

-A ma 3^e mère : Merci beaucoup tata Jacky d'avoir su m'apprivoiser et d'avoir facilité mon adaptation. Merci pour tous ses bons moments passés tous ensemble à Beauvais.

-A mon 2^e père : Merci tonton Moïse pour tous ces précieux conseils et tes paroles de sage. Merci pour ta disponibilité.

-A ma « grande sœur » et tante : Merci Cécile de toujours m'avoir soutenu et bien conseillé. Merci pour ta disponibilité. J'en profite pour dire un merci à la petite Célia pour sa joie et sa gaïté et à Clovis.

-A ma sœur : Merci Martha d'avoir toujours été présente. Merci de jouer ton rôle de « Maman » pour nous. Lool

-A mon frère : Merci Lauryman pour ta bonne humeur constante. Ce soir c'est battle de mpongo lool.

-A ma sœur : Merci Frantchessss. Là ça me fait penser à ta photo de star américaine à Barcelone lool. Je serai toujours présent pour toi.

-A mon frère Yves (« Bilong pensée ») : Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité et toutes nos ambiances.

-Merci à ma grande mère pour sa force de caractère et tous les moments passés ensemble.

-Merci à mon grand père qui nous regarde du ciel et qui veille sur nous. Un grand merci pour tout ce que tu as fait pour moi et pour toute la famille WAMBA.

-Merci à mes 2 autres grandes mères de Beauvais pour leur soutien et leurs conseils.

-A mon grand frère : Amadeus Ghislenus Ghislenus. Je me souviens encore de la scène où tu m'as mis sur une chaise à la cuisine le premier jour où je suis arrivé à Beauvais : la scène de l' « interrogatoire ». Merci beaucoup pour ta présence et ta gentillesse. Merci pour tous nos débats sur l'histoire, le présent et l'avenir. Danke Schön

-A Franklin : Merci pour tous tes conseils et ta présence. J'en profite pour dire un merci à Sophie pour sa bonne humeur et sa joie de vivre.

-A Marie : Hello Maria. Je te remercie pour tous les bons moments passés tous ensemble à Beauvais et à Amiens.

-A Olivier : Merci Fo mben pour ta gentillesse et ta disponibilité. Ne change pas.

-A Gildas : Merci le gars pour ces bonnes ambiances qu'on a passées à Nancy (notamment à la Griffe). J'en profite pour dire un merci à Carole pour sa gentillesse et sa personnalité de femme battante. Et un petit coucou à la petite Elisha.

-A Esther : Merci de ta gentillesse et de ta présence. Merci pour tout. J'en profite pour dire un merci à tonton Michel pour également sa grande gentillesse.

-A Tino : Merci pour ta gentillesse et pour toutes nos soirées « Café de Paris ». Je remercie également ma personne personnelle personnalisée pour ta grande gentillesse et ta générosité. Un coucou à Adriadriadi.

-A Tonton Bernard : Merci tonton pour ta disponibilité, et aussi pour nous avoir fait découvrir le « Café de Paris ». Un grand merci à tata Lydienne pour ta gentillesse et encore merci pour les sachets de riz quand j'allais à Amiens lol. Merci à Rudy, à Doriane et à Noémie.

-A Tonton Emile : Merci pour ton soutien et pour ta générosité.

-A Tonton Barry : Merci de m'avoir toujours encouragé dans mes choix et d'avoir su me conseiller dans la vie. Un merci à tata Maribel pour sa joie de vivre et son soutien dans toutes situations. Un coucou à Balbine, Peter, Guillaumy, Bernard, Darryl, Emric.

-A Tonton Charles : Merci tonton pour tout ce que tu as fait pour moi. Toi qui nous regarde du haut des cieux, protège nous.

-ATonton Martin : Merci pour tout ce que tu as fait pour moi et pour mon père. Merci de ta grande disponibilité. Merci pour ton témoignage très émouvant. Ne changes pas.

-A Cecilia : Hello Cecilia Milliard. Merci pour ta grande gentillesse et ta disponibilité. C'est vrai que je n'ai pas été très disponible ces derniers temps mais à partir d'aujourd'hui je suis free.

-Warren : Salut le Waxe. Merci pour tout. Après avoir appliqué et bien plus même la doctrine du « No days off » enfin je peux me reposer (pense aussi à faire autant).

-Davina : Davina Milliard!!! C'est vrai que ces derniers mois je n'ai pas donné signe de vie mais à partir de maintenant je vais me rattraper. Merci pour ta personnalité et ta force de caractère.

-Maéva : Bears j'espère que tout se passe comme tu veux dans tes contrées lyonnaises. Ca fait longtemps l'époque où tu partais le lundi matin d'Amiens rue de Cottenchy pour Notre Dame de Sion. Merci pour ta bonne humeur.

-Gesby Milliard : Merci Vieux Père Lucky pour tout. Tu as toujours été un grand frère pour moi. Je me rappelle toujours du day où on était tous à l'Etage, bringue trop compliquée, tu as même laissé ta pièce d'identité au vigil. Bons souvenirs. Merci à Edith à Ilan et Ismaël.

-Dj NWD : Merci Dj pour ta gentillesse et ta disponibilité. Un merci également à Simone et à maman Sarah.

-Arthur : Merci le Thuggisme !!! pour tout ce que tu as pu faire pour moi, pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Un merci à Nanite et un coucou à Nelson.

-Tonton Patcheco : Merci tonton pour toutes les bonnes ambiances qu'on a partagé ensemble, surtout quand tu étais aux platines. A partir de maintenant tu peux m'appeler ton doc. Un merci à Suzy, à Brayan le futur Zlatan, à Matis et à Elivah.

-Tonton Eric : Merci tonton pour ta présence et pour tous les bons conseils que tu m'as toujours donné. Un merci à tata Fely pour sa gentillesse.

-Tata Christiane : Merci tata pour tous les moments qu'on a pu passer ensemble. Je me rappelle des bonnes tartes qu'on mangeait souvent au 412. Merci à Kevin, à Séverine et à Laurent.

-Tata Dorothée : Merci pour ta gentillesse et tout ce que tu as fait pour moi.

-Tonton Charlie : Merci pour ta bonne humeur et pour tous les bons moments passés ensemble.

-Tonton Jean-Claude : Merci beaucoup tonton pour tout ce que tu as fait pour moi et pour mon père. Merci de ta grande disponibilité.

-Tonton Hippolyte : Merci de ta gentillesse et ta générosité.

-Tata Sophie : Merci pour ta présence et ta spontanéité. Un merci à Stéphanie et Laetitia

-Tata Féfé : Merci tata pour tous ces bons moments passés à Bordeaux et à Douala. Merci à Tonton Jojo d'avoir toujours été disponible. Un merci à JA et à Tonio.

-Tos : Bon achète toi déjà un phone. Merci pour tout « Dimitri » pour ta joie et ta bonne humeur.

-Ariel : Bon va déjà chez le coiffeur (je crois que c'est fait). Merci le chef pour ton calme et ta générosité.

-Leila : Kenken, merci pour ta présence, ta joie de vivre et ta disponibilité.

-Claudia : Merci pour tes messages pour prendre de mes nouvelles même si je n'en donne pas toujours. Merci pour tout.

-Orphe : Merci pour tout ce que tu as fait pour moi et pour toute la famille. Je ne te remercierai jamais assez.

A mes amis, collègues et tous les autres :

-François Kauffmann : Un grand merci pour votre disponibilité et votre grande aide sans laquelle ce travail n'aurait pu être réalisé.

-Merci Soydan pour tous ces bons moments et ces moments de galère dans l'appart. Vive la tchéchénie. AMQ

-Merci Axel VDG pour ta disponibilité et m'avoir soutenu dans mes moments de galère notamment informatique. Je te le rappellerai quand tu seras Professeur lool.

-Merci Rumas d'avoir partagé avec moi tous ces moments de galère et de joie. Tu es le prochain sur la liste (après Soydan). Merci à Sonia pour ta grande gentillesse et ta personnalité.

-Merci Clemy pour tous ces moments passés ensemble pendant ces 5 ans. Je me rappelle toujours du jour où on est arrivé à la gare de Nancy, tous les 2 paumés. Merci pour tout

-Merci Delphe pour ta grande gentillesse. Merci pour tous ces bons moments passés ensemble sur Nancy. Toujours de bonne humeur.

-Merci JB le Meyeur : L'internat avec toi a été un réel plaisir. A très bientôt sur d'autres continents.

-Merci Sarah pour tous nos délires en Neurorad et toutes nos ambiances sur le dancefloor.

-Merci Simon pour ta cool attitude à la Marseillaise. Encore merci pour ta gentillesse.

-Merci Anne pour ta grande gentillesse et de m'avoir bien aidé dans cette dernière ligne droite.

-Merci Marion pour tous ces stages passés ensemble dans la joie et la bonne humeur.

-Merci Charlène pour ta grande générosité et ta disponibilité. Je m'excuse encore pour le scanner que j'avais refusé « un peu violemment » à Epinal ☺.

-Merci Lisa pour ta gentillesse. Comme tu dis l'essentiel c'est de participer. Merci Jérôme

-Merci Camille pour ta personne et ta spontanéité. J'attends toujours mon rougail saucisses. Merci Cédric.

-Merci Alex, Gaittha et à la petite Soane. Encore merci pour ce barbecue façon Mac Gyver.

-Merci Manuela pour nos ambiances à la kmer lol.

-Merci Us2kouet pour tous nos délires depuis la P2. Vive le rotablator lol.

-Merci Faritas pour ta présence et ta générosité. Merci pour tout ce que tu as pu faire pour moi.

-Merci Nikoo pour ta gentillesse. Ça fait déjà 11 ans depuis la P1.

-Merci Hélène pour tout, ne changes pas. Coucou à Théo.

-Merci Mélanie pour ces bons moments passés en Endoc. Coucou à Ambre.

-Couuuuuuuu Miki. Merci pour ta spontanéité et ta gentillesse.

-Merci Schlomo pour ta gentillesse et ta cool attitude à la Lilloise. Merci à Hélène.

-Merci à toutes celles et ceux que je n'ai pas cités, il n'y a pas assez de mots pour vous dire un grand merci.

SERMENT

« 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 sont 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 ».

TABLE DES MATIERES

Partie 1 : INTRODUCTION	28
I. BASES PHYSIQUES	29
A. <i>IRM</i>	29
B. <i>Spectroscopie</i>	31
1. Déplacement chimique	32
2. Couplage de spin	33
3. Temps d'écho	33
II. TECHNIQUES D'ACQUISITION	34
A. <i>Spectroscopie monovoxel</i>	34
B. <i>Spectroscopie multivoxel (ou imagerie spectroscopique)</i>	34
1. STEAM	35
2. PRESS	35
III. REALISATION DE L'EXAMEN	35
A. <i>IRM conventionnelle</i>	35
B. <i>Sélection des paramètres d'acquisition</i>	36
C. <i>Saturation de l'eau</i>	36
D. <i>Homogénéisation du champ magnétique</i>	37
E. <i>L'acquisition</i>	37
IV. ONCOLOGIE OSTEO-ARTICULAIRE ET SPECTROSCOPIE	37
A. <i>Epidémiologie des tumeurs ostéo-articulaires</i>	38
1. Les tumeurs osseuses	38
2. Les tumeurs des parties molles	39
B. <i>Spectroscopie en imagerie oncologique</i>	40
1. Généralités en imagerie oncologique	40
2. Particularités en oncologie ostéo-articulaire	42
a. Choix des antennes	42
b. Difficultés d'homogénéisation du champ magnétique	42
3. La choline	42
	25

Partie 2 : HYPOTHESE DE TRAVAIL / OBJECTIFS DU TRAVAIL	44
Partie 3 : MATERIEL ET METHODES	45
I. MATERIEL	45
II. METHODES	48
A. <i>JMRUI</i>	48
1. Transformation du signal brut en spectre	49
2. Filtrage numérique	49
3. Apodisation / Zero-filling	49
4. Correction de la ligne de base	49
5. Rephasage des pics	50
B. <i>SCI-MRS-LAB</i>	50
C. <i>Statistiques</i>	51
Partie 4 : RESULTATS	53
Partie 5 : DISCUSSION	59
BIBLIOGRAPHIE	63

LISTE DES ABREVIATIONS

AMARES : Advanced Method for Accurate Robust and Efficient Spectral
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
B₀ : Champ magnétique statique
B₁ : Impulsion radiofréquence
CCEG : Centre Chirurgical Emile Gallé
CH (2-3) : Hydroxyde de carbone
CHESS : CHEmical Shift Selective
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIC-EC : Centre d'Investigation Clinique Epidémiologie Clinique
GE : General Electric
Hz : Hertz
IADI : Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle
IC : Intervalle de confiance
ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine
IMCL / EMCL : Intramyocellular / Extramyocellular Lipids
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Biomédicale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
JMRUI : Java Magnetic Resonance User Interface
MΩ : Méga-ohm
PPM : Partie par million
PRESS : Point Resolved Spectroscopy Select
SCI-MRS-LAB : Scientific Magnetic Resonance Spectroscopy Laboratory
STEAM : STimulated Echo Acquisition Mode
T1 : Temps de relaxation longitudinale
T2 : Temps de relaxation transversale
TE : Temps d'écho
TR : Temps de répétition

Article soumis dans Radiology

Partie 1 : Introduction

La spectroscopie par résonance magnétique est une technique utilisée pour l'exploration non invasive et *in vivo* de la composition biochimique des tissus.

Elle utilise le même principe que l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mais exploite le signal récolté des noyaux d'hydrogène (proton) de façon différente. En pratique clinique, on utilise essentiellement le noyau d'hydrogène car il est retrouvé de façon ubiquitaire et en grande quantité dans le corps humain.

Elle est de plus en plus utilisée en imagerie oncologique pour la caractérisation tumorale (1–4). Cette technique permet une estimation de la concentration de la choline qui est un marqueur de prolifération cellulaire et sa concentration est en rapport avec l'agressivité tumorale (5). Les données spectroscopiques peuvent être évaluées de façon qualitative, semi-quantitative (quantification relative) et quantification absolue (6–9). La quantification absolue de dérivés de la choline est plus difficile à mettre en œuvre due à la complexité du post traitement des données nécessaires pour le calcul. Malgré ces difficultés techniques, la quantification absolue offre une meilleure performance diagnostique que les autres types d'analyse spectrale (10–13).

Deux types de référentiel (interne et externe) peuvent être utilisés pour permettre le calcul de la concentration de la choline (14,15). La quantification utilisant l'eau comme référentiel interne repose sur une hydratation peu variable dans les tissus sains (16,17). Une variation de la concentration de l'eau dans des conditions pathologiques plus importante que dans les tissus sains est évoqué dans la littérature (18). L'importance de ces variations et donc l'impact qu'elles pourraient avoir sur le calcul de concentration de choline n'a pas étudié. Malgré cela, la quantification basée sur un référentiel interne reste la méthode plus répandue en recherche et en clinique car son application est plus simple et requiert une seule acquisition.

La quantification absolue basée sur un référentiel externe est obtenue à partir de la corrélation entre l'intégrale du pic des métabolites intra-tumoraux et celle d'un référentiel externe avec une concentration connue de ces métabolites (19–21). Cette méthode est considérée comme la méthode la plus fiable en spectroscopie proton (19). L'application de cette technique en pratique clinique est plus difficile car elle nécessite deux acquisitions distinctes et le référentiel externe n'est pas standardisé et est peu disponible.

Pour ce travail, dans un premier temps, les bases physiques et les conditions de réalisation de la spectroscopie par résonance magnétique seront présentées. Puis, une étude sur la variation de la concentration d'eau au sein d'une population hétérogène de tumeurs osseuses

et des parties molles en spectroscopie proton quantitative en utilisant un référentiel externe sera exposée. Cette information pourra être importante pour l'interprétation des valeurs de concentration de choline réalisées en utilisant l'eau comme référentiel interne et de mieux comprendre les limites de cette technique. Pour finir une discussion ainsi qu'une conclusion seront réalisées.

I - BASES PHYSIQUES

A) IRM

Le principe de la résonance magnétique nucléaire repose sur la propriété des noyaux à précesser à une fréquence spécifique pour chaque noyau (fréquence de Larmor) lorsqu'ils sont placés sous l'influence d'un champ magnétique statique B_0 . (Figures 1 et 2). La mesure du signal IRM se fait après une perturbation par une excitation radiofréquence B_1 . Le signal mesuré en fonction de plusieurs paramètres comme les temps de relaxation longitudinale T_1 , transversale T_2 et la densité de proton présents dans la zone analysée. La lecture de ce signal se fait par une séquence d'acquisition intégrant un codage spatial pour construire une image anatomique en utilisant la transformée de Fourier.

Dans le cas de l'imagerie, nous nous intéressons exclusivement au signal de l'eau présente dans les tissus.

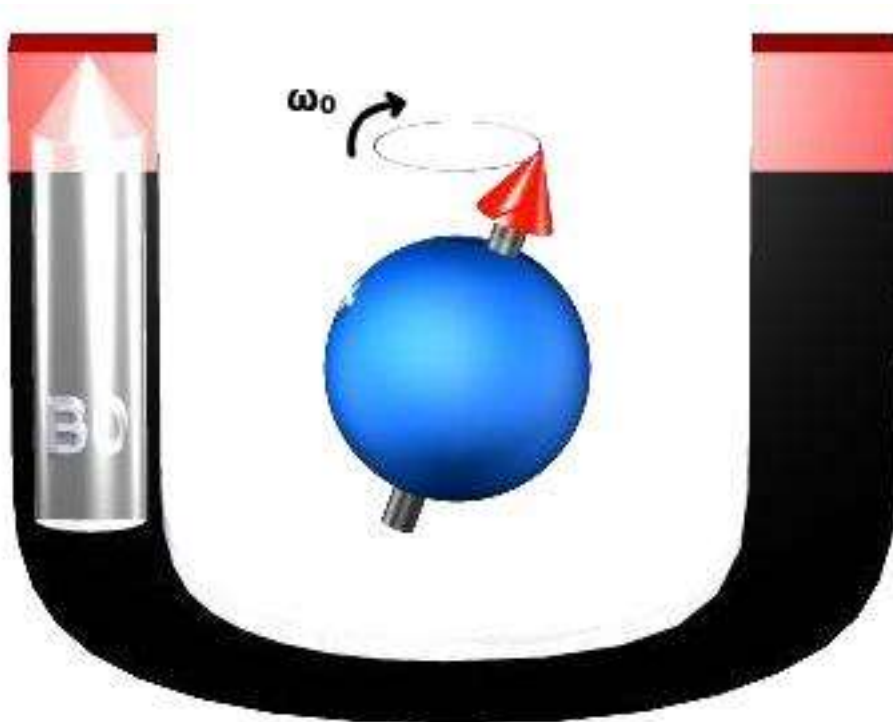


Figure 1 : Mouvement de précession = Mouvement de rotation du proton (sphère bleue) sur lui même à la fréquence de précession ω_0 sous l'influence de B_0

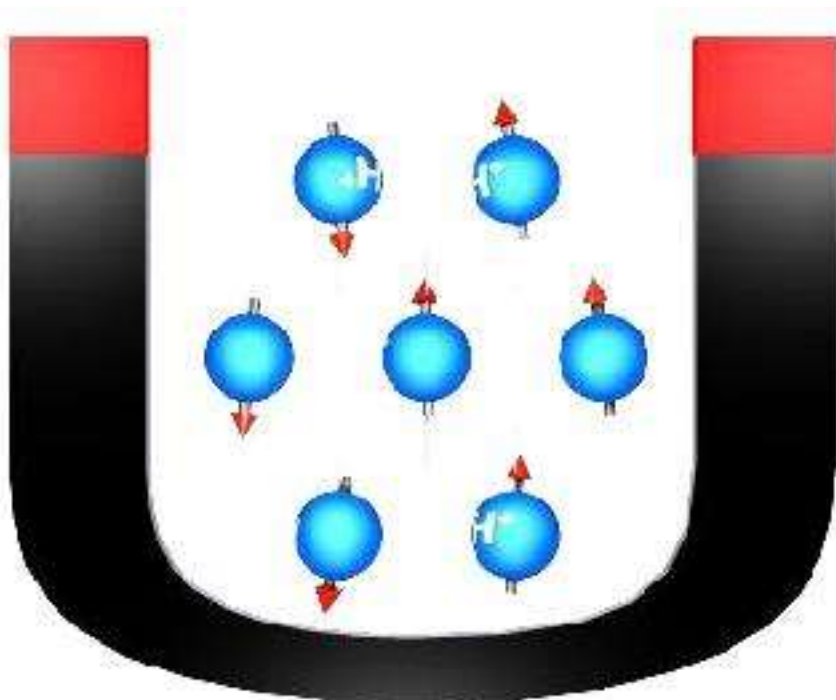


Figure 2 : Influence du champ magnétique B_0 : Mise en phase des protons dans la même direction avec une majorité de protons dans le sens parallèle à B_0 et une minorité dans le sens antiparallèle

Le signal en IRM est mesuré à l'aide d'antennes. Les antennes sont des bobines de cuivre qui entourent le patient ou la partie du corps à explorer. Elles sont très variables notamment selon leur géométrie et leur capacité d'émettre et/ou de recevoir le signal de radiofréquence. On distingue les antennes de surface pour couvrir des régions anatomiques moyennes à petites et les antennes corps pour couvrir des régions anatomiques plus grandes.

B) *Spectroscopie*

La spectroscopie exploite le fait que chaque molécule a une fréquence de résonance légèrement différente à celle de l'eau pure à cause d'une perturbation locale du champ magnétique créée par la présence d'atome différent du proton. Ainsi, à côté de fréquence de résonance de l'eau, plusieurs fréquences de résonance différentes existent, qui représentent toutes les molécules comprenant l'eau. Les propriétés chimiques du tissu étudié sont donc obtenues après la transformée de Fourier du signal pour produire plusieurs pics correspondant aux groupements moléculaires (Figure 3).

La position en abscisse (exprimée en ppm : partie par million) de chaque pic est directement liée à la composition chimique. L'amplitude de ces pics (mesurée sur l'axe des ordonnées) étant quant à elle proportionnelle à la quantité du métabolite concerné.

La spectroscopie proton repose sur 2 phénomènes physiques essentiels : le déplacement chimique et le couplage de spin.

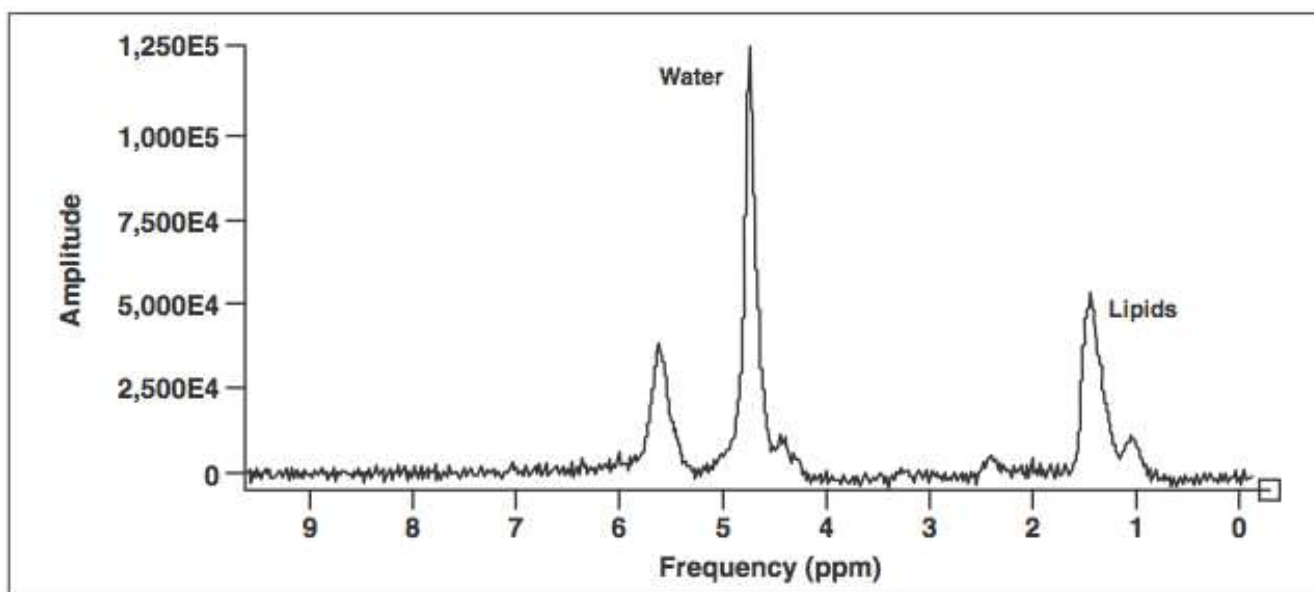


Figure 3 : Exemple de spectre en imagerie ostéoarticulaire :
Principaux pics représentés par l'eau à 4,7 ppm et les lipides à 0,9
et 1,3 ppm

(Fayad *et al.*, AJR 2010)

1) Déplacement chimique

Le déplacement chimique correspond à la différence de résonance entre les noyaux d'hydrogène en fonction des liaisons chimiques qu'ils contiennent, par exemple la différence de résonance entre un groupement CH_2 et groupement CH_3 .

Ce phénomène permet l'obtention de pics répartis sur l'axe des abscisses du spectre en fonction de leur fréquence de résonance exprimée en parties par million (ppm). Chaque pic est ainsi spécifique à un groupement moléculaire. Historiquement, l'axe des abscisses est inversé. L'intégrale du pic de résonance d'une molécule donne une indication de la quantité relative de présence de cette molécule dans la partie analysée.

Afin de quantifier la densité de chaque molécule, nous avons besoin d'ajouter une référence de concentration connue. En spectroscopie *in vitro* la molécule de référence est le tétraméthylsilane, utilisé avec une résonance de à 0 ppm.

L'axe des ordonnées représente l'amplitude du pic. L'intégrale du pic correspondant à l'aire sous la courbe est proportionnelle à la concentration du métabolite dans le volume étudié.

En l'absence de tétraméthylsilane, la référence en spectroscopie proton *in vivo* est l'eau. Le pic d'eau résonne à 4,7 ppm à 37°C.

Il est à noter que le déplacement chimique peut être influencé par la température et le pH du tissu étudié.

2) Couplage de spin

Le couplage de spin est secondaire à l'interaction des différents groupements au sein d'un même métabolite et détermine la forme du pic de chaque métabolite (possibilité de doublet, de triplet selon les diverses interactions). (Figure 4)

Selon le temps d'écho utilisé, il peut y avoir une inversion de certains pics.

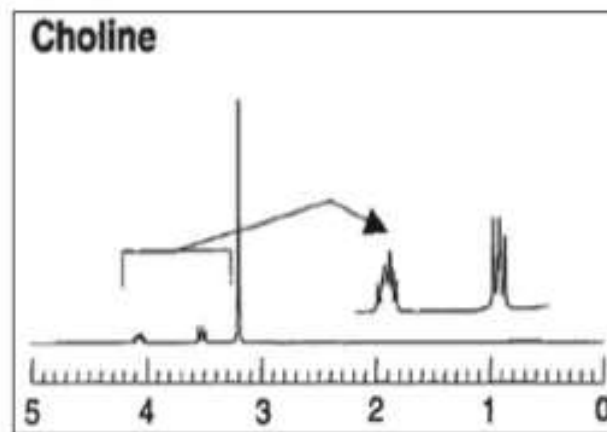


Figure 4 : Spectroscopie de la choline *in vitro* à très haut champ (4 Tesla). De multiples pics sont identifiables.

(Govindaraju *et al.* NMR Biomed 2000)

3) Temps d'écho

Le temps d'écho (TE) en IRM correspond au temps entre l'émission du signal après impulsion de radiofréquence et la réception du signal.

En spectroscopie, en plus d'intervenir dans les phénomènes de couplage de spin, il détermine le nombre et la qualité des pics détectables.

Un TE court permet de visualiser de nombreux métabolites mais l'interprétation spectrale et la quantification des métabolites sont plus difficiles étant donné la superposition des différents pics en cas de résolution spectrale insuffisante.

Un TE long montre moins de métabolites, leur identification et leur quantification sont plus faciles. Néanmoins, plus le TE est long, plus le bruit d'acquisition se superpose et rend l'interprétation et l'analyse du spectre moins facile.

En pratique clinique, il est souhaitable d'utiliser un temps d'écho intermédiaire (135-144 ms) afin de mieux différencier les spectres et éviter l'interposition du bruit d'acquisition.

II - TECHNIQUES D'ACQUISITION

Il existe 2 types d'acquisition en spectroscopie : monovoxel et multivoxel.

A) Spectroscopie monovoxel

C'est une technique simple et efficace, permettant d'obtenir un spectre en réalisant une seule acquisition après avoir déterminé un volume d'intérêt (voxel).

Elle s'applique surtout aux lésions focales homogènes car le volume d'exploration est unique.

Le principe de localisation du voxel (volume d'intérêt) repose sur la réalisation successive de trois impulsions de radiofréquence sélective dans les 3 plans perpendiculaires de l'espace.

Le principal avantage de cette technique est la qualité du spectre obtenu liée à un voxel de taille plus importante ce qui facilite le post traitement des données.

Le principal inconvénient est une évaluation limitée de la zone d'étude dépendante de l'opérateur.

B) Spectroscopie multivoxel (ou imagerie spectroscopique)

Le principe repose sur l'acquisition de multiples spectres sur un ensemble de voxels 2D ou 3D, réalisant ainsi une cartographie métabolique.

Les avantages principaux sont la possibilité d'étude de différentes régions d'une lésion hétérogène, la délimitation de la zone saine de la zone pathologique.

Les inconvénients notables sont la durée d'acquisition (environ 8 min), la multitude des spectres à analyser rendant le traitement des données plus long.

On distingue 2 types de séquences pour la spectroscopie du proton: STEAM et PRESS.

1) STEAM (STimulated Echo Acquisition Mode)

Elle se réalise par la succession de 3 impulsions de radiofréquence à 90° permettant ainsi le recueil d'échos stimulés (grâce au cumul des 3 impulsions). Cette technique est particulièrement adaptée aux acquisitions spectrales à TE court. Elle est plus fiable dans la qualité de la localisation mais présente un moins bon rapport signal sur bruit.

2) PRESS (Point Resolved Spectroscopy Select)

Elle est caractérisée par une impulsion de radiofréquence de 90° dans l'axe X et 2 impulsions de 180° (une dans l'axe Z et une dans l'axe Y). C'est la méthode la plus souvent utilisée car elle présente un meilleur rapport signal sur bruit et est moins sensible au mouvement.

III - REALISATION DE L'EXAMEN

A) IRM conventionnelle

Au préalable, un repérage anatomique de la région étudiée est réalisé avec des séquences classiques.

Comme les tumeurs ostéo-articulaires sont souvent hétérogènes avec des zones de nécrose tissulaire (Figure 5), l'injection de produit de contraste à base de gadolinium est très utile pour placer le voxel dans une zone viable de la tumeur représentative de sa nature (22). La présence du gadolinium peut mener à une sous-estimation de la concentration des métabolites dont la choline (23). Néanmoins il a été démontré que cette sous-estimation n'a pas d'impact significatif sur la quantification des métabolites (24)

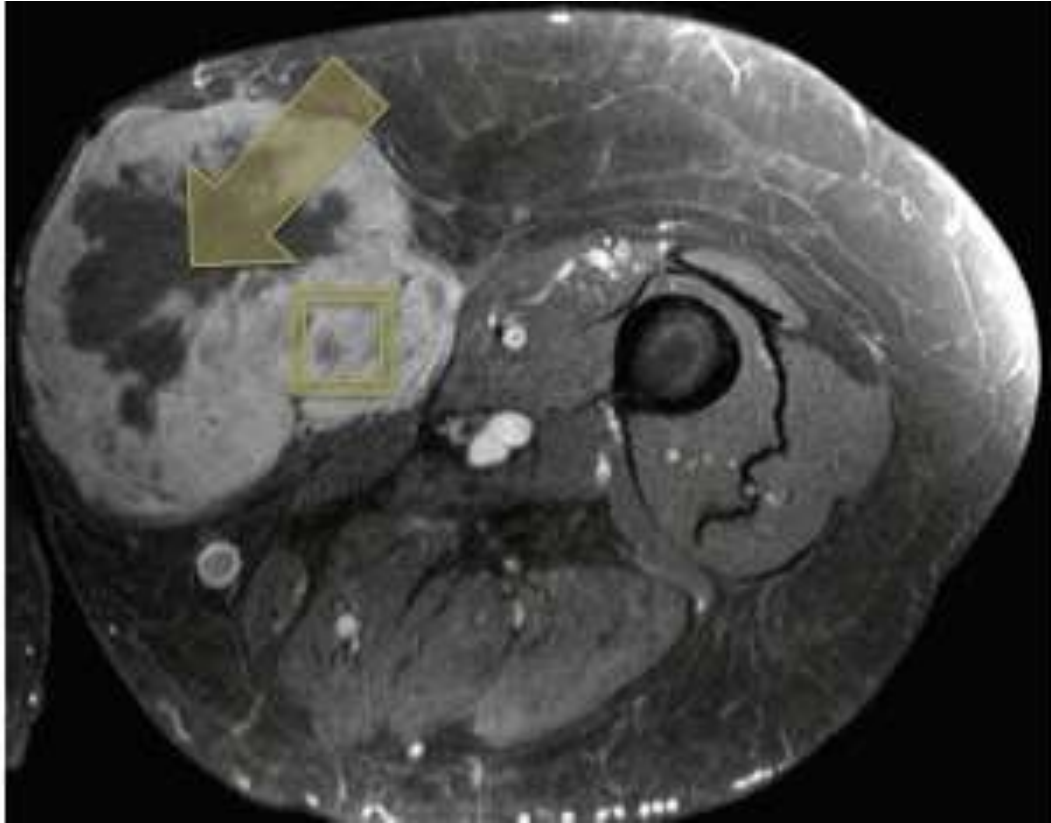


Figure 5 : Coupe axiale, séquence T1 avec saturation de la graisse après injection de gadolinium.

Patiente de 78 ans, sarcome de la cuisse gauche : voxel (carré jaune) au sein de la zone viable, réhaussée. Nécrose tumorale centrale non réhaussée (flèche jaune)

B) *Sélection des paramètres d'acquisition*

On sélectionne la technique d'acquisition mono ou multivoxel et la séquence STEAM ou PRESS.

On paramètre le temps d'écho (TE) court ou long.

On définit la taille du voxel : plus la taille du voxel est élevée, plus le rapport signal sur bruit sera élevé.

C) *Saturation de l'eau*

La saturation de l'eau est essentielle pour l'évaluation des métabolites car sa concentration est jusqu'à 10000 fois celle des métabolites étudiés.

On réalise une suppression sélective centrée sur la résonance de l'eau par la méthode CHESS (CHEmical Shift Selective) qui permet de réduire l'amplitude de l'eau jusqu'à un facteur 1000.

D) Homogénéisation du champ magnétique

Pour une acquisition spectrale de bonne qualité, les variations du champ magnétique B_0 doivent être négligeables par rapport aux variations de signal dans le volume dans le volume d'intérêt.

Un champ magnétique hétérogène entraîne une dispersion des fréquences de résonance donc un étalement des pics voire une disparition dans le bruit de fond.

On utilise ainsi des méthodes de correction physiques permettant d'ajuster le champ magnétique (shimming).

A proximité de l'os, de calcifications, de zones hémorragiques ou graisseuses la qualité spectrale sera moindre en raison des interférences de susceptibilité magnétique. Des bandes de saturation peuvent être utilisées en regard du volume d'intérêt pour réduire l'influence de ces éléments sur le spectre.

E) L'acquisition

Il existe une possibilité d'évaluer la qualité du spectre avant l'acquisition grâce à un « prescan » qui correspond à une calibration automatique. Elle permet d'apprécier notamment la largeur à mi-hauteur de la résonance de l'eau exprimée en Hertz (Hz). Plus la valeur est basse, plus la qualité du spectre est meilleure. Ainsi si lors de la calibration initiale cette valeur est élevée, on peut modifier la taille, la position du voxel, les bandes de saturation afin d'obtenir un spectre de bonne qualité avant de déclencher l'acquisition spectrale.

Cette calibration permet aussi de visualiser le pourcentage de saturation de l'eau qui doit être le plus élevée possible.

IV – ONCOLOGIE OSTEO-ARTICULAIRE ET SPECTROSCOPIE

Le rôle potentiel de la spectroscopie pour la caractérisation tumorale a été démontré dans différents organes.

Largement utilisée en pathologie cérébrale, elle apporte des éléments supplémentaires, pour distinguer les lésions tumorales des lésions non tumorales, pour évaluer le degré d'agressivité tumorale de façon non invasive et pour le suivi après traitement.

Elle est utilisée dans plusieurs domaines : mammaire (25), hépatique (26), prostatique (27), cardiaque (28)...

A) Epidémiologie des tumeurs ostéo-articulaires

La fréquence exacte des tumeurs ostéo-articulaires n'est pas connue. La présentation clinique est extrêmement variée : les lésions peu agressives sont le plus souvent pauci-symptomatiques. Les lésions agressives sont souvent douloureuses avec possibilité d'envahissement locorégional ou à distance. Pour ces lésions, l'exérèse chirurgicale complète et précoce reste le seul traitement curatif. (29)

Le système ostéo-articulaire est composé d'une vaste gamme de tissus d'origine mésenchymateuse. Ainsi il existe une grande diversité histologique en oncologie ostéo-articulaire. Depuis 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) distingue 194 entités histologiques distinctes en oncologie ostéo-articulaire (54 osseuses et 140 des parties molles).

1) Les tumeurs osseuses

Les tumeurs osseuses sont des pathologies rares et mal connues. Les tumeurs bénignes sont les plus fréquentes. Parmi les tumeurs osseuses malignes on distingue les tumeurs osseuses malignes primitives et les tumeurs osseuses secondaires.

Les tumeurs osseuses secondaires (métastases) sont les plus fréquentes et touchent 60% des patients atteints de cancer.

Parmi les tumeurs osseuses malignes primitives, l'ostéosarcome est le plus fréquent (30-35%) avec une incidence de 100 à 150 cas par an et représente 0,2% de tous les cancers. Le chondrosarcome est le 2^e en fréquence (25%). Le sarcome d'Ewing (Figure 6) représente 20% avec une incidence de 50 à 80 cas par an et est plus fréquent chez l'adolescent et l'adulte jeune.



2) Les tumeurs des parties molles

Les tumeurs des parties molles représentent moins de 1% des cancers. Le nombre de nouveaux cas est d'environ 1800 par an en France. 56,8% des tumeurs des parties molles sont découvertes après 55 ans et 9% avant l'âge de 20 ans. Les tumeurs bénignes sont environ 100 fois plus fréquentes que les tumeurs malignes.

B) Spectroscopie en imagerie oncologique

1) Généralités en imagerie oncologique

L'IRM conventionnelle permet une analyse morphologique. En pathologie oncologique, il existe un essor de l'imagerie fonctionnelle (imagerie de perfusion, de diffusion et spectroscopie) afin d'améliorer la caractérisation lésionnelle et d'identifier précocement les récidives tumorales.

L'imagerie de perfusion (en échographie, scanner ou IRM) est réalisée par des acquisitions successives de la même région anatomique (Figure 7) après injection intraveineuse de produit de contraste dans le secteur intravasculaire. Elle permet d'évaluer la « perfusion » des tissus c'est-à-dire la microcirculation capillaire des tissus. La perméabilité capillaire, corrélée à l'agressivité tumorale, peut ainsi être analysée.

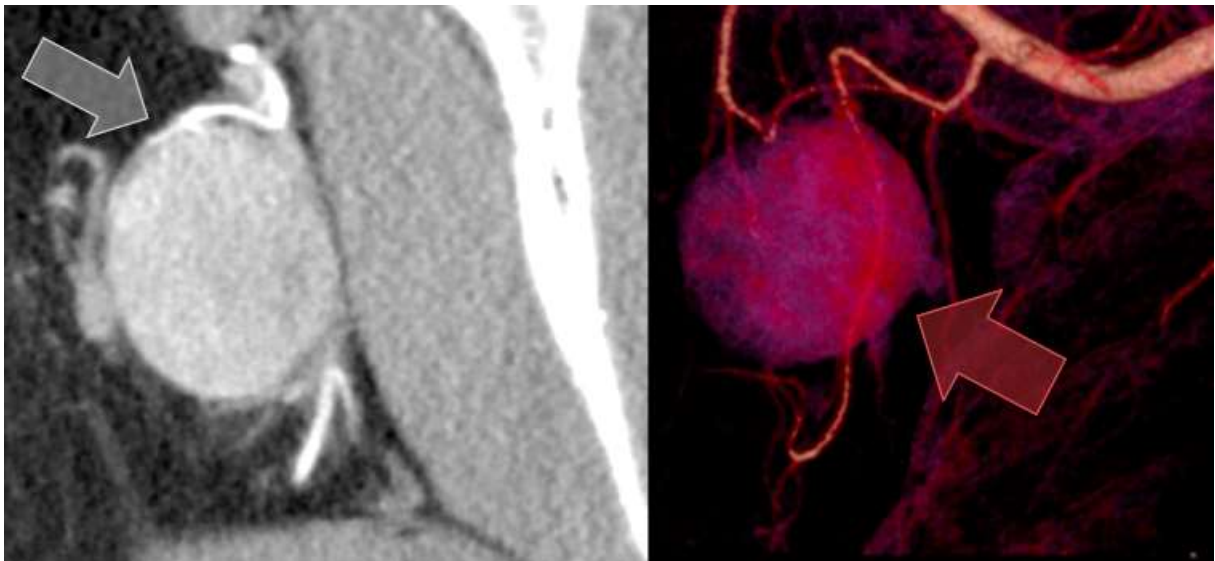


Figure 7 : Scanner de perfusion, coupe coronale.
Patient de 65 ans, Sarcome du creux axillaire (flèches)
rehaussé après injection de produit de contraste : image de
gauche. Reformation avec rendu volumique : image de droite

L'imagerie de diffusion (en IRM) est réalisée par des acquisitions successives de la même région anatomique (Figure 8) dans les 3 plans de l'espace à au moins 2 facteurs b différents (le

facteur b étant le gradient de diffusion exprimé en seconde/mm²). On peut ainsi calculer le coefficient de diffusion apparent. L'imagerie de diffusion explore les mouvements aléatoires des molécules d'eau (c'est à dire la « diffusion » de l'eau dans l'organisme). La cellularité des tumeurs malignes est plus élevée que celle des tumeurs bénignes entraînant une diminution des mouvements des molécules d'eau plus importante et donc une diminution du coefficient de diffusion apparent.

La différence bénin-malin n'est pas toujours corrélée à l'agressivité d'une tumeur. Néanmoins le type histologique seul ne permet pas de prédire l'évolution d'une tumeur. La détermination du pronostic afin de prendre la décision thérapeutique dépend de très nombreux facteurs dont certains sont définis par l'imagerie (extension locorégionale, à distance, rapports vasculo-nerveux...). La spectroscopie peut apporter une indication pour la différenciation du caractère bénin/malin de la lésion étudiée.

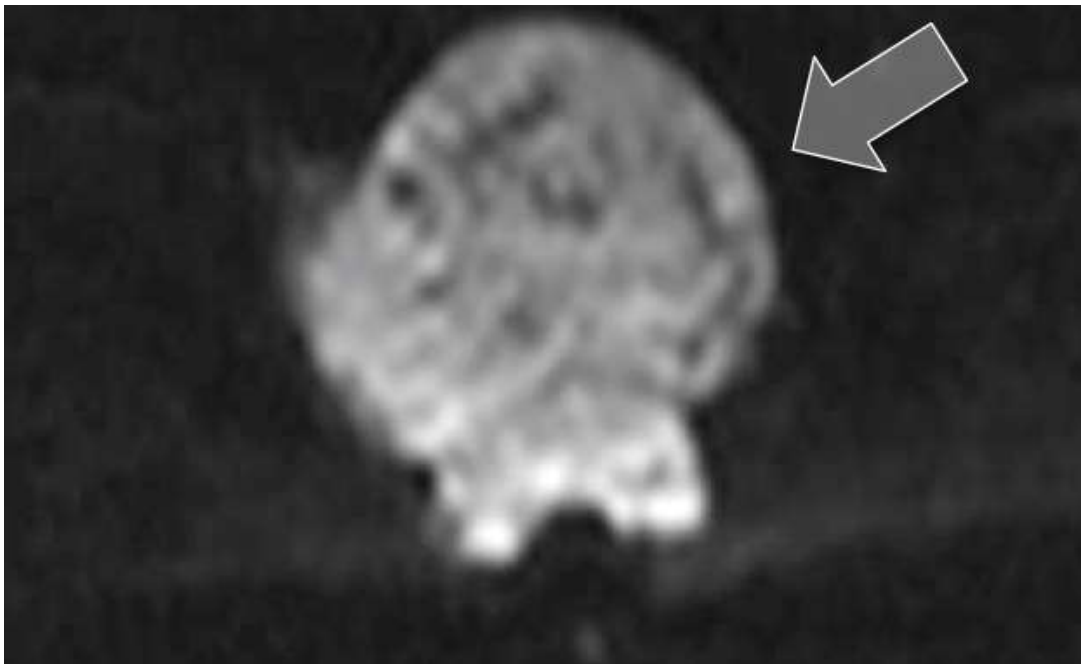


Figure 8 : Séquence de diffusion.
Homme de 68 ans, Chordome du sacrum (flèche) en hypersignal diffusion

2) Particularités en oncologie ostéo-articulaire

a) Choix des antennes

La variabilité anatomique du système ostéo-articulaire rend l'utilisation de la spectroscopie plus complexe. En raison des multiples localisations (de l'épaule au pied) et des variations de forme et de taille, l'exploration en IRM ostéo-articulaire impose une flexibilité dans le choix des antennes.

L'utilisation d'antennes différentes engendre une différence de gain du signal rendant plus complexe la comparaison des données quantitatives.

b) Difficultés d'homogénéisation du champ magnétique

L'homogénéité du champ magnétique est plus difficile à maintenir en imagerie ostéo-articulaire qu'en imagerie cérébrale car le cerveau est un organe de structure relativement homogène qui n'est composé quasiment que d'eau. En imagerie ostéo-articulaire, le contenu tissulaire est hétérogène avec de l'eau, du muscle, de la graisse extra et intramyocellulaire en quantité variable, des vaisseaux, de l'os cortical et trabéculaire.

Cet environnement peut être à l'origine d'inhomogénéités du champ magnétique et gênant l'analyse du spectre.

3) La choline

Les néoplasies sont caractérisées par une prolifération de cellules anormales qui présentent des modifications du métabolisme phospholipidique des membranes cellulaires.

Les composants intervenant dans ce métabolisme sont détectables en spectroscopie sous la forme d'un pic total de choline situé à 3,22 ppm. Ce pic contient de la choline libre mais aussi de la phosphocholine et de la glycérophosphocholine. Ces composés sont impliqués dans la synthèse ou la dégradation cellulaire (5)

Dans les cellules cancéreuses, il y a surtout une augmentation du taux de phosphocholine en raison de la surexpression de la choline-kinase (voie anabolique choline => phosphocholine) et de la phospholipase (voie catabolique : phosphatidylcholine => choline) (Figure 9) (30)

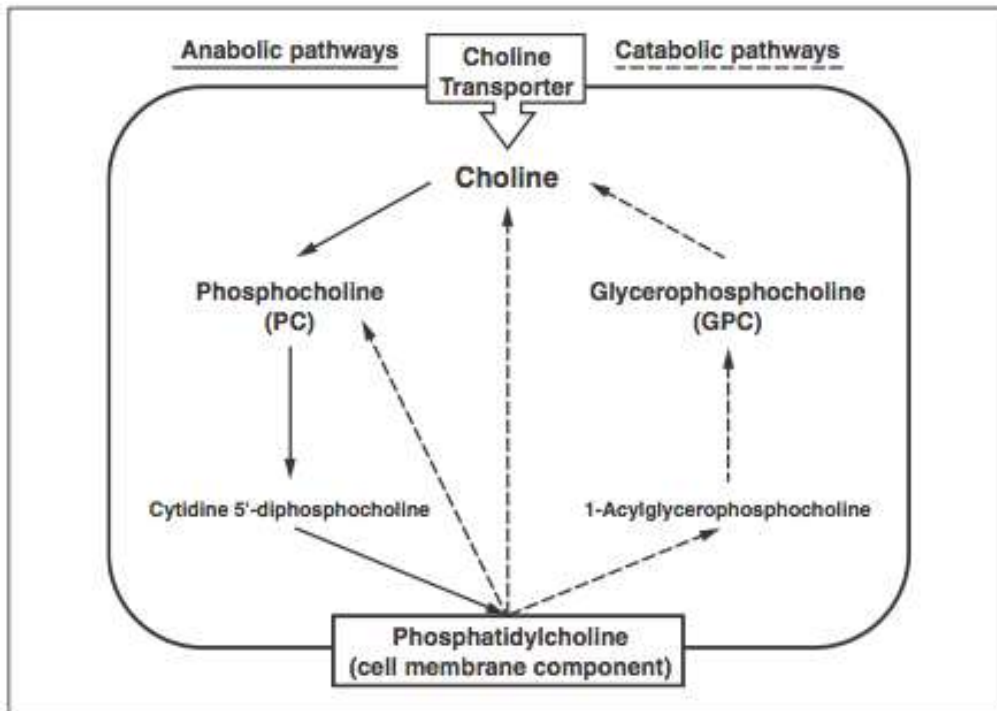


Figure 9 : Métabolisme de la choline

L'augmentation du pic de choline (Figure 10) est donc en rapport avec une augmentation de la biosynthèse membranaire et/ou une augmentation du nombre de cellules.

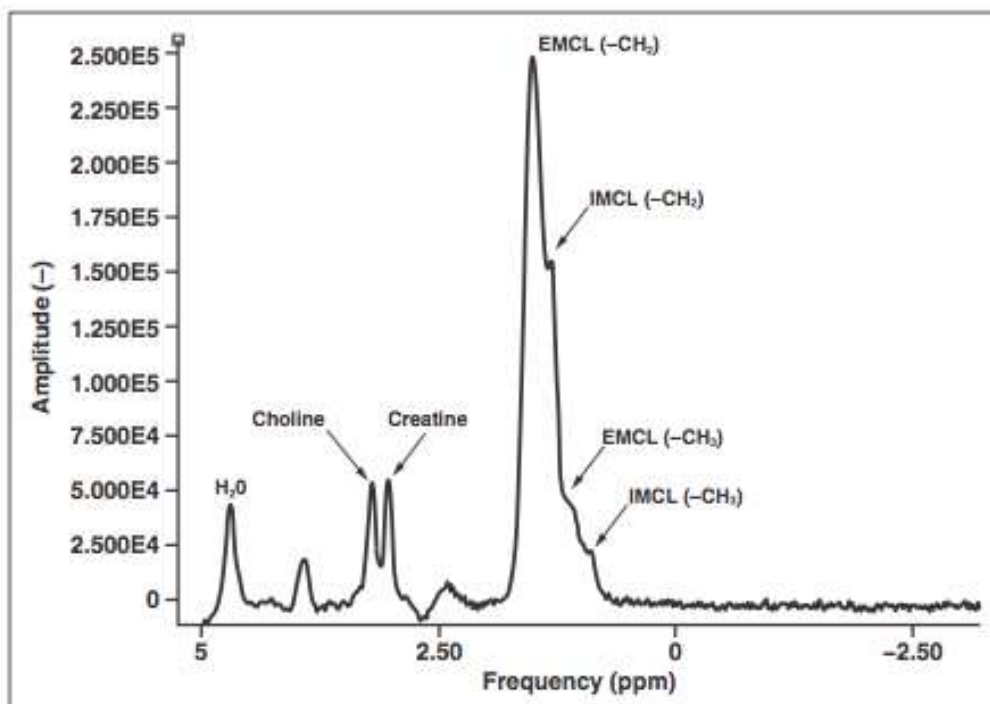


Figure 10 : Exemple de spectre en imagerie ostéo articulaire : Pic de choline à 3,22 ppm proche du pic de créatine à 3,03 ppm. Pic de lipides décomposé en lipides extra- et intramyocellulaires avec groupements CH_2 et CH_3

Partie 2 :

Hypothèse de travail :

Evaluer la variation de la concentration de l'eau au sein d'une population de tumeurs en spectroscopie proton quantitative en utilisant un référentiel externe.

Objectifs du travail :

Evaluer la variation de la concentration de l'eau au sein des tumeurs.

Comparer la variation de la concentration d'eau au sein des différentes antennes (de grand calibre et de petit calibre), selon la nature histologique (bénin/malin) et selon l'origine (osseuses/parties molles)

Evaluer l'impact de cette variation d'eau sur les valeurs de concentration de choline réalisées en utilisant le référentiel interne.

Partie 3 : Matériel et Méthodes

I – MATERIEL

Il s'agit d'une étude basée sur le protocole de recherche biomédicale 'TUMOSTEO'. Cette étude monocentrique à recrutement prospectif a été lancée en 2009. L'accord du comité de protection des personnes a été obtenu et elle est inscrite à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sous le numéro 2009-a0068-49/09.09.07.

Le projet est en collaboration avec l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL), le Centre Chirurgical Emile Gallé (CCEG) et le Centre d'Investigation Clinique Epidémiologie Clinique (CIC-EC).

Les patients sont adressés au Service d'Imagerie Guilloz au sein de l'Hôpital Central du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy pour l'investigation radiologique d'une lésion osseuse ou des parties molles. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont présentés dans le tableau 1.

Critères d'inclusion
Patient adressé pour l'investigation d'une tumeur osseuse ou des parties molles
Pas d'altération de l'état de conscience
Signature du consentement éclairé
Critères d'exclusion
Allergie aux produits de contraste
Contre-indication à l'IRM
Age < 18 ans
Femmes enceintes ou en cours d'allaitement

Après l'obtention du consentement éclairé, les patients bénéficient de multiples méthodes d'imagerie dont la spectroscopie proton.

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude de caractérisation des tumeurs ostéo-articulaires

Tous les examens sont réalisés à l'IRM 3T (GE Healthcare) de l'Hôpital Central du CHU de Nancy.

Les patients inclus ont un suivi clinique et par imagerie pendant et après leur traitement.

Une corrélation histologique est réalisée pour les cas suspects de malignité. L'analyse des prélèvements biopsiques et des pièces opératoires est réalisée au laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique de l'Hôpital Central au CHU de Nancy.

Le support du Laboratoire d'Imagerie Adaptative Diagnostique et Interventionnelle (IADI) INSERM U947 a permis l'analyse des données acquises avec notamment le post traitement des spectres obtenus en IRM avec la spectroscopie proton.

De Septembre 2012 à Juin 2014, 59 patients avec spectroscopie proton et preuve histologique ont été inclus prospectivement et de façon consécutive dans le protocole de recherche. Un patient avec une neurofibromatose de type I présentait 3 lésions et elles ont été évaluées individuellement.

La nature histologique (bénin/malin) et son origine (osseuses/parties molles) ont été prises en compte dans l'analyse.

Protocole d'imagerie et de spectroscopie

L'imagerie par résonance magnétique a été réalisée à 3T (SignaHDxt, MR 750W, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) avec des antennes dédiées. Selon la géométrie et la taille, les antennes ont été divisées en deux types : antennes de grand calibre ou de surface (corps, torso, rachis, flex medium) et antennes de petit calibre (genou, épaule, cheville-pied, poignet, flex small). Cette distinction a été réalisée car selon le type d'antenne la distance entre la lésion et les éléments de l'antenne peut être plus ou moins variable selon la géométrie de l'antenne.

Une séquence T2 avec saturation de la graisse Fast Spin Echo (FSE) et une séquence T1 avec saturation de la graisse FSE après injection étaient réalisées pour la localisation et l'évaluation de la zone viable de la tumeur. 0,2 ml/kg de produit de contraste à base de gadolinium était administrée (MULTIHANCE[®], Bracco Diagnostics) dans une veine périphérique à 0,5 ml/s avec une pompe d'injection (Spectris Solaris EP, Medrad INC, Indianola, PA, USA).

Les paramètres d'acquisition étaient adaptés à l'anatomie de la localisation tumorale. La FOV variait de 90x57 à 420x420 mm, l'épaisseur de coupe de 2 à 4 mm et le gap de 0,2 à 2 mm. La taille de la matrice variait de 224 x 224 à 448 x 416. L'angle de bascule était de 90°. Les paramètres utilisés pour les séquences T2 étaient : TR 2488-7513 ms, TE 36,3-71,9 ms, NEX 2-6, bande passante 19,2 - 41,7 kHz. Les paramètres utilisés pour les séquences T1 étaient : TR 394-836 ms, TE 6,5-22 ms, NEX 1-3, bande passante 14,7 - 62,5 kHz.

La spectroscopie proton monovoxel de type PRESS (point-resolved spectroscopy sequence) en utilisant les paramètres suivants : nombre de scans 112, TR 3000 ms et TE 144 ms pour les patients avec un temps d'acquisition de 6 min 48s. Le shimming était réalisé de façon automatique. La spectroscopie était réalisée après injection. Les voxels étaient positionnés pour couvrir la plus large portion non nécrotique de la tumeur sur la séquence T1 avec saturation de la graisse. Les bandes de saturation étaient placées à l'extérieur des voxels, à distance de la graisse péritumorale et de l'os non lytique.

Acquisition du référentiel externe

Les spectres pour la calibration ont été obtenus à partir d'un tube de 10 cm de longueur et 3 cm de diamètre contenant une solution d'eau non ionisée Ultra pure à 18MΩ. La concentration connue de l'eau pure à 55 mol/L a été utilisée (31). Toutes les acquisitions ont été réalisées dans la même machine utilisée pour évaluer les patients. Au moins une acquisition spectroscopique sur le référentiel externe a été obtenue avec chaque antenne et chaque configuration des éléments au sein d'une même antenne. Un total de 14 configurations d'antenne et d'éléments a été obtenu. 3 volontaires sains ont été utilisés pour l'acquisition des référentiels externes après signature d'un consentement éclairé dans le cadre du protocole de recherche biomédicale 'METHODOIRM' (N° d'enregistrement 2008-A01209-46). Chez les volontaires la région anatomique correspondante au type d'antenne et au choix des éléments a été évaluée avec le tube pour assurer un taux de remplissage d'antenne similaire à la population d'étude (Figure 11). Le nombre de scans était de 64, TR 3000 ms et TE 144 ms avec un temps d'acquisition de 4 min 24s. Le shimming était réalisé de façon automatique. Les acquisitions du tube ont été réalisées de Mars 2014 à Juillet 2014. 4 acquisitions successives ont été réalisées avec le même tube au sein de l'antenne genou dans le but de vérifier la variation intra antenne des mesures du système utilisé.

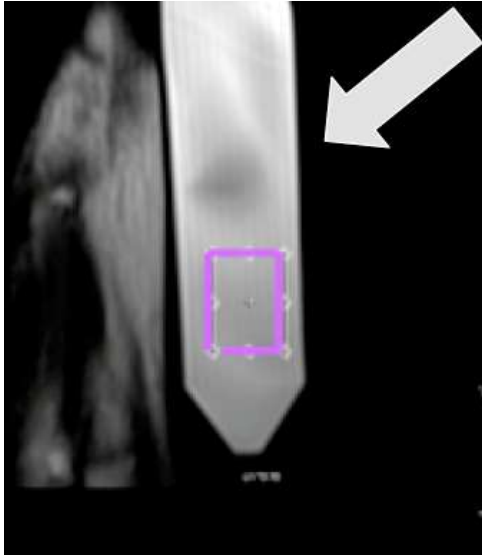


Figure 11 : Acquisition IRM du tube d'eau non ionisée (flèche grise) en regard du pied du volontaire. Voxel (rectangle violet).

II - METHODES

2 logiciels sont utilisés pour le post traitement des données spectroscopiques : JMRUI comme logiciel principal et SCI-MRS-LAB pour vérification des données.

A) JMRUI

JMRUI (Figure 12) : Java Magnetic Resonance User Interface est un logiciel semi-automatisé pour l'évaluation des métabolites (32). Il a été développé par une université de Leipzig en Allemagne, en collaboration avec une université de Delft aux Pays-Bas et de Lyon.

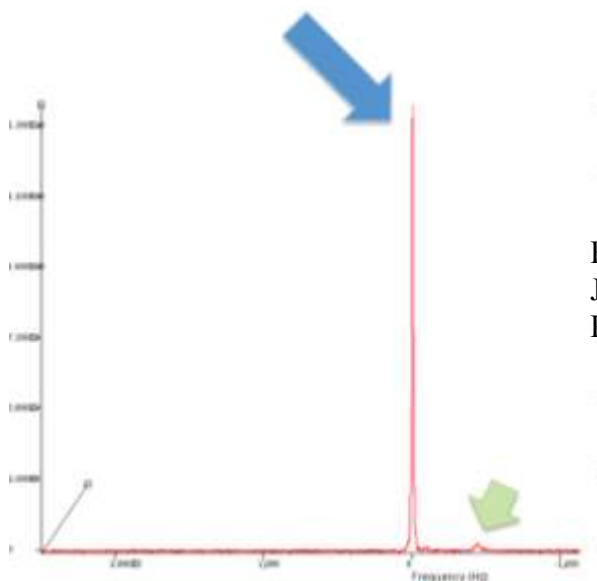


Figure 12 : Exemple de spectre avec le logiciel JMRUI.
Pic d'eau (flèche bleue). Pic de choline (flèche verte)

Les étapes suivantes peuvent être réalisées avant la sélection des pics à quantifier :

1) Transformation du signal brut en spectre

Grâce au principe mathématique appelé la transformée de Fourier (Figure 13), le signal acquis dans le domaine temporel est transformé dans le domaine fréquentiel sous forme de spectre.

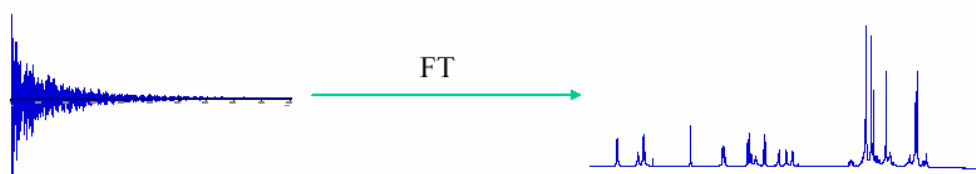


Figure 13 : Transformée de Fourier (FT) du signal :
Données brutes en codage temporel (image de gauche). Obtention
d'imagerie spectrale après transformée de Fourier :
codage temporel => codage fréquentiel (image de droite)

2) Filtrage numérique

La multiplication du signal par une fonction mathématique adaptée permet d'améliorer la forme des raies du spectre et le rapport signal sur bruit.

3) Apodisation / Zero-filling

L'apodisation consiste à « couper le pied » négatif des raies des spectres et le zéro-filling consiste en un « remplissage avec des zéros » c'est à dire faire suivre les valeurs du signal numérisé par des valeurs nulles afin d'améliorer la séparation entre les raies de fréquences voisines. Ces 2 techniques permettent ainsi d'améliorer la qualité visuelle des spectres.

4) Correction de la ligne de base

Cette étape permet d'homogénéiser la base des raies afin de ne pas sur/sous estimer l'aire sous la courbe.

5) Rephasage des pics

Cela permet de faire passer les spectres négatifs en positifs. On obtient ainsi la partie réelle du spectre.

Après sélection manuelle du pic d'eau, le logiciel calcule l'intégrale du pic d'eau grâce à la méthode de calcul appelée AMARES (33) dans Java (Sun Microsystems) utilisant l'interface JMRUI (version 5.0). Le pic d'eau était identifié à 4,72 ppm (0 Hz à 37°C)

B) *SCI-MRS-LAB*

SCI-MRS-LAB est un logiciel de post-traitement automatisé (Figure 14). Toutes les étapes précédemment décrites sont réalisées par le logiciel qui utilise une extension du modèle de combinaison linéaire (34) et Scilab, un logiciel gratuit open source (distribuée sous la license CeCILL license, GPL compatible) développée par Scilab Enterprises. Il réalise les calculs à l'aide d'une base de données spectroscopiques préétablies (des connaissances à priori). Il a été développé par une université de Caen.

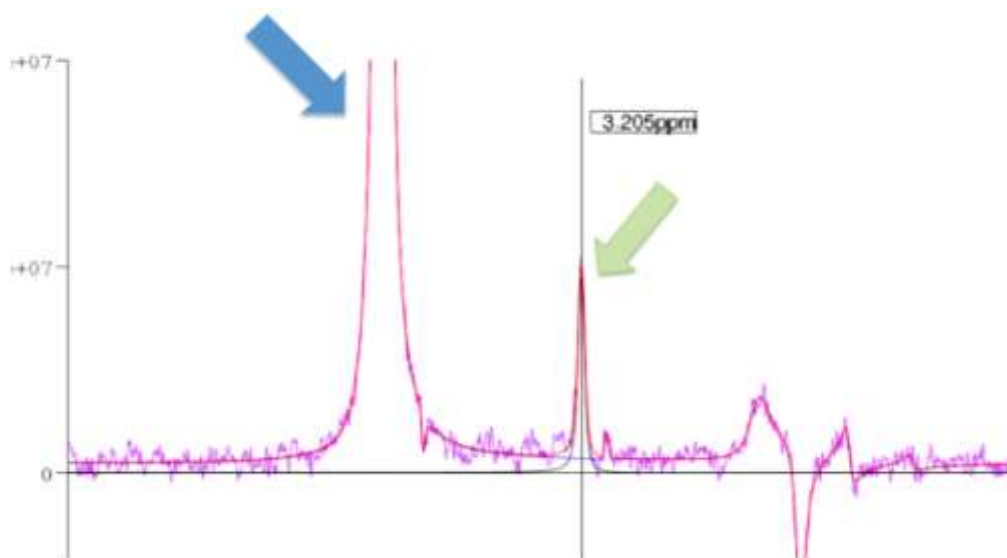


Figure 14 : Pic d'eau (flèche bleue) et pic de choline (flèche verte) (SCI-MRS-LAB)

La qualité des spectres obtenus a été évaluée à partir de l'analyse de la largeur à mi hauteur du pic d'eau non supprimé.

L'intégrale du pic de l'eau était mesurée en unités arbitraires et était ajustée pour la comparaison inter-patient par le facteur de correction du constructeur (scalei) présent dans les données brutes des spectres. Ce facteur de correction prend en compte le volume du voxel, les amplificateurs du gain analogique (R1) et numérique (R2), le gain de transmission et le choix des antennes. Pour la corrélation avec le référentiel externe, la variation du nombre de scans a été corrigée.

La concentration absolue en eau était obtenue par corrélation à l'intégrale du pic d'eau non supprimée dans le référentiel externe pour la même configuration d'antenne/élément d'antenne et la concentration d'eau connue de 55 mol/L.

Toutes les images ont été analysées sur une station PACS (Impax V5, AGFA HealthCare, Ivry-sur-Seine, France). Toutes les tumeurs ont été gradées selon l'intensité de signal T2 et T1 après injection. Le muscle sain dans la même région anatomique a été utilisé comme référence pour la comparaison.

Grade 1 : < 50% d'hyperintensité.

Grade 2 : >50% d'hyperintensité.

Grade 3 : hyperintensité complète ou quasicomplète.

C) Analyse statistique

L'analyse statistique était effectuée par le logiciel R Development Core Team software (version 3.0.1 2013). Les résultats des données quantitatives sont présentés par la moyenne $\pm$ écart-type.

Les mesures de variabilité étaient évaluées par le coefficient de variation (CV), représentant le ratio de l'écart-type et la moyenne. Il était exprimé en pourcentage (%).

Pour l'évaluation de la corrélation des 2 logiciels, le test de corrélation de Pearson était utilisé.

Pour définir le meilleur modèle prédictif entre la variation de l'intégrale du pic d'eau, de la concentration d'eau et l'intensité de signal T2, T1 après injection, la nature histologique (bénin/malin), l'origine (osseuse ou des parties molles), le choix d'antennes, un algorithme pas à pas a été utilisé. Les modèles de régression correspondant aux résultats du choix de l'algorithme (basé sur le critère d'Akaike-AIC) ont été ensuite calculés.

Le seuil de significativité pour l'ensemble des tests utilisés était $p < 0,05$.

Partie 4 : Résultats

La quantification absolue de l'eau était possible chez 48 patients. Chez 11 patients, le pic d'eau ne pouvait pas être identifié en raison d'artéfacts significatifs des spectres. Ces artéfacts avaient plusieurs origines, les plus probables étaient : la petite taille du voxel, le mauvais shimming autour des lésions osseuses, le faible rapport signal sur bruit et les artéfacts de mouvement. Ces patients ont été exclus. Ainsi la quantification de l'eau était possible sur 50 des 61 lésions (82%). Les sous-types histologiques des tumeurs étudiées sont présentés tableau 2. Au sein des 48 patients il y avait 25 hommes et 23 femmes (H/F ratio 1,09/1) avec âge variant de 18 à 81 ans (moyenne $46,9 \pm 18,3$ ans). On distinguait 32 tumeurs bénignes et 18 tumeurs malignes, 15 tumeurs osseuses et 35 tumeurs des parties molles. 28 lésions ont été évaluées avec des antennes de petit calibre et 22 avec des antennes de grand calibre (ou de surface). La taille des voxels variait de $0,2 \text{ mm}^3$ à 128 mm^3 (moyenne $10,7 \pm 19,7 \text{ mm}^3$)

La largeur à mi hauteur du pic d'eau variait de 6 à 68 Hz (moyenne de $25,9 \pm 20,4$ Hz) dans les tumeurs et de 5 à 14 Hz (moyenne de $11,9 \pm 2,9$ Hz) dans les référentiels externes. La répétabilité était bonne au sein de la même antenne. La moyenne de l'intégrale du pic d'eau non supprimée dans les 4 enregistrements était de $6,32 \cdot 10^8 \pm 2,11 \cdot 10^6$ unités arbitraires (u.a) avec un coefficient de variation $<1\%$.

Il y avait une grande variation de l'intégrale du pic d'eau au sein des tumeurs évaluées. La moyenne de l'intégrale du pic d'eau était de $2,13 \cdot 10^8 \pm 2,57 \cdot 10^8$ u.a. avec un coefficient de variation de 121%. La variation de la concentration d'eau estimée était également importante avec une moyenne de $1,03 \cdot 10^4 \pm 2,17 \cdot 10^4$ mmol/L et un coefficient de variation de 210% (Figure 15). La variation était moins importante avec le logiciel automatisé mais restait élevée. Le coefficient de variation de l'intégrale du pic d'eau au sein des tumeurs était respectivement de 93% et 136%. La corrélation des valeurs d'intégrale du pic d'eau obtenues avec les 2 logiciels n'était pas bonne $R^2 = 0,37$ au sein des tumeurs et 0,61 pour le référentiel externe. Cette corrélation était considérablement améliorée lors de l'utilisation de la même antenne (R^2 variant de 0,71 à 0,79).

L'intégrale du pic d'eau et la concentration d'eau estimée en fonction des différentes variables étudiées (nature histologique, géométrie de l'antenne et origine) sont présentées tableau 3.

Angiome	1
Chondrome	1
Chordomes	2
Dilatation veineuse thrombosée	1
Endometriose	1
Granulome annulaire	1
Lésion osseuse fibrocartilagineuse non spécifique	1
Lymphome	1
Métastase de mélanome	1
Myofibrome	1
Myxome	2
Neurofibromes	4
Ostéochondrome	1
Sarcomes	13
Schwannomes	3
Synovite chronique	1
Synovite villonodulaire	2
Tumeur à cellules granuleuses	1
Tumeurs à cellules géantes	7
Tumeurs desmoïdes	3
Tumeurs glomiques	2
Total	50

Tableau 2 : Sous-types histologiques des tumeurs étudiées.

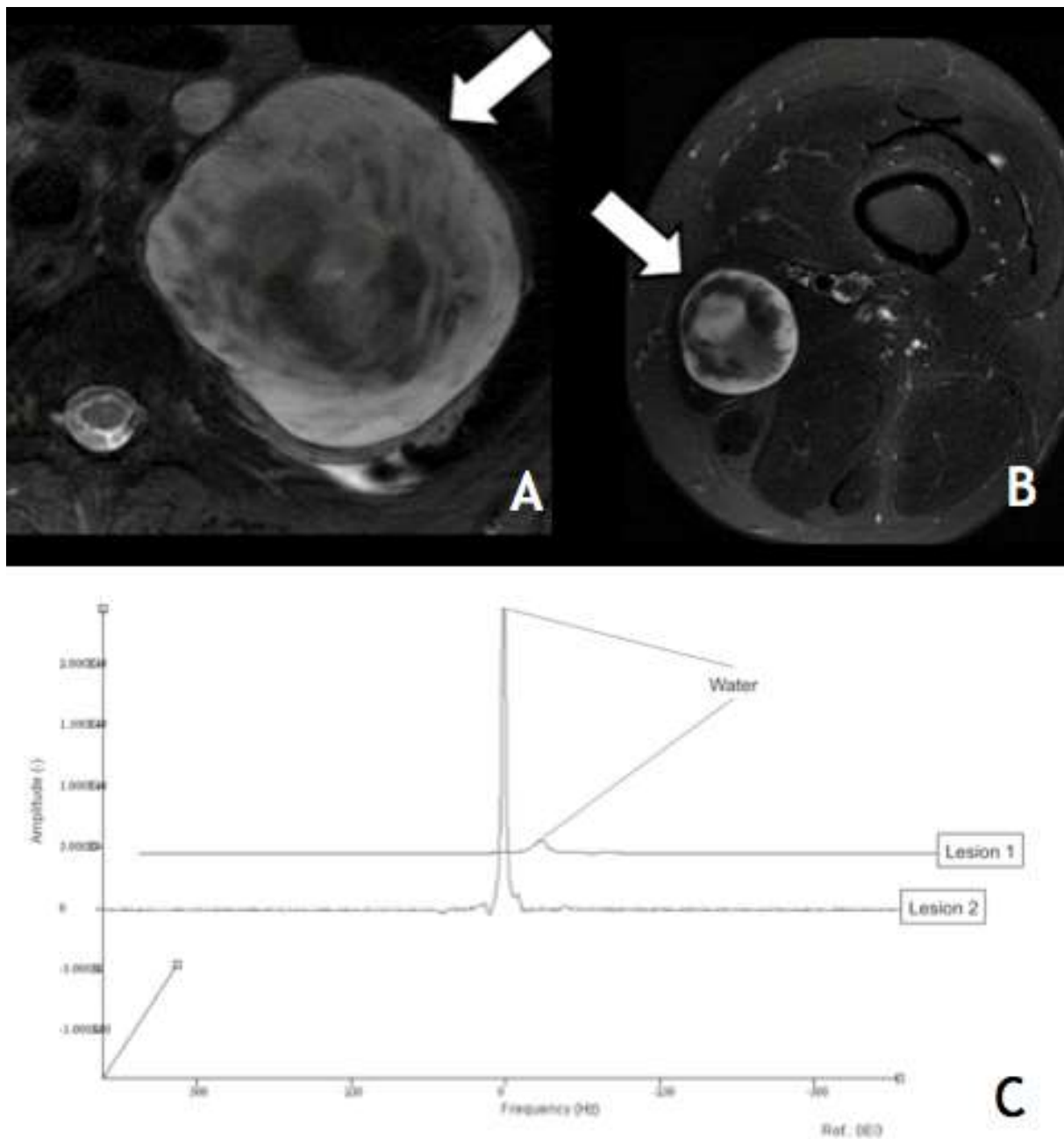


Figure 15 – Homme de 34 ans avec neurofibromatose de type I présentant 2 neurofibromes. **A)** Séquence axiale T2 avec saturation de la graisse. Large tumeur du médiastin postérosupérieur gauche (flèche) (Lésion 1). Cette lésion est hétérogène en T2 avec des zones d’hyposignal (Grade 2). **B)** Séquence axiale T2 avec saturation de la graisse. Tumeur de la cuisse gauche (flèche) développée au sein du muscle sartorius avec les memes caractéristiques de signal T2 que la lésion précédente (Grade 2) (Lésion 2). **C)** Spectroscopie des 2 lésions après correction des facteurs instrumentaux (taille du voxel, gain... etc). Il existe une grande différence d’intégrale du pic d’eau au sein de tumeurs d’histologie similaire chez le même patient. Au sein de ces lésions, la différence de concentration estimée d’eau était également importante (606 mmol/L pour la lésion 1 et 17984 mmol/L pour la lésion 2).

		SCI.conc	JMRUI.conc	SCI.IP	JMRUI.IP
Population générale n=50	Moy	$1.07.10^4$	$5.88.10^3$	$7.28.10^7$	$1.13.10^8$
	SD	$1.45.10^4$	$1.24.10^4$	$8.33.10^7$	$2.57.10^8$
	CV	136%	210%	114%	227%
Lésions bénignes n=32	Moy	$8.86.10^3$	$4.69.10^3$	$6.87.10^7$	$1.20.10^8$
	SD	$1.04.10^4$	$1.01.10^4$	$8.28.10^7$	$3.07.10^8$
	CV	118%	216%	120%	256%
Lésions malignes n=18	Moy	$1.39.10^4$	$8.01.10^3$	$8,02.10^7$	$1.01.10^8$
	SD	$1.97.10^4$	$1.57.10^4$	$8.62.10^7$	$1.36.10^8$
	CV	142%	196%	107%	134%
Lésions osseuses n=15	Moy	$1.71.10^4$	$7.29.10^3$	$8.26.10^7$	$5.71.10^7$
	SD	$2.20.10^4$	$1.65.10^4$	$8.74.10^7$	$4.23.10^7$
	CV	129%	226%	105%	74%
Lésions des parties molles n=35	Moy	$7.94.10^3$	$5.28.10^3$	$6.87.10^7$	$1.37.10^8$
	SD	$8.76.10^3$	$1.04.10^4$	$8.25.10^7$	$3.04.10^8$
	CV	110%	196%	120%	222%
Antennes de grand calibre n=22	Moy	$8.55.10^3$	$5.16.10^3$	$2.94.10^7$	$4.99.10^7$
	SD	$1.82.10^4$	$1.39.10^4$	$3.45.10^7$	$4.53.10^7$
	CV	213%	270%	117%	91%
Antennes de petit calibre n=28	Moy	$1.24.10^4$	$6.45.10^3$	$1.07.10^8$	$1.63.10^8$
	SD	$1.08.10^4$	$1.12.10^4$	$9.45.10^7$	$3.35.10^8$
	CV	87%	174%	88%	206%

Tableau 3 : Variation de l'intégrale du pic d'eau et de la concentration estimée d'eau au sein des tumeurs en fonction de la nature histologique, l'origine et la géométrie des antennes avec les 2 logiciels.

Moy = Moyenne ; SD = Ecart type ; CV = Coefficient de variation ;
 Conc = Concentration estimée (mmol/L) ; IP = Intégrale du pic (unités arbitraires)
 n = nombre de lésions.

Aucune des variables évaluées n'a eu d'impact significatif sur la variation de la concentration d'eau dans la population générale. La moyenne de concentration en eau au sein des lésions des lésions bénignes était de $4,69.10^3 \pm 1,01.10^4$ mol/l et était de $8,01.10^3 \pm 1,57.10^4$ mol/l dans les lésions malignes. Le coefficient de variation était similaire dans les 2 groupes : respectivement 216% et 196% dans les lésions bénignes et malignes. La variation de la concentration de d'eau était également similaire entre les lésions osseuses et celles des parties molles (coefficient de variation à 226% et 196% respectivement).

L'intensité du réhaussement sur les séquences pondérées T1 avec saturation de la graisse était la seule variable qui a eu un impact à la limite de la significativité sur la variation de l'intégrale du pic d'eau ($p = 0,058$). La moyenne des intégrales du pic d'eau dans les tumeurs fortement rehaussées (grade 3) était inférieure à celle des tumeurs peu rehaussées (grades 1 et 2). Le signal T2 n'avait pas d'influence significative sur l'intégrale du pic d'eau. Le réhaussement et le signal T2 n'avait pas d'influence sur la concentration d'eau estimée. Les valeurs d'intégrale du pic d'eau et de concentration en fonction de l'intensité de signal sont présentées dans le tableau 4.

		Réhaussement		Intensité de signal T2	
		Intégrale pic	Concentration estimée	Intégrale pic	Concentration estimée
Grade 1 (n=17)				Grade 1 (n=8)	
Moy		1.92.10 ⁸	7.00.10 ³		
SD		4.25.10 ⁸	1.39.10 ⁴		
CV		221%	198%		
Grade 2 (n=11)				Grade 2 (n=19)	
Moy		9.44.10 ⁷	1.09.10 ⁴		
SD		9.59.10 ⁷	1.92.10 ⁴		
CV		102%	176%		
Grade 3 (n=22)				Grade 3 (n=23)	
Moy		6.11.10 ⁷	2.49.10 ³		
SD		6.07.10 ⁷	2.96.10 ³		
CV		99%	119%		

Tableau 4 : Variation de l'intégrale du pic d'eau et de la concentration estimée d'eau en fonction de l'intensité de signal T2 et du réhaussement. Moy = Moyenne ; SD = Ecart type ; CV = Coefficient de variation ; Concentration estimée (mmol/L) ; Intégrale du pic (unités arbitraires) Grade 1 < 50% d'hyperintensité ; Grade 2 > 50% d'hyperintensité ; Grade 3 : Hyperintensité complète ou quasicomplète. n=nombre de lésions

Partie 5 : Discussion

Dans la population étudiée, la variation d'hydratation des tumeurs était importante quelque soit le logiciel utilisé pour l'analyse (coefficient de variation de la concentration d'eau estimée était de 135 et 210%). Il n'y avait pas de différence significative de concentration d'eau estimée entre les lésions bénignes et malignes. Une variation de la concentration et de l'intégrale du pic d'eau de cette importance peut avoir un impact non négligeable sur les estimations de la concentration des métabolites si la quantification est basée sur le référentiel interne. Plusieurs études ont démontrées l'application clinique de la quantification absolue de métabolites basée sur le référentiel interne (1,12,15,16). Les résultats présentés suggèrent que les calculs de concentration absolue avec cette méthode doivent être interprétés avec précaution.

Plusieurs facteurs techniques, histologiques et d'intensité de signal ont été évalués. Aucune des variables étudiées n'avait de corrélation significative avec la variation de la concentration estimée d'eau ($p = 0,26$ à $0,92$). Les tumeurs ostéo-articulaires ont une grande hétérogénéité histologique (35). Il est probable que la variation de l'hydratation de ces tumeurs soit au moins en partie liée à l'histologie. L'intensité du réhaussement était associée à des valeurs d'intégrales de pic d'eau inférieures. Ces différences étaient dans la limite de la significativité statistique ($p=0,058$). Le grand nombre d'électrons non pariés dans les molécules de gadolinium réduit le temps de relaxation des protons et pourrait expliquer des mesures d'amplitude inférieures. Un effet similaire a été décrit sur l'intégrale du pic de choline dans la littérature (23). Cette influence n'avait pas de significativité sur la concentration d'eau ($p = 0,285$).

Les différentes antennes utilisées ont eu un impact important sur la reproductibilité des enregistrements spectroscopiques et sur la concordance entre les logiciels de post-traitement. La variation de l'intégrale du pic d'eau non supprimée était nettement plus importante quand les acquisitions ont été réalisées avec plusieurs antennes ($<1\%$ versus 79%). Cela peut s'expliquer par l'inhomogénéité de l'impulsion radiofréquence B1 notamment lors de l'utilisation de plusieurs antennes (36). Le type (émettrice-réceptrice et réceptrice), la géométrie des antennes ainsi que la distance entre la tumeur et la surface de l'antenne peuvent faire varier les intégrales des pics des métabolites évalués (37). Les variations constatées entre les 2 logiciels peuvent être expliquées en partie par des algorithmes d'addition de signal

différents. Ces facteurs doivent être pris en compte pour assurer la comparabilité et la reproductibilité des mesures.

La quantification absolue basée sur le référentiel externe est difficile en clinique. Le manque de standardisation pour des référentiels externes, la nécessité d'une deuxième acquisition spectroscopique sur le référentiel externe expliquent en partie cette difficulté. La dissociation entre les acquisitions cliniques et celles du référentiel externe peut faciliter l'application clinique et le post traitement des données pour cette méthode de quantification. Ceci sera d'autant plus facile sur des organes et systèmes pour lesquels les acquisitions sont faites au sein d'une même antenne (cerveau, prostate, sein). Les résultats de cette étude indiquent qu'un référentiel qui prenne en compte l'antenne et le choix des éléments au sein d'une même antenne est nécessaire pour la quantification absolue.

Notre étude comporte plusieurs biais. La qualité des spectres était très variable avec une largeur à mi hauteur de 6 à 68Hz (moyenne de $25,9 \pm 20,4$ Hz). Mais étant donné que l'étude a été réalisée sur le pic d'eau non supprimée qui est de taille importante, ces variations de qualité ont eu un impact plus limité de ce qu'on pourrait attendre. Les acquisitions des spectres sur le référentiel externe n'ont pas été réalisées au même moment que les acquisitions cliniques. Ces acquisitions ont été réalisées avec la même machine, les mêmes antennes, le même choix d'éléments d'antenne, un taux de remplissage d'antenne similaire et toutes les corrections nécessaires pour la comparaison des données ont été appliquées.

Malgré les corrections appliquées, la distance des tumeurs par rapport à la superficie de l'antenne et les méthodes d'addition des signaux employés par les logiciels de post traitement peuvent avoir une influence sur les estimations de concentration. La correction de distance tumeur-antenne n'est pas possible en pratique clinique actuellement. L'analyse de la variation de la concentration d'eau dans des tumeurs en fonction du type histologique n'as pas été possible compte tenu du nombre limité de cas. D'autres études sont nécessaires pour évaluer la variation d'hydratation entre des tumeurs d'histologie similaire. Il est probable que des variations d'eau soient retrouvées dans les tumeurs d'autres organes et systèmes, mais plus d'études sont nécessaires pour confirmer et pour estimer cette variation.

En conclusion, la concentration de l'eau est très variable dans l'ensemble des tumeurs étudiées. Cette variation n'était pas en rapport avec les variables étudiées et est probablement

liée à la grande variabilité histologique des tumeurs. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation de méthodes de quantification moins dépendantes de l'hydratation tissulaire. L'utilisation de la quantification absolue basée sur un référentiel externe est faisable en clinique, mais de multiples facteurs techniques (choix d'antennes, amplificateurs du gain analogique et numérique, taille du voxel, nombre de scans) doivent être corrigées.

Table des tableaux

Tableau 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion	45
Tableau 2 : Sous-types histologiques des tumeurs étudiées.	54
Tableau 3 : Variation des valeurs d'eau en fonction de différents paramètres.	56
Tableau 4 : Variation des valeurs d'eau en fonction de l'intensité de signal.	58

Table des figures

Figure 1 : Mouvement de précession	30
Figure 2 : Influence du champ magnétique B0	30
Figure 3 : Exemple de spectre en imagerie ostéoarticulaire	32
Figure 4 : Spectre de la choline à haut champ	33
Figure 5 : Séquence IRM avec injection de gadolinium	36
Figure 6 : Séquence IRM	39
Figure 7 : Scanner de perfusion avec rendu volumique	40
Figure 8 : Séquence de diffusion	41
Figure 9 : Métabolisme de la choline	43
Figure 10 : Exemple de spectre en imagerie ostéoarticulaire	43
Figure 11 : Acquisition du tube	48
Figure 12 : Spectre avec le logiciel JMRUI	48
Figure 13 : Transformée de Fourier	49
Figure 14 : Pics d'eau et de choline (SCI-MRS-LAB)	50
Figure 15 : Exemple de comparaison des valeurs d'eau au sein de 2 tumeurs	55

Bibliographie

1. Subhawong TK, Wang X, Durand DJ, Jacobs MA, Carrino JA, Machado AJ, et al. Proton MR spectroscopy in metabolic assessment of musculoskeletal lesions. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2012;198(1):162-172.
2. Baek H-M, Chen J-H, Nie K, Yu HJ, Bahri S, Mehta RS, et al. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by using MR imaging and quantitative ¹H MR spectroscopy. *Radiology.* juin 2009;251(3):653-662.
3. Weis J, Ortiz-Nieto F, Ahlström H. MR spectroscopy of the prostate at 3T: measurements of relaxation times and quantification of prostate metabolites using water as an internal reference. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med.* 25 déc 2013;12(4):289-296.
4. Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, Fahlbusch R, Hammen T, Buslei R, et al. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology.* mars 2006;238(3):958-969.
5. Glunde K, Bhujwalla ZM, Ronen SM. Choline metabolism in malignant transformation. *Nat Rev Cancer.* déc 2011;11(12):835-848.
6. Wang C-K, Li C-W, Hsieh T-J, Chien S-H, Liu G-C, Tsai K-B. Characterization of bone and soft-tissue tumors with in vivo ¹H MR spectroscopy: initial results. *Radiology.* août 2004;232(2):599-605.
7. Maheshwari SR, Mukherji SK, Neelon B, Schiro S, Fatterpekar GM, Stone JA, et al. The choline/creatine ratio in five benign neoplasms: comparison with squamous cell carcinoma by use of in vitro MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* déc 2000;21(10):1930-1935.
8. Suppiah S, Rahmat K, Mohd-Shah MN, Azlan CA, Tan LK, Aziz YFA, et al. Improved diagnostic accuracy in differentiating malignant and benign lesions using single-voxel proton MRS of the breast at 3 T MRI. *Clin Radiol.* sept 2013;68(9): 502-510.
9. Fayad LM, Wang X, Salibi N, Barker PB, Jacobs MA, Machado AJ, et al. A feasibility study of quantitative molecular characterization of musculoskeletal lesions by proton MR spectroscopy at 3 T. *AJR Am J Roentgenol.* juill 2010;195(1):W69-75.
10. Jansen JFA, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. ¹H MR spectroscopy of the brain: absolute quantification of metabolites. *Radiology.* août 2006;240(2):318-332.
11. Fayad LM, Wang X, Blakeley JO, Durand DJ, Jacobs MA, Demehri S, et al. Characterization of peripheral nerve sheath tumors with 3T proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* mai 2014;35(5):1035-1041.
12. Dorrius MD, Pijnappel RM, Jansen-van der Weide MC, Jansen L, Kappert P, Oudkerk M, et al. Determination of choline concentration in breast lesions: quantitative multivoxel proton MR spectroscopy as a promising noninvasive assessment tool to exclude benign lesions. *Radiology.* juin 2011;259(3):695-703.

13. Canese R, Pisanu ME, Mezzanzanica D, Ricci A, Paris L, Bagnoli M, et al. Characterisation of in vivo ovarian cancer models by quantitative ^1H magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *NMR Biomed.* avr 2012;25(4):632-642.
14. Mizukoshi W, Kozawa E, Inoue K, Saito N, Nishi N, Saeki T, et al. (^1H) MR spectroscopy with external reference solution at 1.5 T for differentiating malignant and benign breast lesions: comparison using qualitative and quantitative approaches. *Eur Radiol.* janv 2013;23(1):75-83.
15. Fayad LM, Salibi N, Wang X, Machado AJ, Jacobs MA, Bluemke DA, et al. Quantification of muscle choline concentrations by proton MR spectroscopy at 3 T: technical feasibility. *AJR Am J Roentgenol.* janv 2010;194(1):W73-79.
16. Bolan PJ, Meisamy S, Baker EH, Lin J, Emory T, Nelson M, et al. In vivo quantification of choline compounds in the breast with ^1H MR spectroscopy. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* déc 2003;50(6):1134-1143.
17. Soher BJ, Hurd RE, Sailasuta N, Barker PB. Quantitation of automated single-voxel proton MRS using cerebral water as an internal reference. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* sept 1996;36(3):335-339.
18. Gideon P, Rosenbaum S, Sperling B, Petersen P. MR-visible brain water content in human acute stroke. *Magn Reson Imaging.* févr 1999;17(2):301-304.
19. Helms G. A precise and user-independent quantification technique for regional comparison of single volume proton MR spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed.* nov 2000;13(7):398-406.
20. Danielsen ER, Michaelis T, Ross BD. Three methods of calibration in quantitative proton MR spectroscopy. *J Magn Reson B.* mars 1995;106(3):287-291.
21. Li C-W, Kuo YC, Chen C-Y, Kuo Y-T, Chiu Y-Y, She F-O, et al. Quantification of choline compounds in human hepatic tumors by proton MR spectroscopy at 3 T. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* avr 2005;53(4):770-776.
22. Kawai H, Naganawa S, Satake H, Ishigaki S, Sakurai Y, Mori M, et al. ^1H -magnetic resonance spectroscopy of the breast at 3.0-T: comparison of results obtained before and after administration of gadolinium-based contrast agent. *J Magn Reson Imaging JMRI.* mars 2012;35(3):717-722.
23. Lenkinski RE, Wang X, Elian M, Goldberg SN. Interaction of gadolinium-based MR contrast agents with choline: implications for MR spectroscopy (MRS) of the breast. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med.* juin 2009;61(6):1286-1292.
24. Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* juill 2000;21(6):1084-1089.
25. Baek H-M, Lee Y-J. Feasibility of MR spectroscopy for characterizing malignant breast lesions using a clinical 3-T scanner. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 4 janv 2014;

26. Xu L, Liu B, Huang Y, Liu X, Zhang S-W, Xin X-G, et al. 3.0 T proton magnetic resonance spectroscopy of the liver: quantification of choline. *World J Gastroenterol* WJG. 7 mars 2013;19(9):1472–1477.
27. Weis J, Ortiz-Nieto F, Ahlström H. MR spectroscopy of the prostate at 3T: measurements of relaxation times and quantification of prostate metabolites using water as an internal reference. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med*. 25 déc 2013;12(4):289–296.
28. Felblinger J, Kreis R, Boesch C. Effects of physiologic motion of the human brain upon quantitative 1H-MRS: analysis and correction by retro-gating. *NMR Biomed*. mai 1998;11(3):107–114.
29. Teixeira P.A.G, Hossu G., Blum A. Développement et amélioration des outils d'imagerie médicale pour la caractérisation des masses tumorales du système ostéo-articulaire. Thèse de doctorat en Sciences de la vie et de la santé, Université de Lorraine, 2013, 135 pages.
30. Miller BL. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline. *NMR Biomed*. avr 1991;4(2):47–52.
31. Ho J, Coote ML. A universal approach for continuum solvent pK_a calculations: are we there yet? *Theor Chem Acc* 2010;125(1-2):3–21.
32. Naressi A, Couturier C, Castang I, de Beer R, Graveron-Demilly D. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med*. juill 2001;31(4):269–286.
33. Vanhamme, van den Boogaart A, Van Huffel S. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson San Diego Calif* 1997. nov 1997;129(1):35–43.
34. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. déc 1993;30(6):672–679.
35. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014;64(1):2–11.
36. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, Souza SP, Mueller OM. The NMR phased array. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med* 1990;16(2):192–225.
37. Wright SM, Wald LL. Theory and application of array coils in MR spectroscopy. *NMR Biomed* 1997;10(8):394–410.

VU

NANCY, le **1^{er} septembre 2014**

Le Président de Thèse

NANCY, le **3 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur A. BLUM

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6646

NANCY, le **12 septembre 2014**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Objectif

Evaluer le degré de variation de la concentration d'eau au sein des tumeurs en spectroscopie du proton quantitative en IRM 3T.

Matériel et méthodes

48 patients porteurs de tumeurs avec preuve histologique et une signature du consentement éclairé ont été évalués en spectroscopie proton en IRM 3T de septembre 2012 à juin 2014. Un référentiel externe (tube d'eau non ionisée) à concentration connue a été utilisé pour l'estimation de la concentration d'eau.

Résultats

La variation de concentration d'eau dans le tube était de <1% dans la même antenne. La variation de concentration d'eau du même tube dans les différentes antennes était de 79%. Dans l'ensemble de la population, la concentration d'eau variait de 210%.

Conclusion

La variation de la concentration d'eau est importante au sein des tumeurs. L'évaluation de concentration de choline en utilisant l'eau comme référentiel interne doit être analysé avec précaution. Malgré des difficultés pour l'application clinique une quantification absolue basée sur un référentiel externe est préférable pour la caractérisation tumorale.

TITRE EN ANGLAIS : In Vivo Variation in Neoplastic Tissue Hydration on 3T 1H MR Spectroscopy Using External Reference Based Absolute Quantification

THÈSE : MÉDECINE SPECIALISÉE – ANNÉE 2014

MOTS-CLES : Oncologie médicale, spectroscopie proton quantitative, néoplasmes, imagerie par résonance magnétique.

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
