

**Année 2017-2018 - Demande d'allocation doctorale
ED Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV) n°549**

1. Informations administratives :

Nom de l'encadrant : Jean-Pierre Remeniéras
Unité : Inserm Imagerie et Cerveau UMR 930
Equipe : Equipe Imagerie, Biomarqueurs et Thérapies
Email de l'encadrant : jean-pierre.remenieras@univ-tours.fr

Co-encadrants : Ilyess Zemmoura

2. Titre de la thèse : Caractérisation peropératoire des tumeurs cérébrales et de la zone d'infiltration "péritumorale" par élastographie ultrasonore et imagerie micro-vasculaire du flux sanguin

3. Résumé :

Contexte - La chirurgie des gliomes cérébraux est habituellement guidée par différentes techniques d'imagerie dont l'IRM de neuronavigation et l'échographie peropératoire. Malheureusement, l'IRM et l'échographie ne permettent pas de visualiser l'infiltration tumorale péri-lésionnelle de faible densité cellulaire présente dans les gliomes et à partir de laquelle la tumeur récidive. La consistance des tumeurs cérébrales est un critère subjectif utilisé lors de la chirurgie des gliomes cérébraux, la zone tumorale étant plus ferme que le cerveau sain adjacent. Une étude pilote a été réalisée de décembre 2012 à mars 2014 par l'Institut Langevin à La Pitié Salpêtrière à Paris. Lors de cette étude, une mesure quantitative peropératoire de l'élastographie ultrasonore par onde de cisaillement (Shear Wave Elastography - SWE) a été réalisée sur une cohorte de patients porteurs de tumeurs cérébrales. Une différence significative entre élasticité des gliomes de bas grade et de haut grade a été reportée mais aucune donnée sur l'élasticité en zone d'infiltration péri-lésionnelle n'est disponible. De plus, l'apparition de néo-vaisseaux (la néo-angiogénèse) est une des étapes cruciales dans la vie de ces tumeurs, qui signe le passage à l'anaplasie. Cette néoangiogénèse est diagnostiquée lors de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, et peut être suspectée à l'IRM préopératoire sur des séquences de perfusion.

Problématique - L'imagerie ultrasonore ultrarapide révolutionne actuellement le domaine de l'imagerie médicale. Il est possible de programmer sur les systèmes d'imagerie modernes des séquences d'imagerie ultra-rapides pour l'élastographie SWE ou des séquences ultrasensibles pour des mesures Doppler de la vascularisation tumorale sans injection de contraste. Ce compromis rapidité/sensibilité de l'imagerie ultrasonore sera utilisé dans ce travail de thèse pour développer des outils de diagnostic permettant d'identifier cette zone d'infiltration "péri-tumorale" qui est un enjeu de première importance en neuro-oncologie.

Objectif - L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer le potentiel de deux modalités d'imagerie ultrasonores – l'élastographie et le Doppler ultrasensible – dans l'aide à la prise en charge chirurgicale des tumeurs cérébrales, au travers d'une utilisation encore peu répandue

des ultrasons : en peropératoire à crâne ouvert. L'élastographie ultrasonore mesure l'élasticité cérébrale et donc indirectement le degré d'infiltration tumorale; tandis que le Doppler ultrasensible mesure la vascularisation intratumorale, et peut donc aider au diagnostic d'anaplasie tumorale. L'élastographie ultrasonore et le Doppler ultrasensible pourraient nous permettre de cibler plus précisément les territoires tumoraux plus actifs (critères morphologiques), de mieux identifier l'infiltration tumorale péri-lésionnelle afin de guider plus précisément le geste de résection, et d'apporter des informations supplémentaires importantes pour l'analyse anatomo-pathologique.

Méthodologie – Pour atteindre nos objectifs, nous exploiterons les deux modes d'imagerie d'élastographie SWE et Doppler ultra-sensible disponibles sur le système Aixplorer récemment acquis au laboratoire (Institut des Ultrasons Juin 2017). Cela nous permettra d'avoir en notre possession des mesures d'élasticité et de perfusion tumorale de référence. Nous avons couplé ce système d'imagerie US au système de NeuroNavigation IRM Brainlab pour positionner précisément le plan de coupe d'imagerie US en peropératoire. Avec un partenariat avec la société SuperSonic Imagine, nous avons accès aux cartes de propagation de l'onde de cisaillement induite par la force de radiation ultrasonore afin de réaliser un algorithme « laboratoire » pour la mesure de l'élasticité. Nous souhaiterions estimer la dispersion en fréquence de la vitesse de phase de cette onde qui permet d'estimer via un modèle rhéologique de comportement la viscosité de cisaillement de la tumeur. De plus, avec ce partenariat, nous avons accès pour le mode Doppler ultra-sensible aux données radiofréquences après formation de faisceau, avec la même séquence que celle utilisée par l'Aixplorer pour les essais cliniques. Cela nous permettra de développer dans cette thèse des algorithmes de traitement de signal Doppler afin de mesurer dans la tumeur, la quantité de particules échogènes en mouvement, autrement dit les cellules sanguines, et particulièrement les globules rouges. Nous étudierons ainsi la vascularisation tumorale qui évolue avec la néo-angiogénèse.

4. Résumé en anglais:

Context - Surgery for brain gliomas is usually guided by different imaging techniques including neuronavigation MRI and intraoperative ultrasound. Unfortunately, MRI and ultrasound do not allow visualization of the low-density peri-lesional tumor infiltration present in gliomas and from which the tumor recurs. The consistency of brain tumors is a subjective criterion used in cerebral glioma surgery, the tumor area becomes stiffer than the adjacent healthy brain. The Langevin Institute at La Pitié Salpêtrière in Paris conducted a pilot study from December 2012 to March 2014. In this study, an intraoperative quantitative measurement of Shear Wave Elastography (SWE) was performed on a cohort of patients with brain tumors. A significant difference between elasticity of low-grade and high-grade gliomas have been reported. In this study, no data on elasticity in peri-tumoral infiltration zone is available. In addition, the appearance of neo-vessels (neo-angiogenesis) is one of the crucial stages in the life of these tumors, which signifies the transition to anaplasia. This neo-angiogenesis is diagnosed during the anatomopathological analysis of the operative specimen, and may be suspected on preoperative MRI on perfusion sequences.

Issue - Ultrafast ultrasound imaging is revolutionizing the field of medical imaging. It is possible to program modern imaging systems with high-speed imaging sequences for SWE elastography or ultra-sensitive sequences for Doppler measurements of tumor vascularization. This compromise speed/sensitivity of ultrasound imaging will be used in this thesis to develop

diagnostic tools to identify this "peri-tumoral" infiltration zone, which is a major issue in neuro-oncology.

Objective - The aim of this PhD work is to evaluate the potential of two ultrasonic imaging modalities - elastography and ultrasensitive Doppler - in assisting the surgical management of brain tumors, through intraoperative open skull ultrasound. Elastography measures cerebral elasticity and thus indirectly the degree of tumor infiltration; while ultrasensitive Doppler measures tumoral vascularization, and can therefore assist in the diagnosis of tumor anaplasia. Ultrasound elastography and ultrasensitive Doppler could enable us to more precisely target highly active tumor territories (morphological criteria), to better identify the peri-lesional tumor infiltration in order to guide more precisely the resection gesture, and to provide additional important information for pathological analysis.

Methodology - To achieve our goals, we will exploit the two ultra-sensitive SWE and Doppler elastography imaging modes available on the newly acquired Aixplorer system at the laboratory (Institut des Ultrasons June 2017). This will allow us to have in our possession measures of elasticity and tumor perfusion reference. We coupled this US imaging system to the Brainlab NeuroNavigation IRM System used for precise positioning of the intraoperative US imaging section plane. With a partnership with the company SuperSonic Imagine, we have access to shear wave propagation maps induced by ultrasound radiation force to realize a "laboratory" algorithm for the elasticity measurement. We would like to estimate the frequency dispersion of the phase velocity of this S wave, which makes it possible to estimate, via a rheological model of behavior, the shear viscosity of the tumor. Moreover, with this partnership, we have access to radiofrequency data after beam formation for ultra-sensitive Doppler mode, with the same sequence that one used by the Aixplorer for clinical trials. This will allow us to develop in this thesis new Doppler signal processing algorithms to measure in the tumor, the amount of moving echogenic particles, in other words blood cells, especially red blood cells. We will study the tumor vasculature that evolves with neo-angiogenesis.