

Université de Montréal

SPECTROSCOPIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE
DES TUMEURS CÉRÉBRALES
CHEZ LE CHIEN

par

VÉRONIQUE SAMMUT

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences vétérinaires
option sciences cliniques

Avril 2004

SF

607

U54

2004

V.017

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE
DES TUMEURS CÉRÉBRALES
CHEZ LE CHIEN

présenté par

VÉRONIQUE SAMMUT

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Pierre Hélie, président-rapporteur

Andrée Quesnel Succ., directrice de recherche

Yvan Boulanger, codirecteur de recherche

Pascal Vachon, membre du jury



RÉSUMÉ

Les tumeurs cérébrales sont fréquentes chez le chien. Malgré l'utilisation de techniques d'imagerie avancées, soit la résonance magnétique et la tomographie, il peut être difficile de confirmer le diagnostic de tumeur cérébrale. De plus, il est parfois très difficile d'identifier le type de tumeur uniquement par son apparence à l'imagerie. La biopsie, chirurgicale ou guidée par tomographie, demeure donc essentielle afin d'obtenir un diagnostic définitif et d'émettre un pronostic.

Étant donné les coûts et les risques pour le patient associés à l'obtention d'une biopsie, de nouvelles procédures diagnostiques sont de plus en plus étudiées, dont la spectroscopie par résonance magnétique (SRM). La SRM est une technique qui permet d'évaluer la composition chimique de certains métabolites présents dans une masse de tissu donnée. La quantification de ces métabolites permet d'obtenir des courbes (spectres) différentes pour différentes pathologies.

Pour cette étude, vingt-trois chiens avec une tumeur de 3,4 cm³ ou plus et cinq chiens normaux ont subi des examens de résonance magnétique incluant la spectroscopie monovoxel.

Les résultats présentés ici suggèrent des valeurs de référence pour la SRM du cerveau canin et montrent que les signaux obtenus lors de tumeur cérébrale sont différents des signaux du cerveau normal.

De plus, les spectres obtenus chez le chien sont comparables aux spectres obtenus lors d'études similaires effectuées chez l'humain.

MOTS CLÉS :

Chiens; Tumeurs cérébrales; Spectroscopie; Résonance magnétique; Diagnostic; Histologie; Métabolites; Proton.

ABSTRACT

Brain tumors are common in dogs. Diagnosis of brain tumor relies on advanced imaging of the brain, either through magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT). However, many tumors show a marked diversity in their appearance and it is often difficult to differentiate tumor types and predict their behavior based on imaging alone.

For this reason, a surgical or CT-guided biopsy is often necessary to obtain a definitive diagnosis which is important in order to establish the most appropriate treatment and also to provide an accurate prognosis.

Considering the cost and risks associated with biopsies, new diagnostic procedures are being studied. One of those is magnetic resonance spectroscopy (MRS). Magnetic resonance spectroscopy is a noninvasive technique for measuring the biochemical content of living tissue. Quantification of these metabolites provides different spectral components for different pathologies.

In this study, magnetic resonance imaging and spectroscopy exams were performed on twenty-three client-owned dogs affected with a brain tumor of 3.4 cm³ or more and five normal dogs.

The results of the study presented here allow the establishment of reference values for MRS of the normal canine brain and show that the metabolites' intensities and ratios are different between a canine tumor and a normal dog brain.

The spectra obtained are similar to what has been reported in humans suggesting that dog brain tumors could serve as an experimental model for human brain tumors.

KEYWORDS:

Dogs; Brain tumors; Spectroscopy; Magnetic resonance, Histopathology; Diagnostic procedures; Proton; Spectra.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des sigles et abréviations	xi
Dédicace	xiii
Remerciements	xiv
 Introduction	 1

Chapitre premier : Recension de la littérature

I. Tumeurs cérébrales canines	5
1. Généralités	5
1.1. Méningiome	6
1.2. Astrocytome	9
2. Signes cliniques	12
3. Diagnostic	13
4. Traitement et pronostic	15
II. Tumeurs cérébrales chez l'humain - Aperçu	17
III. Spectroscopie par résonance magnétique	19
1. Description	19
2. Spectroscopie des tumeurs cérébrales chez l'humain	21
3. Spectroscopie des tumeurs cérébrales chez le chien	22
IV. Hypothèses de recherche	23

Chapitre deuxième : Étude expérimentale

I.	Matériel et méthodes	25
	1. Animaux	25
	1.1. Groupe contrôle	25
	1.2. Groupe tumeur	26
	2. Anesthésie	27
	3. Imagerie par résonance magnétique	30
	4. Spectroscopie par résonance magnétique	30
	5. Nécropsies	32
	6. Analyse des résultats	32

Chapitre troisième : Présentation de l'article

Véronique Sammut, DVM ; Yvan Boulanger, Ph.D ; Andrée Quesnel, DVM ;
 Abdesslem Khat, PhD ; Pierre Hélie, DMV ; Martin Labelle, PhD :
 MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY OF SPONTANEOUS BRAIN
 TUMORS IN DOGS.

I.	Structured abstract	36
II.	Introduction	37
III.	Materials and methods	39
IV.	Results	42
V.	Discussion	49
VI.	Footnotes	55
VII.	References	56

Chapitre quatrième : Discussion-Conclusion

I.	Spectroscopie chez le chien normal	61
II.	Comparaison des spectres entre le cerveau canin normal et les tumeurs cérébrales canines	62
III.	Comparaison entre la spectroscopie chez le chien et chez l'humain	62
IV.	Difficultés	63
V.	Conclusions et implications cliniques	64
	 Bibliographie	 66
	Autorisation des coauteurs	74

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre deuxième

Tableau I. Signalement, signes cliniques et diagnostic histopathologique pour chaque chien inclus dans l'étude	28
---	----

Chapitre troisième

Tableau II. MRS metabolite values for normal dog brain (TE : 135 ms, TR : 1500 ms).....	45
--	----

Tableau III. MRS metabolite values and histopathology results for dog brain tumors (TE : 135 ms, TR : 1500 ms)	46
---	----

Tableau IV. MRS metabolite values for normal human brain (TE : 135 ms, TR : 2000 ms)	48
---	----

LISTE DES FIGURES

Chapitre premier

Figure 1. Méningiome à la surface convexe du cerveau (lobe frontal). Image sagittale, pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine (Husky Sibérien, femelle opérée, 9 ans) 7

Figure 2. Méningiome attaché à la tente du cervelet. Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. (Golden Retriever, mâle castré, 12 ans) 8

Figure 3. Méningiome au niveau de la surface dorsale du lobe pariétal gauche. Signe d'atteinte de la dure-mère (flèches). Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. (Shetland, femelle opérée, 10 ans) 9

Figure 4. Astrocytome au niveau de l'angle cérébellomédullaire gauche. Image axiale (transverse), pondération en T2 démontrant l'effet de masse et l'œdème important. (Collie, mâle castré, 10 ans) 10

Figure 5. Astrocytome (même que Figure 4). Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. La prise de contraste est faible et hétérogène 11

Figure 6. Astrocytome au niveau du lobe temporal droit. Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. La prise de contraste est intense et homogène. (Boxer, mâle intact, 9 ans) 11

Figure 7. Exemple de spectroscopie du cerveau normal chez l'humain 20

Chapitre deuxième

Figure 8a et 8b. Images dorsales en pondération T2. Position des zones d'intérêt pour la spectroscopie monovoxel a) sur la lésion et b) sur une zone controlatérale non affectée (English Springer Spaniel, mâle castré, 9 ans) 31

Chapitre troisième

Figure 9A et 9B. Proton magnetic resonance spectrum of normal brain of (A) a 75 year old patient in the frontal area and (B) an 8.5 year old dog in the entire brain hemisphere. Spectra were acquired at 1.5 Tesla on a 8 cm³ voxel using the PRESS sequence with 128 scans, a TE value of 135 ms and a TR value of 2000 ms for (A) and 1500 ms for (B). Observed metabolites are *N*-acetylaspartate (NAA), choline-containing compounds (Cho) and creatine/phosphocreatine (Cr) 54

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

Ala	alanine
BNCT	<i>boron neutron capture treatment</i> , traitement par capture des neutrons du bore
CHESS	<i>chemical shift saturation</i> , saturation chimique
Cho	choline
CHUM	centre hospitalier de l'Université de Montréal
Cr	créatine et phosphocréatine
CT	<i>computed tomography</i> , tomodensitométrie
GE	<i>General Electric</i> (compagnie)
H ₂ O	eau
Hz	hertz
IM	<i>intramuscular</i> , intramusculaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
IV	<i>intravenous</i> , intraveineux
Lac	lactate
LCR	liquide céphalorachidien
mg	milligramme
mI	<i>myo</i> -inositol
mL	millilitre
ms	<i>millisecond</i> , milliseconde
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i> , imagerie par résonance magnétique
MRS	<i>magnetic resonance spectroscopy</i> , spectroscopie par résonance magnétique
NAA	<i>N</i> -acétylaspartate
ppm	partie par million
PRESS	<i>point-resolved spectroscopy</i> , mode d'acquisition de SRM monovoxel

PROBE	<i>proton brain exam</i> , examen des protons du cerveau
SRM	spectroscopie par résonance magnétique
STEAM	<i>stimulated echo acquisition mode</i> , mode d'acquisition par stimulation de l'écho
PF _{PCNA}	<i>proliferative fraction of proliferating cellular nuclear antigen</i> , fraction de prolifération cellulaire
RT	<i>radiation therapy</i> , radiothérapie
SD	<i>standard deviation</i> , déviation standard ou écart-type
TE	<i>echo time</i> , temps d'écho
TR	<i>repetition time</i> , temps de répétition

pour Andrée

REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes m'ont aidé durant toute la (longue) durée de ce projet et ce, malgré toute ma procrastination. À eux tous, j'offre mes sincères remerciements et une profonde gratitude.

À la Docteure Andrée Quesnel,

pour ta rigueur, ton sens de la perfection, ton souci du bien-être des animaux, ta disponibilité ainsi que toutes tes autres merveilleuses qualités. Mais surtout, pour ton amitié, ton rire, tes drôles d'expressions, tes conseils, ta patience et tout ce qui faisait de toi cette personne si exceptionnelle. Si tu savais comme tu me manques...

Au Docteur Yvan Boulanger,

pour toute sa patience, sa disponibilité et toutes ses connaissances. Merci d'avoir été là et de m'avoir soutenue autant, et ce, sans même vraiment me connaître !

Je remercie aussi du fond du cœur Monsieur Claude Bureau pour toutes les heures passées à faire les examens d'imagerie pour nos patients à quatre pattes. Je n'ai encore rien vu qui peut s'approcher de la qualité des images que tu nous as données!

Merci immense à Madame Josée Langlois, pour son amitié et toutes les heures passées enfermée à anesthésier mes petits patients.

Merci aussi à Sarah Hamard, Chantal Boudrias et Eric Norman Carmel pour leur aide précieuse et leur bonne humeur.

Merci au Docteur Pierre Hélie pour son aide ainsi qu'à tous les internes et résidents qui m'ont aidé à travers ce projet.

Merci aussi aux Docteurs Jacques Dupuis et Manon Lécuyer pour avoir été des modèles pour moi durant ces années.

Évidemment, un gros merci à toi Ben, mon «grinchoux» préféré, pour avoir été là, à m'appuyer (i.e. me pousser dans le derrière!) durant tout ce projet. Merci surtout pour être là avec moi tout le reste du temps!

INTRODUCTION

Les tumeurs intracrâniennes, qu'elles soient primaires ou secondaires, sont malheureusement fréquentes tant chez l'humain que chez le chien. Depuis quelques décennies maintenant, l'imagerie médicale spécialisée a grandement aidé au diagnostic de différentes pathologies du système nerveux central chez l'humain, initialement grâce à la tomographie par ordinateur (CT) puis grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les autres techniques associées. Au cours des dernières années, le CT et l'IRM sont devenues accessibles au monde vétérinaire.

Les types de tumeur cérébrale rencontrés le plus fréquemment, tant chez le chien que chez l'humain sont le méningiome et l'astrocytome. À l'IRM, les caractéristiques des différents types de tumeurs cérébrales du chien sont semblables à celles des humains. Le type histologique de la tumeur, sa localisation au sein du cerveau, sa rapidité de croissance et les lésions secondaires qui y sont associées sont tous des facteurs très importants pour le pronostic et le traitement tant chez l'humain que chez le chien.

Particulièrement en médecine humaine, plusieurs études ont été faites pour tenter d'identifier le type de tumeurs cérébrales par leur apparence et leurs caractéristiques à l'imagerie. Cependant, la plupart des tumeurs, dont le méningiome, montrent une grande diversité quant à leur caractère histologique et même davantage dans leur apparence à l'imagerie du cerveau rendant le diagnostic définitif souvent difficile par imagerie seule.

Dans plusieurs cas, la biopsie demeure donc essentielle afin d'obtenir un diagnostic définitif et ainsi pouvoir établir le plan thérapeutique le plus

approprié (excision chirurgicale, radiothérapie, chimiothérapie) de même que pour émettre un pronostic.

Étant donné les coûts et les risques associés à l'obtention d'une biopsie, de nouvelles procédures diagnostiques sont de plus en plus étudiées dont la spectroscopie par résonance magnétique (SRM). La SRM est une technique qui permet d'évaluer la composition chimique de divers métabolites présents dans une masse de tissu choisie. La quantification de ces métabolites permet d'obtenir des signaux (spectres) différents pour différentes pathologies.

Plusieurs études de résonance magnétique (imagerie et/ou spectroscopie) ont été rapportées chez l'humain, le rat et la souris mais rarement chez d'autres espèces. Les études spectroscopiques ont surtout tenté d'établir un diagnostic basé sur la composition chimique d'une lésion et de différencier entre récurrence tumorale et nécrose. Chez le chien, aucune étude n'a, à ma connaissance, été effectuée sur des tumeurs canines spontanées. Quelques études de tumeurs implantées chez le chien montrent des résultats semblables à ce qui est rapporté chez l'humain.

Certaines études ont déjà démontré l'utilité de la SRM pour l'identification de certains types histologiques de tumeur chez l'humain mais d'autres études sont encore nécessaires afin de pouvoir s'assurer de la spécificité de cette procédure diagnostique. Cependant, l'évolution de la maladie est souvent lente chez l'humain et le prélèvement post-mortem d'échantillons pour l'analyse histologique des tissus est souvent limité par des considérations éthiques. Chez le chien, l'évolution de la maladie est généralement plus rapide et l'histologie post-mortem peut donc être réalisée plus rapidement.

Le premier objectif de ce projet était d'identifier les signaux de SRM caractéristiques du cerveau normal chez le chien.

Le deuxième objectif était d'identifier les signaux de SRM caractéristiques de différents types de tumeurs cérébrales spontanées canines et de comparer les données entre les tumeurs cérébrales canines et humaines afin d'évaluer si le modèle canin est un bon modèle d'étude pour les tumeurs cérébrales chez l'humain.

Le troisième objectif était d'évaluer l'utilité de la SRM pour le diagnostic des tumeurs cérébrales canines dans le but de développer une méthode diagnostique non invasive et comportant peu de risque pour le patient.

Chapitre premier :

RECENSION DE LA LITTÉRATURE

I. Tumeurs cérébrales canines

1. Généralités

Les tumeurs cérébrales sont fréquemment rencontrées chez le chien vieillissant et représentent une cause importante de mortalité. Leur incidence, initialement estimée à 14,5 cas sur 100,000 chiens¹ a été plus récemment évaluée pouvant atteindre jusqu'à 2,8%.² L'âge médian des chiens affectés est de 9 ans^{1,3} et la majorité des chiens sont âgés de plus de 5 ans au moment où ils développent des signes neurologiques.^{3,4} Cependant, des animaux plus jeunes peuvent aussi être affectés, un oligodendrogliome ayant été rapporté chez un chien de 15 mois.⁵ Certaines races de chien dont le Boxer, le Golden Retriever, le Berger Allemand ainsi que les chiens croisés semblent prédisposées aux tumeurs cérébrales.^{1,3,4,6}

Les types de tumeur cérébrale rencontrés chez le chien sont similaires à ceux de l'humain. Les tumeurs primaires sont de loin les plus fréquentes, particulièrement les méningiomes et les astrocytomes.^{3,7,8} Celles-ci seront discutées plus en détail un peu plus loin. Parmi les autres types de tumeur on retrouve principalement l'épendymome, l'oligodendrogliome et les tumeurs des plexus choroïdes (papillome et carcinome). Des médulloblastomes et d'autres tumeurs primitives peuvent aussi être occasionnellement rencontrés, particulièrement chez les jeunes chiens.

Les tumeurs secondaires du cerveau chez le chien incluent les métastases, notamment les carcinomes et hémangiosarcomes, et celles qui pénètrent la cavité crânienne par extension locale. Parmi celles-ci, les tumeurs de l'hypophyse et l'adénocarcinome nasal sont les plus fréquentes.^{8,9} Les signes d'atteinte du système nerveux central sont fréquemment la première indication

de leur présence.⁹ Alors que les microadénomes hypophysaires se manifestent le plus souvent par des désordres endocriniens tels l'hyperadrénocorticisme, les macroadénomes hypophysaires peuvent comprimer et infiltrer le cerveau, causant ainsi des signes neurologiques qui se manifestent avant ou après l'apparition des désordres endocriniens.⁷ La première manifestation clinique d'un adénocarcinome nasal est fréquemment l'apparition de convulsions chez un animal ne présentant aucun signe évident d'atteinte respiratoire (épistaxis, écoulement nasal, éternuement...)^{3,10}

L'incidence des métastases cérébrales est probablement sous-estimée puisque le cerveau n'est pas examiné de routine lors de nécropsie chez le chien.¹¹

1.1. Méningiome

En Amérique du Nord, le méningiome est la tumeur la plus fréquente chez le chien et le chat.^{1,2,4,8,11} Certaines publications rapportent une prédisposition à développer des méningiomes chez certaines races,^{6,11} alors que d'autres rapportent une incidence similaire chez toutes les races.¹² Les méningiomes originent de l'arachnoïde et peuvent aussi être associés au plexus choroïdien.^{7,11} Quoique les méningiomes soient habituellement bénins histologiquement, ils ont souvent tendance à être invasifs localement, ce qui empêche leur excision chirurgicale complète et leur confère ainsi un comportement plutôt malin.^{7,12} Selon une étude histopathologique, environ 27% des méningiomes présentent une invasion directe du tissu nerveux.⁶

Dans certains cas, le diagnostic de méningiome se fait assez facilement par l'imagerie seule. Les caractéristiques visibles à la RMN sont bien décrites et consistent principalement en une localisation extra-axiale. La lésion peut être au niveau de la surface convexe du cerveau (Figure 1), au niveau de la ligne

médiane attachée à la faux du cerveau ou à la tente du cervelet (Figure 2), sur la surface ventrale de la cavité crânienne, au niveau rétrobulbaire ou encore au niveau des sinus paranasaux. La base de la tumeur est souvent large au niveau des méninges et la tumeur grossie en comprimant les structures adjacentes.¹¹ La plupart des méningiomes sont hyperintenses en imagerie pondérée en T2 et en densité de protons, légèrement hypo- ou isointenses en pondération T1 et la plupart montrent une prise de contraste intense homo- ou hétérogène.¹³ En imagerie pondérée en T1, il est parfois possible de voir des foyers hypointenses pouvant refléter la présence de calcification et/ou d'hémorragie. Il n'est pas inhabituel de voir un ou plusieurs kystes associés à la tumeur.⁸ Parfois, un signe d'atteinte de la dure-mère (*dural tail sign*) est visible et ceci est hautement suggestif, mais non pathognomonique, d'un méningiome (Figure 3).¹⁴ La cause exacte de ce signe est incertaine (hyper vascularisation?, infiltration néoplasique?).

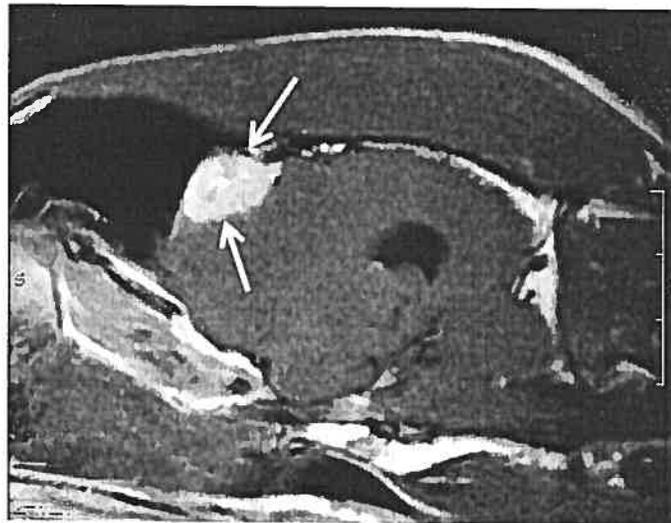


Figure 1. Méningiome à la surface convexe du cerveau (lobe frontal). Image sagittale, pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine (Husky Sibérien, femelle opérée, 9 ans).

Tant chez l'humain que chez le chien, les méningiomes peuvent cependant montrer une grande diversité quant à leurs caractères histologiques et leur apparence à l'imagerie du cerveau.¹⁵ Il est parfois difficile de les différencier de d'autres types de tumeur tels les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les métastases de carcinome par l'imagerie seule. Certains méningiomes paranasaux peuvent aussi avoir une présentation très semblable aux adénocarcinomes nasaux.¹⁶ Certains méningiomes peuvent être intraventriculaires (associés au plexus choroïde) et ainsi mimer une tumeur du plexus choroïde.^{4,17}



Figure 2. Méningiome attaché à la tente du cervelet. Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. (Golden Retriever, mâle castré, 12 ans).

Les méningiomes sont souvent peu à modérément sensibles à la radiothérapie et la plupart des protocoles de chimiothérapie ne sont pas efficaces contre cette tumeur à croissance lente. L'évaluation de la fraction de prolifération cellulaire

(PF_{PCNA}) à l'immunohistochimie peut être utile afin d'évaluer les chances de réponse de la tumeur lors de radiothérapie puisque le PF_{PCNA} est exprimé principalement en phase S, phase la plus radiorésistante.¹⁸ Le traitement idéal, lorsque possible, demeure l'excision chirurgicale.^{18,19} La découverte, tant chez le chien que chez l'humain, de récepteurs pour la progestérone dans les méningiomes aura peut-être un impact sur le traitement dans un futur rapproché.²⁰

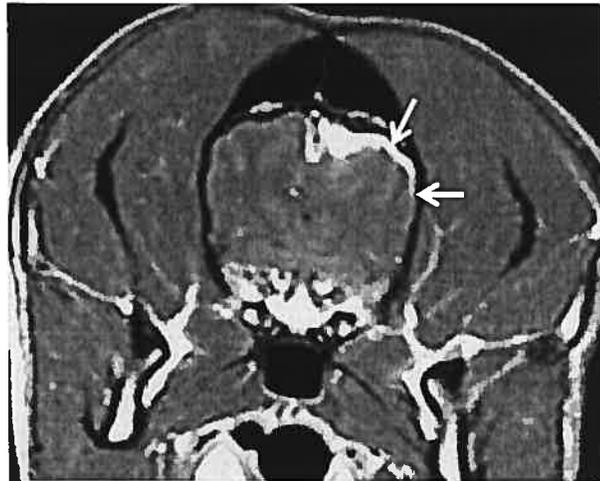


Figure 3. Méningiome au niveau de la surface dorsale du lobe pariétal gauche. Signe d'atteinte de la dure-mère (flèches). Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. (Shetland, femelle opérée, 10 ans).

1.2. Astrocytome

Les astrocytomes et les oligodendrogliomes sont les deux principaux types de tumeurs gliales rencontrées chez le chien²¹ et les chiens de type

brachiocéphalique y semblent prédisposés.⁴ L'astrocytome est une tumeur d'origine neuro-épithéliale et est la deuxième tumeur cérébrale la plus fréquente du chien.^{1,2,4,8,11} Dans certains pays européens, les tumeurs gliales sont plus fréquentes que les méningiomes, possiblement à cause d'une différence dans la popularité de certaines races de chien.

À l'IRM, la majorité des astrocytomes sont hypo- à isointenses en pondération T1 et hyperintenses et hétérogènes en pondération T2 et en densité de protons. Les astrocytomes sont intra-axiaux, donc dans le parenchyme cérébral, et souvent associés à un effet de masse important (Figure 4).¹³ De l'œdème sévère et de la nécrose (aussi hyperintense en T2 et hypointense en T1) sont aussi régulièrement observés, particulièrement lorsqu'il s'agit d'astrocytomes de grades élevés.¹⁵

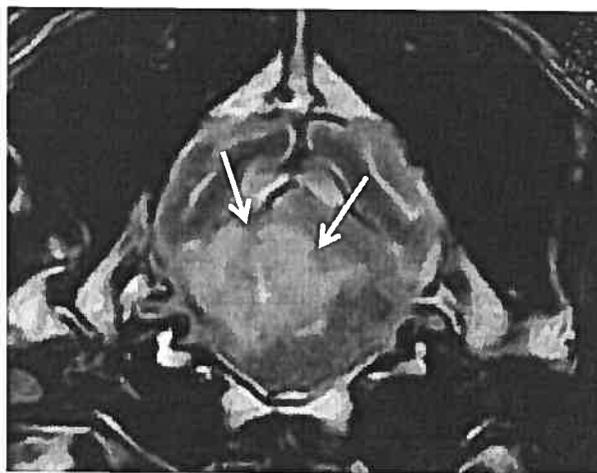


Figure 4. Astrocytome au niveau de l'angle cérébellomédullaire gauche. Image axiale (transverse), pondération en T2 démontrant l'effet de masse et l'œdème important. (Collie, mâle castré, 10 ans).

L'apparence des astrocytomes est cependant très variable. Suite à l'administration d'un agent de contraste (gadopentétate de diméglumine), la prise de contraste est aussi extrêmement variable (Figures 5 et 6), parfois même absente.¹¹

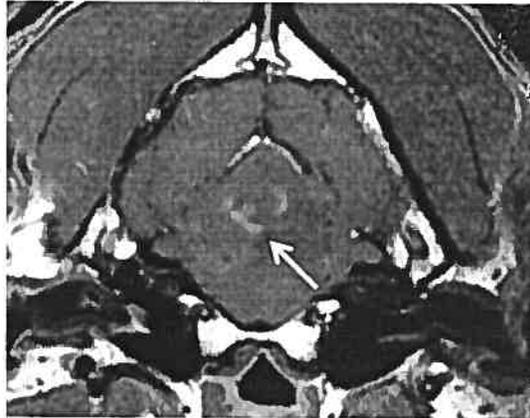


Figure 5. Astrocytome (même que Figure 4). Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. La prise de contraste est faible et hétérogène.

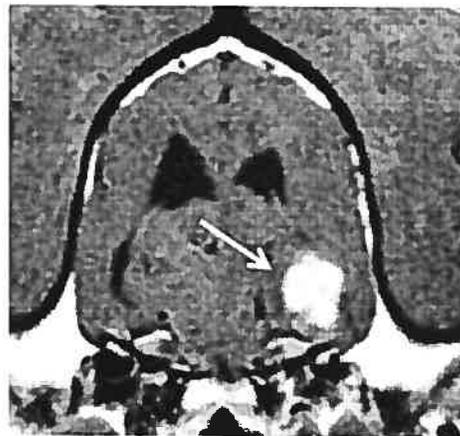


Figure 6. Astrocytome au niveau du lobe temporal droit. Image axiale (transverse), pondération en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine. La prise de contraste est intense et homogène. (Boxer, mâle intact, 9 ans).

Pour les astrocytomes, il semble que le degré de bris de la barrière hématoméningée (évalué par la prise de contraste) et la quantité d'œdème pérítumoral présentent une bonne corrélation avec le degré de malignité.¹³ Parce que l'apparence à l'histopathologie est aussi variable, l'immunohistochimie est parfois utilisée afin d'aider à confirmer le diagnostic.

Les tumeurs d'origine gliale du chien sont semblables à celles des humains, ce qui peut permettre l'étude comparative de leurs caractéristiques d'imagerie et des thérapies expérimentales applicables à l'humain.^{4,7}

2. Signes cliniques

La nature des signes neurologiques associés aux tumeurs cérébrales dépend principalement de la localisation de la tumeur et de son volume. Les signes cliniques peuvent être dus à l'effet primaire de la tumeur via l'infiltration du tissu normal, par la compression des tissus et structures, par l'interruption de la circulation et de l'apport sanguin et par la nécrose locale.^{11,12} La présentation clinique quant à elle dépend de la rapidité de croissance de la tumeur et des changements secondaires qui y sont associés (œdème pérítumoral, hémorragie, augmentation de la pression intracrânienne, hydrocéphalie obstructive, hernie tentorienne).¹² L'apparition des signes cliniques peut ainsi être insidieuse et lentement progressive, ou aiguë avec une évolution rapide.⁴

Les signes cliniques les plus souvent observés sont les convulsions, les changements de personnalité et de comportement, la dépression et la confusion mentale, du tournis compulsif, des pertes d'équilibre et des déficits visuels.^{3,4,11,15} Les convulsions sont rapportées dans 45-50% des cas chez le chien.¹¹ Elles peuvent constituer la première manifestation clinique, longtemps avant que d'autres signes n'apparaissent, ou se produire plus tard dans le cours

de la maladie.²² Au moment de la présentation de l'animal à la clinique, la tumeur a souvent déjà atteint une grosseur considérable, même lorsque les signes neurologiques ne sont pas très sévères. Sans traitement, l'évolution clinique peut être rapide par la suite, et il n'est pas rare pour le patient de présenter une décompensation soudaine avec seulement un peu plus de croissance tumorale.²³

En plus des signes neurologiques, l'examen complet peut parfois révéler la présence de douleur cervicale, d'œdème de la papille optique et d'hypertension systémique, reflet d'une augmentation de la pression intracrânienne.²²

3. Diagnostic

Le diagnostic clinique des tumeurs cérébrales repose principalement sur leur identification par imagerie du cerveau. La tomодensitométrie (CT) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les outils diagnostiques les plus souvent utilisés tant chez l'humain que chez l'animal domestique. La sensibilité du CT dans le diagnostic des tumeurs cérébrales est d'environ 92%.¹⁵ L'IRM est plus sensible pour la détection des tumeurs intracrâniennes, particulièrement pour les tumeurs de la fosse caudale étant donné la présence d'artéfacts dus aux os denses du crâne (*bone-hardening artifact*)^{15,22} au CT et présente une sensibilité d'environ 99%.¹³ L'IRM permet aussi d'obtenir plus d'informations quant au type de tumeur cérébrale. Plusieurs études ont d'ailleurs été faites pour tenter d'identifier le type des tumeurs cérébrales par leur apparence et leurs caractéristiques à l'imagerie (voir discussion sur les méningiomes et astrocytomes).

Une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est parfois effectuée seule (rarement) ou en combinaison avec l'imagerie du cerveau afin d'aider au

diagnostic. Au niveau du LCR, le changement typiquement observé est une augmentation de la concentration des protéines avec peu ou pas d'augmentation du comptage de cellules nucléées (dissociation albuminocytologique).^{1,24} L'analyse du LCR est cependant peu spécifique au diagnostic des tumeurs cérébrales. Par exemple, certains méningiomes présentent des changements similaires à ce qui est retrouvé lors de processus inflammatoires.²⁴ Lors de processus néoplasiques, les protéines sont principalement de type α et β alors que des protéines de fraction γ sont surtout rencontrées lors de processus inflammatoires.⁴ L'électrophorèse du LCR n'est cependant pas ou très rarement utilisée en pratique. De plus, il est très rare de retrouver des cellules néoplasiques dans le LCR¹ à l'exception des lymphomes où quelques lymphoblastes peuvent être identifiés ou occasionnellement de cellules épendymales lors de tumeurs des plexus choroïdes.²⁴

Puisque plusieurs caractéristiques sont partagées par des tumeurs cérébrales de différents types et par d'autres processus non néoplasiques, la biopsie demeure nécessaire afin d'obtenir un diagnostic définitif et ainsi pouvoir établir le plan thérapeutique le plus approprié de même qu'émettre un pronostic.¹⁵

Une biopsie peut être obtenue de façon stéréotaxique, guidée par CT ou encore lors d'une exploration chirurgicale.¹² Une évaluation rapide par cytologie peut aussi être utilisée pendant une chirurgie afin d'ajuster le traitement immédiatement. À la cytologie, un diagnostic exact est posé dans environ 80% des cas indépendamment de la technique utilisée.^{25,26} Même à l'aide d'une biopsie, il est parfois difficile de faire la différence entre certaines tumeurs ayant un pronostic très différent tels les gliomes de faible grade et la gliomatose cérébrale qui est une tumeur extrêmement agressive.²⁷ La biopsie demeure aussi limitée afin de prédire le comportement d'une tumeur cérébrale puisque plusieurs tumeurs considérées bénignes à l'histologie ont un comportement biologiquement malin.

4. Traitement et pronostic

Le traitement des tumeurs cérébrales chez le chien dépend principalement de la localisation de la tumeur et du type histologique. L'excision chirurgicale, la radiothérapie (RT) et la chimiothérapie peuvent être utilisées seules ou en combinaison. Ces modalités de traitement sont souvent entreprises sans qu'un diagnostic histologique n'ait été obtenu au préalable, ceci pour des raisons médicales et financières.

Pour les méningiomes, le traitement idéal semble être l'excision chirurgicale. L'excision chirurgicale peut être combinée à la RT, idéalement tôt après la chirurgie.^{2,18} Il est généralement accepté que la RT seule peut entraîner l'arrêt de croissance des méningiomes mais rarement une régression de la tumeur.^{19,28} Les méningiomes sont peu chimiosensibles et la plupart des médicaments chimiothérapeutiques utilisés de routine lors de tumeurs intracrâniennes ne sont pas efficaces. De récentes études suggèrent que l'utilisation de l'hydroxyurée pourrait présenter une certaine efficacité contre les méningiomes puisque cette drogue entraîne surtout une mort cellulaire en phase S.^{19,28}

Pour les gliomes, l'excision chirurgicale, lorsque possible, combinée à la RT effectuée préférentiellement au moment d'une récurrence, semble être le traitement optimal. Plusieurs tumeurs intra-axiales sont plus difficiles à exciser sans risquer des complications importantes et le traitement recommandé est alors la RT avec ou sans chimiothérapie.

L'utilité de la chimiothérapie demeure quelque peu limitée pour le traitement des tumeurs cérébrales chez le chien. Outre les problèmes liés à la pénétration de l'agent de chimiothérapie dans le système nerveux central et la toxicité de ces agents sur le tissu nerveux, le manque d'information quant à la

nature histologique de la tumeur demeure une limitation importante pour identifier les tumeurs propices à un tel traitement. Les médicaments de type nitrosourée (carmustine, lomustine) sont principalement utilisés.^{4,11}

De nouvelles avenues thérapeutiques sont constamment à l'étude tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine (gestinome pour le méningiome, traitement par capture des neutrons du bore (BCNT), thérapie moléculaire à l'aide de vecteurs rétroviraux et autres).^{4,12,20}

Lors de traitements de support seulement, le temps de survie médian chez le chien atteint d'une tumeur cérébrale (tous types confondus) est de 56 jours.¹⁻⁴ Le temps de survie médian des chiens atteints de méningiome et traités par une combinaison de chirurgie et RT est d'environ 120 semaines avec 68% de chiens asymptomatiques après 2 ans.^{2,18}

Plusieurs études évaluent le temps de survie médian selon le traitement mais sans tenir compte du type de tumeur présent. Par exemple, le temps de survie médian suite à l'excision chirurgicale seule varie de 3,9 à 59 semaines selon les études.^{1,12,18,21} Suite à la RT, un temps de survie médian de 40 semaines est rapporté.² Il n'y a présentement pas suffisamment d'information dans la littérature pour tirer de conclusion quant à l'efficacité de la chimiothérapie.

Mis à part le type de tumeur et le traitement, plusieurs autres facteurs affectent le temps de survie. Parmi les plus importants, la sévérité des signes cliniques, la présence de plusieurs lésions plutôt que d'une seule et des signes cliniques rapidement progressifs sont tous des facteurs pronostiques négatifs.¹

II. Tumeurs cérébrales chez l'humain – Aperçu

Chaque année, 12 000 à 14 000 nouveaux cas de tumeur cérébrale sont diagnostiqués aux États-Unis.²⁹ Le pronostic demeure réservé à pauvre, particulièrement pour les gliomes avec un temps de survie médian qui ne dépasse pas 5 ans. Le développement de la tomographie par ordinateur dans les années 1970 puis de l'IRM et de la biopsie à l'aiguille a grandement aidé au diagnostic. Toutefois, la biopsie comporte des risques pour le patient avec des complications rapportées de 1,4% d'hémorragie, 1% de morbidité autre et 0,2% de mortalité.³⁰ De plus, la biopsie à l'aiguille comporte des risques d'erreurs dues à l'hétérogénéité des tumeurs. Un diagnostic exact est obtenu dans environ 75-90% des cas.³⁰⁻³³

Les types de tumeur et leur apparence à l'imagerie sont très semblables chez le chien et chez l'humain.^{7,29,34} Tout comme chez le chien, les méningiomes et les astrocytomes sont les tumeurs primaires les plus fréquentes.²⁹ Chez l'humain, les astrocytomes sont classifiés selon le degré de malignité en astrocytome bien différencié, astrocytome anaplasique et glioblastome multiforme. Cette classification est d'une importance considérable pour le choix du traitement le plus approprié pour le patient, de même que pour émettre un pronostic.

Aussi comme chez le chien, les convulsions sont une raison de présentation fréquente chez l'humain, étant présentes dans 35-40% des cas. Une incidence de convulsions plus grande est rencontrée chez les plus jeunes patients et lors de tumeur bénigne à croissance lente, mais rarement lors de métastases cérébrales.^{3,11} Dans la majorité des cas, le foyer épileptique est distant de la région tumorale. Un meilleur contrôle des convulsions est donc obtenu si à la fois la tumeur et le foyer épileptique sont excisés.^{3,11}

Un retard important est observé dans la littérature vétérinaire en ce qui concerne le niveau de connaissance des divers récepteurs présents au niveau de certaines tumeurs et l'évaluation des traitements. Chez l'humain, la présence ou l'absence de certains récepteurs influencent grandement le pronostic et parfois aussi le traitement.²

Lors d'un diagnostic de méningiome et en l'absence de signes cliniques, le patient demeure généralement sans traitement avec un suivi étroit.³⁵ Lorsqu'un traitement s'avère nécessaire, le traitement de choix est l'excision chirurgicale. Les récurrences sont fréquentes, survenant dans environ 10-20% des cas après 5 ans et jusqu'à 50% après 20 ans.¹⁹ Lors de récurrence, une deuxième chirurgie suivie ou non de RT est entreprise. Il est recommandé que la RT soit entreprise promptement après la chirurgie. En dernier recours, la chimiothérapie peut être utilisée.^{19,28}

Pour les tumeurs d'origine gliale, l'excision chirurgicale est effectuée lorsque possible et est suivie de RT. La RT est cependant généralement retardée jusqu'à la réapparition des signes cliniques.² La chimiothérapie est aussi utilisée dans le traitement des tumeurs gliales. Un protocole avec agents multiples est généralement utilisé (ex. PCV: procarbazine, lomustine ou carmustine et vincristine).

Certaines tumeurs, telles le lymphome, le médulloblastome et l'oligodendrogliome sont raisonnablement chimiosensibles et principalement traitées par chimiothérapie.¹²

III. Spectroscopie par résonance magnétique

1. Description

La résonance magnétique est basée sur les propriétés magnétiques (spin) des noyaux atomiques. Lorsqu'un échantillon est placé dans un champ magnétique intense, il est possible d'exciter les noyaux atomiques à leur fréquence spécifique et d'obtenir de l'information de type spectroscopique ou d'imagerie.³⁶ En général, l'information provenant du noyau d'hydrogène (SRM du proton), qui est le plus abondant et le plus sensible, est utilisée mais d'autres noyaux peuvent aussi être utilisés.

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique permettant d'observer et de quantifier des métabolites spécifiques dans les tissus biologiques, principalement dans le cerveau.

La SRM *in vivo* se fait en utilisant le même équipement que celui utilisé pour l'IRM conventionnelle avec des modifications relativement mineures d'équipement et de logiciels. Alors que l'IRM fournit des informations anatomiques basées sur le signal de l'eau, la SRM fournit des informations chimiques sur les métabolites qui sont présents dans les tissus à des concentrations beaucoup plus faibles que celle de l'eau. La quantification de ces substances détectées permet des corrélations spécifiques avec certaines pathologies. Dans les deux dernières décennies, la SRM a été utilisée pour étudier plusieurs maladies neurologiques dans le but d'exploiter sa sensibilité et sa spécificité pour améliorer le diagnostic.^{37,38} Le grand avantage de la résonance magnétique est qu'elle n'est pas invasive et qu'aucune radiation ionisante n'est utilisée ce qui élimine pratiquement tout risque pour le patient.

La majorité des applications de la SRM ont été faites dans le cerveau. Le cerveau est plus facile à étudier à cause de l'absence de mouvement et de sa relative homogénéité. Les principaux métabolites qui peuvent être observés par SRM (Figure 7) sont le *N*-acétylaspartate (NAA) qui est un marqueur neuronal, la choline et ses dérivés (Cho) dont le signal provient surtout des dérivés des phospholipides membranaires, la créatine et la phosphocréatine (Cr) qui sont impliquées dans les cycles énergétiques cellulaires et parfois le *myo*-inositol (mI) dont le rôle biologique est peu connu mais qui est un marqueur glial. Des signaux de plus faible intensité comme celui du glucose, de la glutamine et du glutamate peuvent parfois être quantifiés. Le signal du lactate (Lac) est observé quand l'apport d'oxygène devient déficient et les mécanismes anaérobiques deviennent importants comme c'est le cas pour les accidents cérébraux vasculaires.

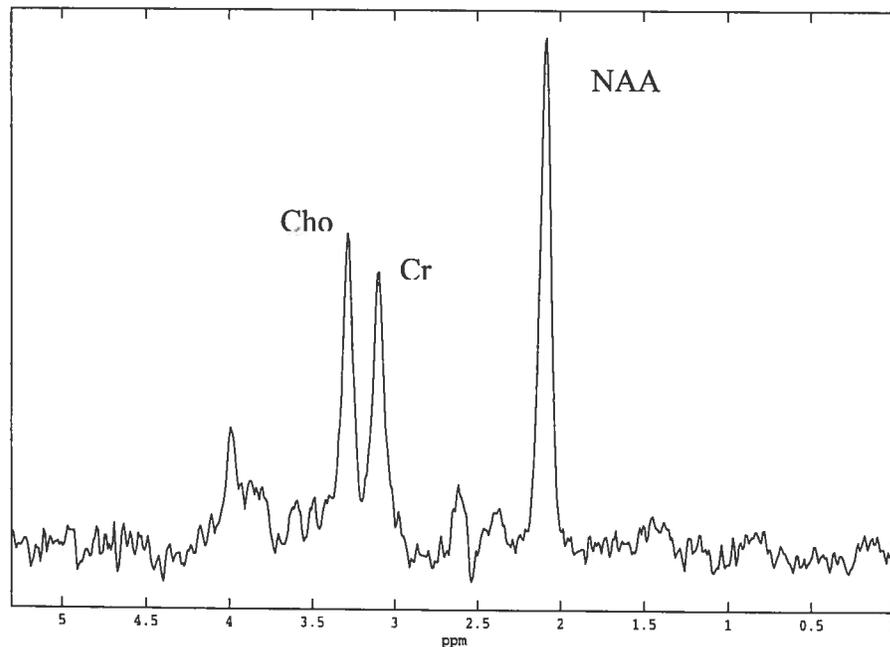


Figure 7. Exemple de spectroscopie du cerveau normal chez l'humain.

La détection des métabolites par SRM s'effectue principalement par deux méthodes qui permettent de cibler un volume spécifique dans le tissu: la méthode STEAM (*stimulated echo acquisition mode*) et la méthode PRESS (*point-resolved spectroscopy*).^{39,40} Ces séquences sont précédées d'une saturation du signal de l'eau qui est beaucoup plus intense que ceux des métabolites, par la séquence CHESS (*chemical shift selective saturation*). Habituellement des volumes de 8 cm³ sont utilisés mais certaines études ont montré qu'il est possible d'utiliser des volumes aussi petits que 1 cm³ quand l'imagerie spectroscopique est utilisée.^{34,41}

2. Spectroscopie des tumeurs cérébrales chez l'humain

Pour étudier les maladies humaines, il est souvent nécessaire de trouver des modèles animaux puisque des contraintes éthiques et pratiques limitent parfois l'étendue des manipulations et de l'expérimentation chez des patients ou des sujets normaux. Plusieurs études de SRM ont d'abord été effectuées sur des tumeurs solides induites chez des rongeurs de laboratoire.

In vivo, plusieurs études de SRM ont été effectuées sur les tumeurs cérébrales humaines⁴² mais très peu chez les autres espèces. Il est généralement observé que le signal de choline augmente en présence de tumeur. La plupart des études de spectroscopie chez l'humain ont été faites dans le but d'obtenir une classification des tumeurs. Certaines études ont démontré la possibilité de classer les tumeurs sur la base des spectres,^{43,44} de différencier entre nécrose et récurrence tumorale⁴⁵ et de différencier entre une tumeur et un abcès.⁴⁶

La plupart des études de gliomes malins ont révélé plusieurs altérations métaboliques par rapport au tissu sain dont des niveaux élevés de choline et de

lactate.^{47,48} Bien que peu spécifique, les études de méningiomes ont montré de faibles concentrations de NAA et de Cr et un signal élevé de Cho.⁴⁹⁻⁵¹

Les tumeurs cérébrales ont été étudiées par SRM avant, pendant et après des traitements de chimiothérapie et/ou de RT. Une progression de la tumeur vers un stage malin est généralement associée à une augmentation de la Cho alors qu'une régression est associée avec une baisse de ce métabolite.⁴⁷ Lors de nécrose, par exemple à la suite de RT, le signal de Cho tend à diminuer, ce qui suggère que la SRM peut être utile afin de distinguer entre récurrence tumorale et nécrose tissulaire post-thérapie.^{45,52} Une étude a aussi démontré un taux de succès de 95% dans la différenciation de tumeurs de faibles grades versus de hauts grades à l'aide de la SRM.⁵³

Il a été rapporté qu'en utilisant six signaux, soit le NAA, la Cr, le lactate, l'alanine la choline et les lipides, il pourrait être possible de différencier les tumeurs presque à 100% avec un discriminant linéaire.⁴³ Cependant, cet énoncé audacieux n'est pas encore généralement accepté et les recherches se poursuivent.

3. Spectroscopie des tumeurs cérébrales chez le chien

À la connaissance de l'auteure, seulement deux études de spectroscopie ont été effectuées sur des tumeurs cérébrales implantées chez le chien.^{34,54} Cependant, aucune étude n'a été effectuée *in vivo*, sur des tumeurs cérébrales spontanées.

Une étude portant sur des gliomes implantés chez le chien a montré des résultats similaires à ce qui est retrouvé lors de gliomes chez l'humain.³⁴

IV. Hypothèses de recherche

Les études de spectroscopie effectuées jusqu'à présent suggèrent une certaine valeur pour la caractérisation des tumeurs cérébrales. Cette caractérisation pourrait être davantage associée au comportement biologique plutôt qu'à l'aspect histologique uniquement. La valeur de la SRM n'est pas encore complètement établie chez l'humain et pratiquement aucune donnée n'existe présentement chez le chien.

Dans cette étude, nous avons utilisé la SRM sur des tumeurs spontanées chez le chien. L'utilisation du modèle canin permet d'obtenir des résultats plus rapidement en plus d'avoir une pertinence en santé humaine et animale.

Le premier objectif de l'étude était d'identifier les signaux de SRM caractéristiques ainsi que leurs valeurs pour le cerveau normal chez le chien. Le deuxième objectif était d'identifier les signaux de SRM caractéristiques de différents types de tumeurs cérébrales canines. Le troisième objectif était de comparer les données entre les tumeurs cérébrales humaines et canines. Le quatrième objectif était d'évaluer l'utilité de la résonance magnétique pour la caractérisation des tumeurs cérébrales du chien.

Le type histologique de la tumeur, sa localisation au sein du cerveau, sa rapidité de croissance et les lésions secondaires qui y sont associées étant tous des facteurs très importants pour le traitement et le pronostic, tant chez le chien que chez l'humain. Il est certain que de pouvoir déterminer le type de tumeur grâce à un outil diagnostique non invasif et qui ne comporte aucun risque pour le patient constituerait un progrès médical majeur.

Chapitre deuxième :

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

I. Matériel et méthodes

1. Animaux

Cette étude a été approuvée par le Comité de déontologie animale de l'Université de Montréal et par le Comité institutionnel de protection des animaux (CIPA) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Un consentement écrit a été obtenu de la part des clients afin que chaque chien soit inclus dans l'étude. En autorisant la participation de leur chien dans l'étude, les propriétaires donnaient aussi l'autorisation qu'une nécropsie soit effectuée lors du décès, par euthanasie ou mort naturelle, de leur animal.

1.1. Groupe contrôle

Cinq (5) patients âgés de quatre (4) à huit (8) ans (âge moyen, 6,7 ans et âge médian, 7 ans) dont le poids variait de 27 à 41 kg (moyenne, 34 kg et médiane, 33 kg) et évalués pour des raisons autres qu'un problème pouvant affecter le cerveau ont été utilisés comme chiens contrôles et inclus dans le projet. Ces chiens, soit deux (2) Bergers Allemands, un (1) Golden Retriever, un (1) Border Collie et un (1) Collie croisé, ont initialement été présentés pour l'évaluation d'un problème affectant la moelle épinière et nécessitant l'imagerie avancée de la colonne vertébrale. Les chiens inclus dans le groupe contrôle n'avaient aucune évidence d'atteinte du cerveau d'après une évaluation complète de l'histoire, d'un examen neurologique complet et de l'imagerie par résonance magnétique du cerveau.

1.2. Groupe tumeur

Les chiens du groupe tumeur ont été recrutés parmi les chiens présentés pour une évaluation neurologique entre octobre 1999 et octobre 2002 à la Clinique des animaux de compagnie de la Faculté de médecine vétérinaire de l'Université de Montréal.

Quarante-deux (42) chiens avec une suspicion de tumeur cérébrale, et dont les propriétaires ont accepté de participer au projet, ont subi un examen de résonance magnétique. Parmi ceux-ci, vingt-trois (23) chiens atteints de tumeurs de grosseur suffisante (volume minimal = $3,4 \text{ cm}^3$) pour être évaluées par SRM ont été inclus dans le projet.

L'âge des chiens inclus dans le groupe tumeur variait de 3 à 14 ans avec un âge médian de 8,0 ans et un âge moyen de 8,4 ans. Leur poids variait de 6 à 47 kg (médiane: 30 kg; moyenne: 29 kg). Les races étaient distribuées comme suit: cinq (5) Golden Retrievers, cinq (5) Boxers, trois (3) chiens croisés et un (1) de chacune des races suivantes: Labrador Retriever, Schnauzer, Bouvier Bernois, Berger Allemand, Lhasa Apso, Shih Tzu, Husky, Collie, Bouvier des Flandres, English Springer Spaniel. Parmi eux, il y avait quatorze (14) femelles (dix stérilisées et quatre intactes) et neuf (9) mâles (six castrés et trois intacts).

Un examen physique et neurologique complet, des analyses sanguines (hématologie et biochimie) et des radiographies thoraciques ont été effectués pour tous les chiens. Certaines autres procédures diagnostiques ont été effectuées lorsque jugé nécessaire (échographie abdominale ou cardiaque, analyse urinaire, évaluation de la pression sanguine).

Certains chiens inclus dans le projet étaient traités avec des drogues anti-épileptiques (phénobarbital ou bromure de potassium), des glucocorticostéroïdes et/ou des hormones thyroïdiennes avant les examens de résonance magnétique.

Le Tableau 1 présente le signalement, les signes cliniques et le diagnostic pour chaque chien.

2. Anesthésie

Les examens de résonance magnétique du cerveau (IRM et SRM) ont été effectués sous anesthésie générale. En préparation pour l'anesthésie, chaque chien a été mis au jeûne de nourriture pour une période d'environ douze (12) heures et d'eau pour une (1) heure avant l'induction. Une prémédication consistant en l'administration de tartrate de butorphanol (Torbugesic®, Ayerst Laboratories, Guelph, Ontario, Canada) (0,1-0,2 mg/kg IM) ou d'oxymorphone (Numorphan®, Du Pont Merck Pharma Inc., Vaughan, Ontario, Canada) (0,05-0,1 mg/kg IM) combiné avec du glycopyrrolate (Robinul®, Sabex, Boucherville, Québec, Canada) (0,01 mg/kg IM) était administrée 15-20 minutes avant l'induction. Un cathéter intraveineux était ensuite placé dans la veine céphalique ou saphène et l'anesthésie induite avec du thiopental (Sanofi Santé Animale, Victoriaville, Québec, Canada) (20 mg/ml) ou du propofol (Rapinovet®, Schering-Plough Animal Health, Pointe-Claire, Québec) (10 mg/ml) par administration intraveineuse lente, à effet, pour permettre l'intubation endotrachéale. L'anesthésie générale était maintenue avec de l'isoflurane (Aerrane®, Ohmeda Pharmaceutical Products, Mississauga, Ontario, Canada) (1-3%) dans l'oxygène (50-100 ml/kg/min).

Tableau I. Signalement, signes cliniques et diagnostic histopathologique pour chaque chien inclus dans l'étude.

Chiens affectés	Race	Sexe	Âge	Poids (kg)	Signes cliniques	Durée	Traitement	Temps de survie	Diagnostic
1	Lhasa apso	MC	14	11	Confusion, marche compulsive	1 sem.	Aucun	EU	Hémangiosarcome
2	Bouvier Bernois	FS	8	35	Tournois, convulsions	1 sem.	GC	8 sem.	Hémangiome
3	Husky	FS	9	21	Convulsions	4 mois	PB, KBr, GC	4 mois	Méningiome
4	Collie	MC	10	36	Synd. vest. paradoxal	6 mois	Aucun	1 sem.	Astrocytome
5	B. Allemand croisé	FS	10	30	Ataxie vestibulaire	2 mois	GC	2 mois	Papillome des plexus choroïdes
6	Eng. Spr. Sp	MC	9	30	Convulsions	3 mois	KBr, GC	3 mois	Méningiome
7	Boxer	F	8,5	28	Convulsions, mydriase fixe pupille gauche puis stupeur	18 mois	PB, GC	2 mois	Méningiome
8	Golden Ret.	FS	3	40	Convulsions, dépression mentale	2 sem.	Aucun	EU	Tumeur neuro-endocrinienne (2 masses)
9	Briard croisé	MC	8	16	Confusion, tournois	1 sem.	Aucun	EU	Hémangiosarcome
10	Boxer	FS	8	41	Convulsions	6 sem.	KBr	1 mois	Méningiome
11	B. Allemand	MC	8	40	Status epilepticus	1 jour	Diazepam	0	Astrocytome
12	Boxer	M	9	36	Convulsions	3 mois	PB, KBr, GC	1 sem.	Astrocytome
13	Shih tzu	F	5,5	6	Convulsions	1 mois	KBr, PB, GC	6 mois	Méningiome
14	B. Allemand croisé	FS	11,5	47	Convulsions	5 mois	KBr, lomustine	14 sem.	Méningiome
15	Bouvier des Flandres	F	12	34	Convulsions, changement de comportement	4 mois	KBr, GC	1 sem.	Méningiome
16	Boxer	FS	6	26	Cushing, synd. vest	5 mois	Aucun	13 sem.	Macroadénome pituitaire
17	Golden Ret.	FS	5,5	36	Faiblesse, dépression, tête penchée	4 mois	GC	1 sem.	Oligoastrocytome

18	Golden Ret.	FS	8	26	Douleur cervicale, convulsions	6 mois	Aucun	EU	Adénocarcinome nasal
19	Labrador	FS	6	32	Convulsions	2 sem.	KBr, lomustine	11 mois	Méningiome
20	Boxer	M	7	28	Convulsions partielles, salivation	3 jours	PB	1 sem.	Astrocytome
21	Golden Ret.	M	6,5	18	Convulsions, confusion	5 mois	Aucun	EU	Méningoencéphalite granulomateuse
22	Golden Ret.	MC	12	30	Léthargie, tête penchée	3 mois	GC, lomustine	2 mois	Méningiome
23	Schnauzer	F	8	8	Tourmis	1 mois	GC	1 mois	Méningiome
	Chiens contrôle								
C1	Border Collie	MC	7	27					Syndrome lumbosacré
C2	B. Allemand	FS	8,5	37					Hernie discale (L2-L3)
C3	Golden Ret.	MC	4	31					Syndrome lumbosacré
C4	Mixed Collie	MC	6	33					Hernies discales chroniques
C5	B. Allemand	MC	8	41					Syndrome lumbosacré

GC: Glucocorticoïdes

PB: Phénobarbital

KBr: Bromure de potassium

EU: Euthanasié après l'imagerie

F: Femelle

FS: Femelle stérilisée

M : Mâle

MC: Mâle castré

B. Allemand : Berger Allemand

Eng. Spr. Sp. : English Springer Spaniel

Synd. Vest: Syndrome vestibulaire

Au besoin, une analyse des gaz sanguins artériels a été effectuée durant ou après l'anesthésie à l'aide d'un analyseur clinique portable (i-Stat®, Sensor Devices Inc., Waukesha, Wisconsin). Durant l'anesthésie, la fréquence cardiaque et la pression sanguine ont été mesurées à l'aide d'un appareil à oscillométrie (Dynamap®, Critikon, Tampa, Floride). Une fluidothérapie intraveineuse de maintien (Lactate de Ringer, Baxter, Toronto, Ontario) (5-10 ml/kg/h) a aussi été administrée. La surveillance anesthésique a été assurée en tout temps par la présence aux côtés de l'animal d'un vétérinaire ou d'un technicien en santé animale expérimenté en anesthésie.

3. Imagerie par résonance magnétique

Les examens de résonance magnétique ont été effectués sur le spectromètre-imageur Signa Horizon de General Electric (GE) opérant à 1,5 Tesla de l'Hôpital Saint-Luc du Centre hospitalier de l'Université de Montréal. Chaque chien a été placé à l'intérieur de l'aimant en décubitus sternal avec la tête positionnée bien droite dans une antenne-tête. Les examens effectués ont été l'imagerie rapide de localisation, l'imagerie pondérée en T1 et T2 dans les plans sagittal, axial (transverse) et dorsal (coronal), la spectroscopie monovoxel sur la zone tumorale et sur une zone controlatérale saine lorsque possible, et l'imagerie pondérée en T1 suite à l'administration intraveineuse de gadopentétate de diméglumine (Magnevist®, Berlex Canada Inc., Montréal, Québec, Canada) (0,1 mg/kg).

4. Spectroscopie par résonance magnétique

Dans tous les cas où une tumeur de volume suffisant a été identifiée, la spectroscopie monovoxel de cette tumeur a été effectuée. Les examens de

spectroscopie ont été effectués en utilisant le protocole PROBE (*proton brain exam*) de GE et en définissant des zones d'intérêt variant de $3,375 \text{ cm}^3$ ($1,5 \text{ cm} \times 1,5 \text{ cm} \times 1,5 \text{ cm}$) à $8,0 \text{ cm}^3$ ($2,0 \text{ cm} \times 2,0 \text{ cm} \times 2,0 \text{ cm}$) soit l'une centrée sur la zone tumorale et l'autre sur la zone controlatérale correspondante lorsque possible (Figure 8). Le protocole PRESS (*point-resolved spectroscopy*) a été utilisé avec un TR (temps de répétition) de 1500 ms et un TE (temps d'écho) de 135 ms pour mettre en évidence le signal du lactate, lorsque présent.

Pour les chiens du groupe contrôle, les données de spectroscopie ont été obtenues à partir d'un seul voxel de $8,0 \text{ cm}^3$ effectué au centre de l'hémisphère cérébral gauche (un chien) ou de chacun (quatre cas) des hémisphères cérébraux.

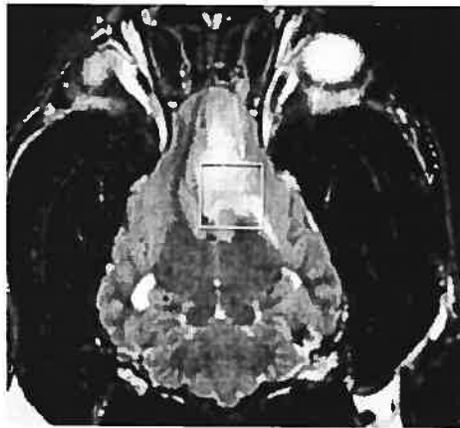


Figure 8a

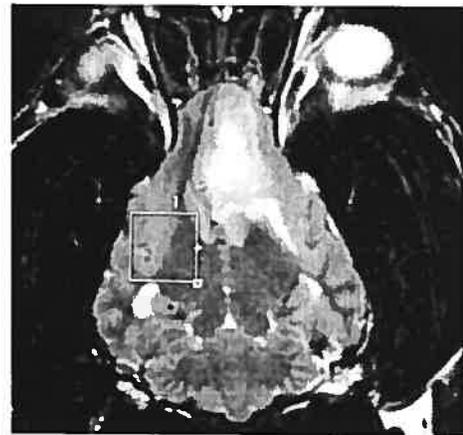


Figure 8b

Figure 8. Images dorsales en pondération T2. Position des zones d'intérêt pour la spectroscopie monovoxel a) sur la lésion et b) sur une zone controlatérale non affectée (English Springer Spaniel, mâle castré, 9 ans).

5. Nécropsie

Au moment déterminé par le propriétaire, l'euthanasie a été effectuée par surdose de barbituriques (Euthansol®, Shering-Plough Santé Animale, Pointe-Claire, Québec) (100 mg/kg) administrée de façon intraveineuse. Certains chiens sont morts naturellement des suites de leur maladie.

Le cerveau a été récupéré par craniotomie post-mortem et fixé dans une solution de formaldéhyde tamponnée à 10 %. Chez trois (3) chiens, une excision chirurgicale de la tumeur a été effectuée. Pour ces trois cas, la biopsie excisionnelle a été utilisée pour l'analyse histopathologique. Des coupes de 6 microns d'épaisseur ont été faites à partir de tissus paraffinés. Les préparations histologiques ont été colorées avec l'hématoxyline-phloxine-safran et examinées par un pathologiste vétérinaire. Dans le cas où le type histologique d'une tumeur était incertain, l'immunohistochimie a été effectuée afin de préciser le diagnostic.

6. Analyse des résultats

Les spectres obtenus ont été analysés à l'aide du logiciel LCModel⁵⁵ installé sur un mini-ordinateur Silicon Graphics qui permet de quantifier les signaux par simulation. Le traitement des signaux bruts de précession libre de SRM (FID ou *free induction decays*) a été effectuée par une multiplication exponentielle (élargissement de raie de 2 Hz) suivie d'une transformation de Fourier et d'une correction de phase. Les pics ont ensuite été quantifiés en utilisant un algorithme de déconvolution en valeurs singulières opérant sur les signaux bruts. Les surfaces sous les pics ont été déterminées pour les principaux signaux soit ceux du NAA, de la Cr, de la Cho, du Lac, de même que celui du H₂O dans les spectres sans suppression d'eau. Les rapports de

différents signaux avec la Cr ont été calculés. Pour chacun, la moyenne et la déviation standard ont été calculées.

Des comparaisons ont été effectuées entre les valeurs du cerveau normal chez le chien et des valeurs chez l'humain obtenues avec un même TE (135 ms) mais un TR différent (2000 ms). Des comparaisons ont aussi été effectuées entre les valeurs obtenues chez le chien normal et affecté d'une tumeur cérébrale. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le test t de Student. Pour chaque résultat, les valeurs ont été considérées significatives pour $p < 0,05$.

Chapitre troisième :

PRÉSENTATION DE L'ARTICLE

MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY OF SPONTANEOUS BRAIN
TUMORS IN DOGS

Véronique Sammut, DMV; Yvan Boulanger, PhD; Andrée Quesnel, DMV;
Abdesslem Khiat, PhD; Pierre Hélie, DMV; Martin Labelle, PhD.

From the Department of Clinical Sciences (VS,AQ) and the Department of Pathology (PH), Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Montréal, 3200 Sicotte, C.P. 5000, Saint-Hyacinthe, Québec, Canada, J2S 7C6 and the Department of Radiology, Hôpital Saint-Luc du Centre Hospitalier de l'Université de Montreal (YB, AK, ML) 1058 St-Denis, Montréal, Quebec, Canada H2X 3J4

Supported by the Fonds de recherche clinique de l'Académie de Médecine Vétérinaire du Québec and the Fonds du Centenaire de l'Université de Montréal.

I. Structured abstract

Objectives- To identify the characteristics of magnetic resonance spectroscopy signals in the normal canine brain and in spontaneous brain tumors in dogs and to compare those signals with human's spectroscopy results.

Animals- 23 client-owned dogs with a brain tumor larger than 3.4 cm³ and 5 normal dogs as control subjects. Data from a previous study of 12 human subjects with a normal brain were also used.

Procedures- Magnetic resonance imaging and spectroscopy (MRS) were performed on a 1.5 Tesla imager under general anesthesia. After T₁- and T₂-weighted imaging of the brain, spectra were obtained from a single voxel of 3.4-8 cm³ centered on the tumor or on the normal brain. For dogs with a brain tumor, necropsy was performed after euthanasia to identify the histologic type of tumor.

Results- Mean and SD were established for the MRS metabolites for NAA, CR, Cho, NAA/CR and Cho/Cr in normal canine brain. Spectra from canine brain tumors showed lower NAA and NAA/Cr and higher Cho/Cr when compared with normal brain. Comparisons between results from dogs and humans showed a significant difference in the values for NAA, Cr and Cho all of which were higher in dogs than in humans. The NAA/Cr ratio was lower in dogs than in humans.

Conclusions and Clinical Relevance- This study presents the first reference values for MRS in dogs. Our results also show that MRS can be used as an adjunct technique for the evaluation of spontaneous brain tumors in dogs.

II. INTRODUCTION

Brain tumors are an important cause of death in older dogs. Although an incidence of 14.5/100 000 cases¹ was initially reported, the most recent studies report an incidence of up to 2.8%.² The median age of affected dogs has been reported to be 9 years and some breeds seem to be more at risk (Golden Retriever, Boxer).¹ Canine brain tumors are very similar to human brain tumors with primary tumors being more frequent than metastasis.³⁻⁵ Secondary tumors include tumors that invade the brain by direct extension (e.g. nasal tumors) and metastasis (mostly carcinomas and hemangiosarcomas). Most of these tumors will cause neurological signs as the first clinical abnormality.⁶

The nature of the clinical signs associated with tumors depends mainly on the location and volume of the tumor. The clinical presentation however depends on the rate of growth and secondary changes associated with the tumor (peritumoral edema, hemorrhage, increased intracranial pressure). The most common clinical signs are seizures, behavior abnormality or changes, confusion, circling, visual deficits and loss of balance.⁷⁻⁹

Diagnosis of brain tumor relies on advanced imaging of the brain. Magnetic resonance imaging (MRI) is considered superior to computed tomography (CT) since it is more sensitive and can provide valuable information for the identification of the type of tumor.¹⁰ The MRI characteristics of the different brain tumors are similar in humans and dogs. However, many tumors show a marked diversity in their appearance and it can be difficult to differentiate tumor types and especially to predict their behavior based on imaging alone.^{10,11}

Because imaging itself can be inconclusive, a surgical or CT-guided biopsy¹² is necessary to provide an precise diagnosis. Biopsy of a brain tumor is invasive,

expensive and carries risks for the patient but at this time, remains the only way to obtain a definitive diagnosis. Even with stereotactic brain biopsy, it may be difficult to differentiate some tumors.¹³ Nevertheless, identification of the histologic type of tumor is very important, not only to establish the most appropriate treatment but also to provide an accurate prognosis.^{1,2,14,15}

Considering the cost and risks associated with biopsies, new diagnostic procedures are being studied. One of those is magnetic resonance spectroscopy (MRS) which is a noninvasive technique for measuring the biochemical content of living tissues. Quantification of selected metabolites provides different spectral components for different pathologies.^{16,17} In the normal brain, four major peaks are observed with proton MRS: *N*-acetylaspartate (NAA) which is a neuronal marker, creatine and phosphocreatine (Cr) which reflects cellular energy, choline (Cho) which arises from synthesis or degradation components of cell membranes and therefore correlates with cellularity, and *myo*-inositol (mI) which gives information on the glial component.¹⁸ Other metabolites, including lactate, are sometimes evaluated. A lactate (Lac) signal can be observed when anaerobic glycolysis is the main metabolic pathway of the tissue mass (e.g. in necrotic tumor, stroke).

In human medicine, several studies have already shown the usefulness of proton spectroscopy in the identification of certain tumor types¹⁸⁻²¹ but further studies are needed in order to define the specificity of this diagnostic procedure. Furthermore, most studies have been performed on humans or small rodents. To our knowledge, only two studies have been reported on dogs,^{22,23} none of which on spontaneous canine brain tumors.

Because canine and human brain tumors present many similarities, comparative studies, both for diagnostic and therapeutic purposes, could represent a real advantage for human and veterinary neurology. In both human

and veterinary neurology, the development of a noninvasive diagnostic tool for brain tumors remains an important preoccupation.

The purposes of the study reported here were to identify the characteristics of MRS signals in the normal brain and in spontaneous tumors in dogs, to compare those signals with the signals found in humans and to evaluate the usefulness of MRS as a noninvasive method of diagnosis for different types of canine brain tumors.

III. MATERIALS AND METHODS

Animals

This study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of the University of Montreal and by the Animal Deontology Committee of the University of Montreal Health Center (CHUM). Written permission was obtained from clients to use their dogs in the study, which implied a MRS exam and necropsy after euthanasia or natural death.

Dogs with brain tumors

Twenty-three dogs diagnosed by MRI with a brain tumor sufficiently large to be examined by MRS were recruited among dogs that had been brought to the Companion Animal Clinic of the University of Montreal between October 1999 and October 2002 for a neurological evaluation. These dogs were between 3 and 14 years of age (median, 8.0 years and mean, 8.4 years) and weighed between 6 and 47 kg (median, 30 kg and mean, 29 kg). Breeds included five Golden Retrievers, five Boxers, three mixed-breed dogs and one of each of the following breeds: Labrador Retriever, Schnauzer, Bernese Mountain Dog, German Shepherd, Lhasa Apso, Shih Tzu, Husky, Collie, Bouvier des Flandres and English Springer Spaniel. There were fourteen (14)

females (spayed n=10, intact n=4) and nine (9) males (neutered n=6, intact n=3). A complete physical and neurological examination, complete blood count, serum biochemical profile and thoracic radiographs were performed on all dogs. Other diagnostic procedures were sometimes performed (abdominal or cardiac ultrasound, urinalysis, blood pressure monitoring) when judged necessary.

Dogs included in the study were sometimes treated with antiepileptic drugs (phenobarbital or potassium bromide), thyroid supplementation and/or corticosteroids before MR examination.

Control dogs

Five client-owned dogs (age range, 4-8 years; median, 7 years) evaluated for a focal spinal problem requiring advanced imaging of the spine were used as controls. These dogs showed no evidence of brain involvement based on their history, a complete neurological examination and MRI of the brain. The control dogs were two German Shepherds, one Border Collie, one Golden Retriever and one mixed Collie; four were neutered males and one was a spayed female. Their weights ranged between 27 and 41 kg (mean and median, 33 kg).

Anesthesia

Imaging of the brain was done under general anesthesia. In preparation for anesthesia, each dog was deprived of food for at least 12 hours and of water for 1 hour prior to the induction. The dogs were premedicated with butorphanol tartrate (0.1-0.2 mg/kg IM) or oxymorphone (0.05-0.1 mg/kg IM) combined with glycopyrrolate (0.01 mg/kg IM) given 15-20 minutes prior to induction. An IV catheter was placed in the cephalic or saphenous vein and anesthesia was induced with thiopental (10 mg/kg) or propofol (4 mg/kg) administered

slowly IV as needed to enable endotracheal intubation. Anesthesia was maintained with isoflurane (1-3%) in oxygen (50-100 mL/kg/min).

Magnetic Resonance

Magnetic resonance imaging and spectroscopy were performed on a 1.5 Tesla imager.^a T₁- and T₂-weighted imaging was obtained in sagittal, axial and dorsal (coronal) planes. In some cases, proton density MRI acquisitions were also performed. For dogs with a brain tumor bigger than 3.4 cm³, magnetic resonance spectroscopy data were then obtained using the PROBE (proton brain exam) protocol of GE with the PRESS (point-resolved spectroscopy) sequence (TR, 1500 ms; TE, 135 ms; 128 scans). Spectra were obtained from a single volume unit, i.e. voxel, of 3.4-8 cm³ centered on the lesion. When possible, a second voxel was taken in the contralateral brain hemisphere to be used as reference (normal-affected voxel). For the control dogs, data were obtained from a single voxel (8 cm³) located in the center of the left and the right cerebral hemisphere (control voxel).

Following the MRS, T₁-weighted images after administration of dimeglumine gadopentetate (0.1 mg/kg IV) were obtained and the dogs were allowed to recover from anesthesia unless euthanasia was requested by the owner.

Necropsy

Twenty-two dogs either died naturally or were euthanized by use of an IV injection of a euthanasia solution when requested for humane reason by the owner. Three dogs had surgery and therefore, the sample for histopathologic evaluation was an excisional biopsy. The whole brain or the biopsy was fixed in 10% neutral buffered formalin and all histologic evaluations were performed by the same pathologist (PH). When possible, a complete necropsy (n=23) was also done. Immunohistochemical stainings (GFAP, vimentin, cytokeratin and chromogranin A) were used when needed.

Data analysis

Magnetic resonance spectra were processed using the LCModel program.^b Signal intensities were evaluated for NAA, Cho, Cr and Lac, and data were expressed as ratios relative to Cr. Qualitative correlations were sought between metabolite ratios and the nature of the lesions as determined by histopathology.

Data were reported as mean \pm SD. Data comparisons between different brain regions and between patient dogs and control dogs were analyzed statistically using a Student's t test or a Wilcoxon Signed Rank Test. Data analyses for the normal brain in dogs were done combining data for the control dogs and the contralateral normal hemisphere of patient dogs. For the control dogs, only the voxels from the left hemisphere were used for statistical analysis. MRS metabolite ratio values for normal dogs were compared to those of normal humans obtained in a previous study²⁴ acquired with the same TE value (135 ms) and a TR value of 2000 ms, also using a Student t test. For all tests, statistical significance was established at $p \leq 0.05$.

IV. RESULTS

Results of the different MRS signal intensities and metabolite ratios for all dogs are presented in Tables II and III along with the histologic diagnosis for the tumor group.

MRS of the normal dog brain

The means and standard deviations of the intensities of the different metabolite signals and metabolite ratios are presented in Table II. For five (5) dogs affected with a brain tumor, a voxel from the normal contralateral brain could not be obtained.

Values were obtained for the spectroscopic signals of NAA (28.19 ± 10.90), Cr (18.65 ± 7.64) and Cho (7.66 ± 3.63) as well as for the NAA/Cr (1.571 ± 0.339) and Cho/Cr (0.403 ± 0.097) ratios.

Normal brain: Comparison between dogs and humans

Results of the means and standard deviations of the different spectroscopic signals and metabolite ratios of the normal human brain are presented in Table IV.

Logarithmic correction was done since a variance ratio test indicated unequal variance between the two populations for NAA ($p = 0.002$), Cr ($p < 0.001$) and Cho ($p < 0.001$).

When results from dogs and humans were compared, a significant difference was found for NAA ($p < 0.001$), Cr ($p < 0.001$) and Cho ($p < 0.001$), all of which were higher in dogs than in humans. The NAA/Cr ratio ($p = 0.007$) was lower in dogs than in humans. No significant difference was found in the Cho/Cr ratio between dogs and humans ($p = 0.073$).

Comparison between normal brain and tumors

Results of the different signal intensities and ratios of the tumor group are presented in Table III. In one dog diagnosed with a nasal adenocarcinoma (dog #18), only a very intense signal for choline was obtained on the tumor voxel and therefore, no calculation could be made.

When the values from the tumor area were compared to the values of the normal brain, the results were similar to what is found in human brain tumors. The NAA, Cr and NAA/Cr ratio were lower in the voxel from the tumor and the Cho and Cho/Cr ratio were higher relative to normal brain. However, a

significant difference was found only for the NAA ($p = 0.009$), the NAA/Cr ratio ($p = 0.017$) and the Cho/Cr ratio ($p < 0.001$).

When only the meningiomas were compared to the normal brain, the NAA and NAA/Cr ratio were still significantly different ($p = 0.046$ and $p = 0.041$, respectively) but the difference in the Cho/Cr ratio did not quite reach statistical significance ($p = 0.051$).

Table II. MRS metabolite values for normal dog brain (TE : 135 ms, TR : 1500 ms)

Dog #	Normal brain				
	NAA	Cr	Cho	NAA /Cr	Cho /Cr
1					
2	40.08	21.19	10.82	1.892	0.511
3	26.81	20.81	8.12	1.288	0.39
4	32.14	23.37	10.08	1.375	0.431
5	35.22	25.17	10.2	1.399	0.405
6	21.6	15.31	7.32	1.411	0.478
7					
8					
9	24.67	15.13	4.07	1.631	0.269
10					
11	38.37	23.28	10.99	1.648	0.472
12	35.94	36.23	12.73	0.992	0.351
13	32.64	14.49	6.05	2.252	0.417
14					
15	22.2	30.63	14.16	0.725	0.462
16	21.18	11.69	0.52	1.811	0.044
17	16.6	9.34	3.66	1.777	0.392
18	21.24	17.46	5.91	1.217	0.339
19	20.68	11.51	6.1	1.797	0.53
20	20.81	15.47	6.57	1.345	0.425
21	8.847	5.28	1.99	1.676	0.377
22	18.45	12.32	5.395	1.498	0.438
23	19.59	11.37	4.483	1.724	0.394
Control dog 1	50.55	23.69	11.43	2.134	0.483
Control dog 2	39.42	23.09	9.81	1.71	0.425
Control dog 3	35.83	22.38	9.67	1.601	0.432
Control dog 4	48.87	28.81	11.82	1.696	0.41
Control dog 5	16.63	10.86	4.32	1.53	0.4
mean	28.19	18.65	7.66	1.571	0.403
SD	10.90	7.64	3.63	0.339	0.097
log mean ¹	1.417	1.232	0.808		
log SD	0.179	0.196	0.317		

¹Mean and standard deviation after logarithmic correction for comparison with human values.

Table III. MRS metabolite values and histopathology results for dog brain tumors (TE : 135 ms, TR : 1500 ms)

Dog #	NAA	Cr	Cho	Lac	NAA/Cr	Cho/Cr	Lac/Cr	Ala or lipids	Histopathology
1	22.33	13.7	10.06	21.07	1.629	0.734	1.538	++	Hemangiosarcoma
2	0	3.42	2.28	-	0	0.666	-	++	Hemangioma
3	18.7	18.43	7.28	-	1.015	0.395	-	+++	Meningioma
4	23.72	32.87	50.81	-	0.722	1.546	-	+	Astocytoma
5	43.49	24.23	10.34*	62.56	1.795	0.427	2.582	+++	Ch.pl.pap
6	27.98	20.45	11.15	-	1.368	0.545	-	++++	Meningioma
7	15.62	10.34	7.03	0.418*	1.51	0.68	0.04*	-	Meningioma
8	6.92*	20.74	31.97	3.24*	0.334	1.542	0.156*	+	Neuroendocrine tumor
	11.84* ¹	7.2* ¹	20.34 ¹	13.11* ¹	1.645* ¹	1.826 ¹	1.82* ¹		(2masses)
9	20.29	20.66	9.03	-	0.982	0.437	-	-	Hemangiosarcoma
10	5.00*	2.37*	1.48*	-	2.11*	0.623*	-	+	Meningioma
11	2.21*	7.79	4.71	-	0.284*	0.605	-	-	Astrocytoma
12	23.22	23.15	20.04	-	1.003	0.866	-	-	Astrocytoma
13	24.49	12.09	7.61	34.31	2.027	0.63	2.839	++++	Meningioma
14	13.93	9.88	5.85	16.28*	1.41	0.592	1.648*	++++	Meningioma
15	17.37	24.77	12.24	11.59*	0.701	0.494	0.468*	+	Meningioma
16	16.64	1.46	11.87	1.96*	11.37	8.109	1.339*	++++	Pit. macro
17	15.9	13.02	6.313	1.81*	1.221	0.485	0.139*	+++	Oligoastrocytoma
18			∅					+++	Nasal adenocar.
19	17.22	11.72	6.693	-	1.469	0.571	-	+	Meningioma
20	11.42	16.33	6.894	10.50*	0.699	0.422	0.643*	-	Astrocytoma

21	14.42	10.28	5.92	4.00*	1.403	0.576	0.757*	-	GME
22	5.462*	8.253*	6.159	-	0.662*	0.746	-	-	Meningioma
23	7.426	4.74	2.139	-	1.567	0.451	-	-	Meningioma
mean	16.08	14.12	10.81		1.60	1.01			
SD	9.79	8.26	11.07		2.25	1.62			
median	16.27	12.55	7.15		1.30	0.60			

Ch.pl.pap: Choroid plexus papilloma

Pit. Macro: Pituitary macroadenoma

GME: Focal granulomatous meningoencephalitis

◇ Intense choline peak is the only signal

* Values outside the confidence interval of the LCModel program

¹ Not used for statistical analysis.

Table IV. MRS metabolite values for normal human brain (TE : 135 ms, TR : 2000 ms)

Case #	NAA	Cr	Cho	NAA/Cr	Cho/Cr
1	23.19	13.83	5.359	1.677	0.388
2	13.36	5.616	2.534	2.379	0.451
3	14.13	6.223	2.42	2.27	0.389
4	12.27	4.991	2.129	2.459	0.427
5	10.46	6.322	2.086	1.655	0.33
6	9.511	5.408	1.959	1.758	0.362
7	13.66	10.41	3.082	1.313	0.296
8	11.79	5.776	1.669	2.041	0.289
9	10.83	6.075	1.896	1.782	0.312
10	12.39	6.297	1.772	1.968	0.281
11	11.68	6.736	1.531	1.734	0.227
12	11.14	5.586	2.284	1.995	0.391
Mean	12.87	6.94	2.39	1.919	0.345
SD	3.52	2.57	1.03	0.334	0.067
mean ¹	1.098	0.821	0.352		
SD ¹	0.098	0.128	0.145		

¹ Mean and standard deviation after logarithmic correction for comparison with canine values.

V. DISCUSSION

In this study, the median age of affected dogs (8.0 years) was slightly less than reported in previous studies.^{1,8,9} Boxers and Golden Retrievers were the most common breeds and have been also reported to be at increased risk previously¹. However, because we were looking for tumor sizes between 3.4 and 8 cm³, most dogs included were medium to large breed dogs certainly causing an underrepresentation of small breed dogs. In humans, voxels as small as 1 cm³ have been used,¹⁸ but because dog experiments were conducted under general anesthesia, only voxels of at least 3.4 cm³ were used to limit the acquisition time.

The three metabolites most commonly evaluated are *N*-acetylaspartate (NAA), creatine and phosphocreatine (Cr) and choline derivatives (Cho) (Figure 7). On the spectra, the signal for NAA is found at 2.02 ppm, for Cr at 3.03 ppm and for Cho at 3.20 ppm. NAA is a neuronal marker and, at least in humans, tends to decrease with most disease processes of the brain. Cr is an indicator of cellular energy and because its resonance intensity is relatively constant, it is often used as the denominator for normalizing the resonance intensity of other metabolites. The intensity of the choline signal correlates with cellularity (cell membrane synthesis or degradation) and will tend to increase in tumor proliferation as rapid cell growth occurs.

In this study, MR spectra were acquired with a TE value of 135 ms which allows for detection of the lactate metabolite sometimes present in tumors as a negative doublet signal at 1.35 ppm. In some studies, its presence has been considered as an indication of malignancy^{22,25} but other studies failed to show a relationship with histologic grading.¹⁸ Another common brain metabolite, *myo*-inositol (mI), cannot be reliably quantified at a TE value of 135 ms, and although it has been studied,²⁶ this metabolite is not specific to tumor growth.

Lipid signals can generally be identified in two different areas of the spectra, at 0.9 and 1.3 ppm. The presence of lipid signals can make the identification of lactate very difficult since the negative peak of lactate can be masked by the overlapping positive peak of lipids (at 1.3 ppm). Nonetheless, the presence of lipids in human tumors is associated with necrosis and is mainly found in high grade tumors^{18,27} or in primary central nervous system lymphomas.²⁸ In dogs, the evaluation of lipids is complicated by the fact that the large muscle mass surrounding the skull is sometimes included in the voxel or its signal is folded in, causing an increase in the lipid peak.

Alanine also appears in the same spectral region (1.47 ppm). In humans, it is the most characteristic resonance found in meningiomas.^{27,29,30}

To the authors' knowledge, the values presented in Table II are the first reported reference values for the metabolites of the normal dog brain detected by MRS. Although our data on humans and dogs were acquired with different TR values (2000 ms vs 1500 ms), the metabolite ratios are directly comparable because relaxation times are very similar for NAA, Cho and Cr.³¹ The NAA/Cr ratio was reduced by 18% in dogs and the difference was statistically significant ($p = 0.007$). The Cho/Cr ratio, however, did not show a statistically significant difference between the two species. Typical MR spectra for human and dog brains are presented (Figures 9A and 9B).

Extreme caution must be exerted when comparing values of the different metabolites between individuals and even more between species. The absolute values of all metabolites are influenced by the size of the voxel and by the different parameters of acquisition. Comparison should be limited to ratios on Cr since they are not subjected to the same variations.

In MRS of human brain tumors, the major metabolite changes have been well described and consist of a decrease of NAA and Cr and an increase of Cho and Cho/Cr ratio.³² The magnitude of the increase in the Cho/Cr ratio has been associated with increased malignancy.³² A study of implanted gliomas suggested similar results in dogs.²²

Because of the diversity of the “non-meningioma” tumors in this study, it was impossible to identify specific MRS characteristics for different tumor types. For this reason, comparisons were made between tumors and normal brain and between meningiomas and normal brain. When compared with other tumors in humans, meningiomas have been associated with an increased alanine and decreased Cr, NAA and lipids.³⁰ In our study, the decreased Cho and Cho/Cr ratio were the most helpful in differentiating meningiomas from other tumors. In our dogs, signals were sometimes found in the alanine area but were difficult to identify due to the frequent presence of large lipid signals originating from the tumor or the surrounding muscles. For this reason, these were not quantified.

In our study, the lactate did not prove to be useful. It was found in both meningioma and non-meningioma tumors. Its signal (negative peak at 1.35 ppm) however could have been occasionally confused with the signal from alanine (negative peak at 1.47 ppm). The presence of large lipid signals also complicated its detection.

This study has several limitations, primarily due to the small number of cases and the diversity of the tumor types. Although MRS can be done easily with the proper equipment, its use in dogs is complicated by the small size of the brain and the large muscle mass surrounding the skull. Our project initially included thirty (30) dogs but seven (7) dogs could not be used for statistical analysis because the spectra were not of sufficient quality to be evaluated.

From previous studies, it is recommended that at least 70% of the voxel be centered on the lesion itself.¹⁸ In some cases, it was very difficult to place the voxel without including too much normal brain, the cerebrospinal fluid from the ventricles that are often enlarged (either congenital or obstructive hydrocephalus) or the muscle mass and fat surrounding the skull. Most spectra from our study were only of fair quality making the evaluation of metabolites other than NAA, Cr and Cho difficult.

Even in the spectra that could be analyzed, some of the values were outside the confidence interval given by the LCModel program in 11/23 spectra of tumors. Because these less precise values were only identified in the tumor group (none in the normal brain), were mainly associated with lactate and because the spectra were considered of good enough quality to be evaluated, they were kept for statistical analysis.

In this study, a TE value of 135 ms was used because it reduces baseline distortion and also because it allows for differentiation of lactate, alanine and lipids. It also tends to give more reproducible results.²⁷ Because the dogs were involved in other MRI measurements under anesthesia, the performance of additional MRS acquisitions at different TE values was not considered. However, MRS data obtained at a short TE value (e.g. 30 ms) could have provided potentially relevant data on fast-relaxing metabolites such as mI.

Some dogs received medication including corticosteroids before the imaging study. Although one study showed that long term use of corticosteroids in humans (for 2-22 years) can induce a decrease in Cho,³³ we feel confident that the effect of steroid use was negligible on the brain metabolite levels of the dogs studied since most dogs were treated for a very short period of time (days to weeks).

Although we were unable to identify specific metabolic patterns for differentiating different types of brain tumors, our results showed that MRS can be used as an adjunct technique for the evaluation of spontaneous brain tumors in dogs. However, more studies with larger numbers of animals are needed to really define its usefulness. The use of smaller voxels (i.e. 1 cm³) could allow for less contamination of the spectra by surrounding structures although increased acquisition times or higher magnetic fields will be necessary. Another important possibility to consider is the fact that proton MRS might have limited diagnostic accuracy but it might have more prognostic significance than histologic grading.¹⁸ More studies would be needed to evaluate this possibility.

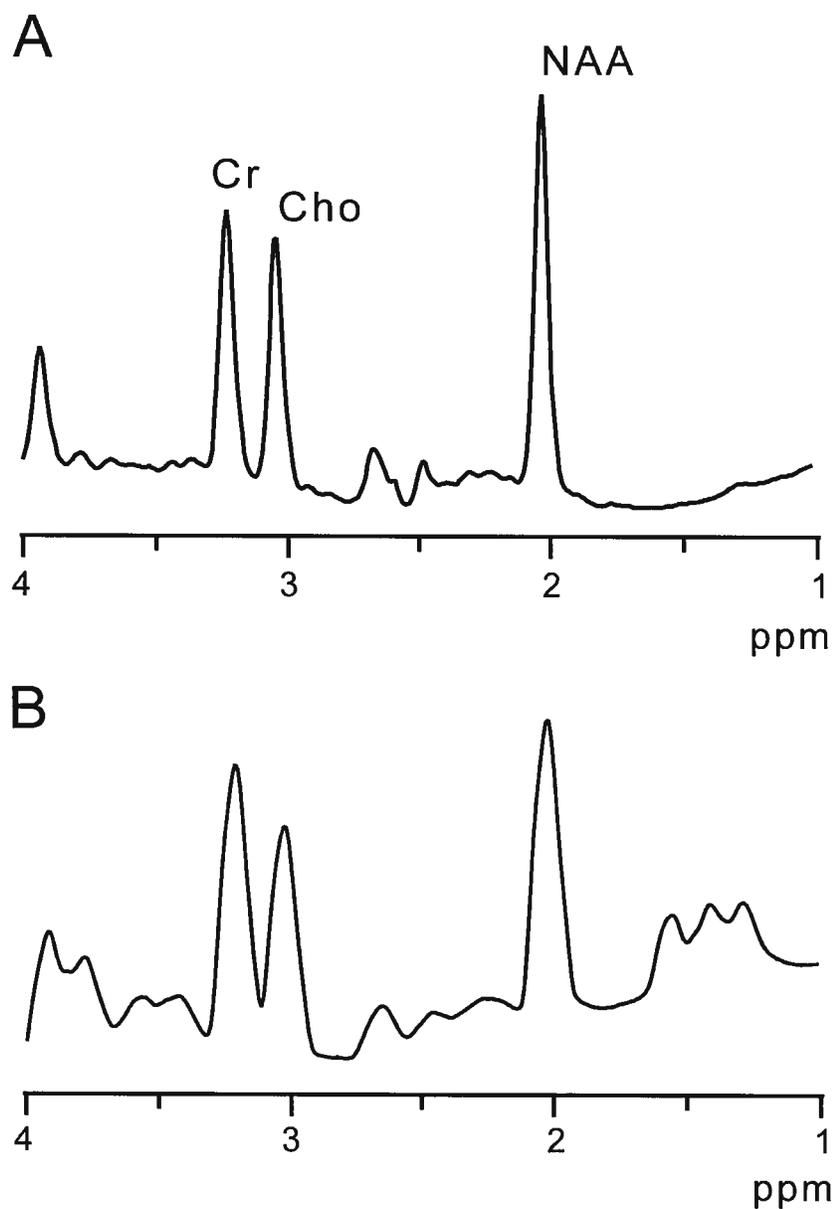


Figure 9. Proton magnetic resonance spectrum of normal brain of (A) a 75 year old patient in the frontal area and (B) an 8.5 year old dog in the entire brain hemisphere. Spectra were acquired at 1.5 Tesla on a 8 cm³ voxel using the PRESS sequence with 128 scans, a TE value of 135 ms and a TR value of 2000 ms for (A) and 1500 ms for (B). Observed metabolites are *N*-acetylaspartate (NAA), choline-containing compounds (Cho) and creatine/phosphocreatine (Cr).

VI. FOOTNOTES

^a General Electric Signa, GE Medical Systems, Fremont, CA.

^b LCModel program operating on a Silicon Graphics Octane workstation.³⁴

VII. REFERENCES

1. Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, et al. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J Vet Intern Med* 1991;5:219-226.
2. Olby NJ, Sturges B. The current status of treatment of canine brain tumors. in: *Proceedings*. 20th ACVIM Forum 2002;356-358.
3. Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, et al. Intracranial tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:759-777.
4. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A. Tumors of the central nervous system In: Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A, eds. *Veterinary Neuropathology*. Mosby, St-Louis, 1995;351-401.
5. Heffner RRJ. Pathology of nervous system tumors In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al., eds. *Neurology in Clinical Practice*. Second ed. Newton: Butterworth- Heinemann, 1996;1091-1109.
6. Smith MO, Turrel JM, Bailey CS, et al. Neurological abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: Seven cases (1973-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:242-245.
7. Bagley RS, Gavin PR. Seizures as a complication of brain tumors in dogs. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:179-184.
8. Kraus KH, McDonnell J. Identification and management of brain tumors. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 1996;11:218-224.
9. Bagley RS, Gavin PR, Moore MP. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:818-819.
10. Kraft SL, Gavin PR. Intracranial neoplasia. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999;14:112-123.
11. Thomas WB, Wheeler SJ, Kramer R, et al. Magnetic resonance features of primary brain tumors in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1996;37:20-27.

12. Moissonnier P, Blot S, Devauchelle P, et al. Stereotactic CT-guided brain biopsy in the dog. *J Small Anim Pract* 2002;43:115-123.
13. Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg* 2003;98:269-276.
14. LeCouter RA. Current concepts in the diagnosis and treatment of brain tumours in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 1999;40:411-416.
15. Théon AP, LeCouteur RA, Carr EA, et al. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:701-707.
16. Castillo M, Kwock L, Scatliff J, et al. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *MRI Clin N Am* 1998;6:1-20.
17. Lai PH, Ho JT, Chen WL, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1369-1377.
18. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996;84:449-458.
19. Arle JE, Morriss C, Wang ZJ, et al. Prediction of posterior fossa tumor type in children by means of magnetic resonance image properties, spectroscopy, and neural networks. *J Neurosurg* 1997;86:755-761.
20. Harada M, Tanouchi M, Nishitani H, et al. Non-invasive characterization of brain tumor by in-vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:329-332.
21. Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, et al. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2001;11:1784-1791.
22. Anderson JH, Strandberg JD, Wong DF, et al. Multimodality correlative study of canine brain tumors. Proton magnetic resonance spectroscopy,

- positron emission tomography, and histology. *Invest Radiol* 1994;29:597-605.
23. Barker PB, Blackband SJ, Chatham JC, et al. Quantitative proton spectroscopy and histology of a canine brain tumor model. *Magn Reson Med* 1993;30:458-464.
 24. Labelle M, Khiat A, Durocher A, et al. Comparison of metabolite levels and water diffusion between cortical and subcortical strokes as monitored by MRI and MRS. *Invest Radiol* 2001;36:155-163.
 25. Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg* 2003;98:74-81.
 26. Barba I, Moreno A, Martinez-Perez I, et al. Magnetic resonance spectroscopy of brain hemangiopericytoma: high myoinositol concentrations and discrimination from meningiomas. *J Neurosurg* 2001;94:55-60.
 27. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Adult primitive neuroectodermal tumor: proton MR spectroscopic findings with possible application for differential diagnosis. *Radiology* 2002;225:556-566.
 28. Kuhlmann T, Schroter A, Dechent P, et al. Diagnosis of a multifocal B cell lymphoma with preceding demyelinating central nervous system lesions by single voxel proton MR spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:259-262.
 29. Cho YD, Choi GH, Lee SP, et al. H-MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Magn Reson Imaging* 2003;21:663-672.
 30. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 2003;45:129-136.

31. Ethofer T, Mader I, Seeger U, et al. Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3 Tesla. *Magn Reson Med* 2003;50:1296-1301.
32. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49:223-232.
33. Khiat A, Yared Z, Bard C, et al. Long-term brain metabolic alterations in exogenous Cushing's syndrome as monitored by proton magnetic resonance spectroscopy. *Brain Res* 2001;911:134-140.
34. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672-679.

Chapitre quatrième :

DISCUSSION – CONCLUSION

I. Spectroscopie chez le chien normal

Les valeurs des différents métabolites et ratios pour le cerveau normal canin obtenues dans cette étude sont à notre connaissance les premières valeurs rapportées pour le chien.

Une correction logarithmique a été effectuée pour normaliser les valeurs absolues des trois principaux métabolites (NAA, Cr et Cho) pour fin de comparaison avec les humains. Ces valeurs sont rapportées ici sous forme de moyenne \pm déviation standard.

Pour le NAA, une valeur de $1,417 \pm 0,179$ a été obtenue; pour le groupe créatine, $1,232 \pm 0,196$ et pour la choline et ses dérivés, $0,808 \pm 0,317$.

Il faut cependant être très prudent lorsque l'on compare les valeurs brutes des divers métabolites entre chaque chien. En effet, les valeurs obtenues sont influencées par le volume du voxel choisi ainsi que par les différents paramètres d'acquisition. Bien que les paramètres d'acquisition aient été standardisés dans cette étude, des différents voxels et les facteurs de multiplication du signal n'ont pas toujours été les mêmes. Les valeurs des ratios sur Cr n'étant pas sujet à ces mêmes facteurs, il est préférable de se limiter à la comparaison de ces ratios.

La moyenne obtenue pour le ratio NAA/Cr a été de $1,571 \pm 0,097$ et de $0,403 \pm 0,097$ pour le ratio Cho/Cr.

II. Comparaison des spectres entre le cerveau canin normal et les tumeurs cérébrales canines

Les comparaisons entre les spectres des tumeurs et les spectres des cerveaux normaux ont montré plusieurs différences significatives. Les changements retrouvés sont semblables à ce qui est rapporté chez l'humain c'est-à-dire une diminution du NAA et du ratio NAA/Cr, ainsi qu'une augmentation du ratio Cho/Cr lors de tumeur.

Malheureusement, il n'a pas été possible de faire aucune comparaison entre les différents types de tumeur chez le chien étant donné le faible nombre de chiens dans notre étude et la diversité des types de tumeurs rencontrées. Seule une comparaison entre le cerveau normal et les méningiomes fut possible.

Lorsque le cerveau normal est comparé aux méningiomes seulement, une diminution du NAA et du ratio NAA/Cr est encore obtenue mais le ratio Cho/Cr n'est plus significativement différent.

III. Comparaison entre la spectroscopie chez le chien et chez l'humain

Le NAA est un marqueur neuronal et chez l'humain, il semble y avoir une relation entre le quotient intellectuel (QI) et le niveau de NAA.⁵⁶ En comparant le ratio NAA/Cr, ce ratio est significativement plus élevé chez l'humain. La cause exacte de cette différence demeure incertaine mais une des hypothèses pourrait être qu'il existe une différence dans la quantité de neurones entre le chien et l'humain.⁵⁷

La Cr est un marqueur de l'énergie cellulaire et son signal est retrouvé à 3,03 ppm. Du moins chez l'humain, son intensité demeure relativement constante. Pour cette raison, la Cr est souvent utilisée comme dénominateur afin de normaliser l'intensité des autres métabolites. Dans cette étude, une différence significative a été trouvée entre la valeur de Cr chez le chien et chez l'humain, la valeur étant plus grande chez le chien.

La valeur moyenne du signal de choline était significativement plus élevée chez le chien que chez l'humain dans cette étude. Aucune différence significative n'a été obtenue lors de comparaison du ratio Cho/Cr.

Bien que les valeurs soient parfois différentes entre les deux espèces, l'apparence des spectres demeure très similaire. En connaissant les différences et particularités propres à chacune des espèces, des études comparatives sont possibles entre le chien et l'humain.

Tel que mentionné lors des comparaisons des valeurs brutes entre individus chez le chien, il est imprudent d'établir des comparaisons directes entre les valeurs de NAA, Cr et Cho puisque ces valeurs sont beaucoup trop influencées par des facteurs externes, entre autre par le volume du voxel et les paramètres d'acquisition. Les comparaisons devraient donc être limitées aux valeurs des ratios sur Cr qui ne sont pas soumis aux mêmes variations.

IV. Difficultés

Cette étude représente l'une des premières études de spectroscopie chez le chien. À notre connaissance, il s'agit en fait de la première étude effectuée sur

des tumeurs cérébrales canines spontanées. Pour cette raison, plusieurs difficultés ont été rencontrées.

Étant donné la taille minimale des tumeurs recherchées pour ce projet, soit entre 3,4 et 8 cm³, les chiens de petites races ont été sous-représentés. Même pour les chiens de moyennes ou de grandes races, plusieurs tumeurs étaient trop petites ou encore situées trop près de structures pouvant nuire à la spectroscopie (muscles, ventricules latéraux, os du crâne). De plus, pour sept chiens pour lesquels la spectroscopie a été effectuée, les spectres étaient de pauvre qualité et n'ont pas pu être évalués. En tout, seulement 23 chiens sur les 42 chiens évalués, soit à peine 55%, ont été utilisés pour les analyses.

Chez l'humain, des voxels aussi petits que 1 cm³ sont maintenant parfois utilisés pour les études de SRM. Cependant, l'utilisation d'un plus petit voxel requiert un temps d'acquisition beaucoup plus long. Puisque les examens d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique doivent être effectués sous anesthésie générale chez le chien, il fut décidé d'utiliser des voxels de 3,4 cm³ ou plus seulement afin de limiter le temps d'acquisition, et donc d'anesthésie.

V. Conclusion et implications cliniques

Nos résultats indiquent que la spectroscopie par résonance magnétique peut être utilisée comme procédure diagnostique complémentaire dans l'évaluation des tumeurs cérébrales canines spontanées.

Cette étude a cependant plusieurs faiblesses et d'autres études sont nécessaires afin de préciser l'utilité de la SRM chez le chien. En effet, nous n'avons pas

atteint l'objectif d'identifier les signaux de SRM caractéristiques de différents types de tumeurs cérébrales canines, cela en grande partie à cause du faible nombre de chiens atteints de tumeurs de type "non méningiome". À ce jour, il demeure donc impossible d'évaluer l'utilité de la résonance magnétique pour la caractérisation des tumeurs cérébrales du chien.

L'utilisation de plus petits voxels, par exemple de 1 cm^3 , pourrait améliorer la qualité des spectres en limitant la contamination par les structures environnantes. Cependant, cela entraîne des temps d'acquisition plus importants ou encore l'utilisation d'un appareil de résonance magnétique plus puissant pour avoir un champ magnétique plus élevé. Chez le chien, un temps d'acquisition plus long est peu favorable puisque toutes les procédures d'imagerie et de spectroscopie par résonance magnétique doivent être effectuées sous anesthésie.

Il est aussi important de considérer le fait que la SRM peut possiblement avoir une utilité limitée dans le diagnostic exact du type de tumeur cérébrale mais pourrait possiblement donner des informations sur le comportement d'une tumeur, et donc influencer le pronostic de façon plus importante que le type histologique.

D'autres études sont aussi nécessaires pour évaluer cette possibilité chez le chien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, et al. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J Vet Intern Med* 1991;5:219-226.
2. Olby NJ, Sturges B. The current status of treatment of canine brain tumors. in: *Proceedings*. 20th ACVIM Forum 2002;356-358.
3. Bagley RS, Gavin PR, Moore MP. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:818-819
4. Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, et al. Intracranial tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:759-777.
5. Triolo AJ, Howard MO, Miles KG. Oligodendroglioma in a 15-month-old dog. *J Am Vet Med Assoc* 1994;205:986-988.
6. Patnaik AK, Kay WJ, Hurvitz AI. Intracranial meningioma: A comparative pathologic study of 28 dogs. *Vet Pathol* 1986;23:369-373.
7. Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A. Tumors of the central nervous system In: Summers BA, Cummings JF, de Lahunta A, eds. *Veterinary Neuropathology*. Mosby, St-Louis, 1995;351-401.
8. Kraft SL, Gavin PR, DeHaan C. Retrospective review of 50 canine intracranial tumors evaluated by magnetic resonance imaging. *J Vet Intern Med* 1997;11:218-227.

9. Smith MO, Turrel JM, Bailey CS, et al. Neurological abnormalities as the predominant signs of neoplasia of the nasal cavity in dogs and cats: Seven cases (1973-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:242-245.
10. Palmisano M, Podell M. Challenging cases in internal medicine: What's your diagnosis? *Vet Med* 1998: 334-344.
11. Bagley RS, Gavin PR. Seizures as a complication of brain tumors in dogs. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:179-184.
12. LeCouter RA. Current concepts in the diagnosis and treatment of brain tumours in dogs and cats. *J Small Anim Pract* 1999;40:411-416.
13. Thomas WB, Wheeler SJ, Kramer R, et al. Magnetic resonance features of primary brain tumors in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1993;34 :2-17.
14. Graham JP, Newell SM, Voges AK, et al. The dural tail sign in the diagnosis of meningiomas. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39 :297-302.
15. Kraft SL, Gavin PR. Intracranial neoplasia. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999;14:112-123.
16. Patnaik AK, Lieberman PH, Erlandson RA, et al. Paranasal meningioma in the dog: A clinicopathologic study of ten cases. *Vet Pathol* 1986;23:362-368.
17. Bagley RS. Special consideration in neuro-oncology. in: *Proceedings*. 17th ACVIM Forum 1999;325.

18. Théon AP, LeCouteur RA, Carr EA, et al. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:701-707.
19. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. *J Neurosurg* 1997;86:840-852.
20. Adamo PF, Cantile C, Steinberg H. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. *Am J Vet Res* 2003;62:1310-1318.
21. Dewey CW, Bahr A, Ducoté JM, et al. Primary brain tumors in dogs and cats. *Comp Cont Educ Small Anim* 2000;36:192-198.
22. Kraus KH, McDonnell J. Identification and management of brain tumors. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 1996;11:218-224.
23. Foster ES, Carrillo JM, Patnaik AK. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med* 1988;2:71-74.
24. Meinkoth JH, Crystal MA. Cerebrospinal fluid analysis In: Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH eds. *Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat*. Second ed. Mosby, St-Louis, 1999;128-140.
25. Long SN, Anderson TJ, Long FHA, et al. Evaluation of rapid staining techniques for cytologic diagnosis of intracranial lesions. *Am J Vet Res* 2002;63:381-386.

26. Vernau KM, Higgins RJ, Bollen AW, et al. Primary canine and feline nervous system tumors: Intraoperative diagnosis using the smear technique. *Vet Pathol* 2001;38:47-57.
27. Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg* 2003;98:269-276.
28. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg* 2002;97:341-346.
29. Heffner RRJ. Pathology of nervous system tumors In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al., eds. *Neurology in Clinical Practice*. Second ed. Newton: Butterworth-Heinemann, 1996;1091-1109.
30. Apuzzo ML, Chandrasoma PT, Cohen D, et al. Computed imaging stereotaxy: experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery* 1987;20:930-937.
31. Seliem RM, Assaad MW, Gorombey SJ, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the central nervous system performed freehand under computed tomography guidance without stereotactic instrumentation. *Cancer* 2003;99:277-284.
32. Collaco LM, Tani E, Lindblom I, et al. Stereotactic biopsy and cytological diagnosis of solid and cystic intracranial lesions. *Cytopathology* 2003;14:131-135.

33. Savitz MH, CT-guided needle procedures for brain lesions: 20 years' experience. *Mt Sinai J Med.* 2000;67:318-321.
34. Anderson JH, Strandberg JD, Wong DF, et al. Multimodality correlative study of canine brain tumors. Proton magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography, and histology. *Invest Radiol* 1994;29:597-605.
35. Lunsford LD. Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? *J Neurosurg* 1994;80:187-190.
36. Gadian DG. In: *NMR and its applications to living systems*, Oxford University Press, Oxford.1995.
37. Arnold DL, De Stefano N. Magnetic resonance spectroscopy *in vivo*: applications in neurological disorders. *Ital J Neurol Sci* 1997;18: 321-329.
38. Prost RW, Mark LP, Rand SD, et al. Recent advances in MR spectroscopy expand its applications in neurologic disease. *WMJ Wisconsin Med J* 1997;97:41-45.
39. Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy *in vivo*. *Ann N.Y. Acad Sci* 1987;508:333-348.
40. Granot J. Selected volume excitation using stimulated echoes (VEST). Applications to spatially localized spectroscopy and imaging, *J Magn Reson* 1986;70:488-492.

41. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996;84:449-458.
42. Castillo M, Kwock L, Scatliff J, et al. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *MRI Clin N Am* 1998;6:1-20.
43. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, et al. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nature Med* 1996;2:323-325.
44. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 2003;45:129-136.
45. Kamada K, Houkin K, Abe H, et al. Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy, *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 1997;37:250-256.
46. Martinez-Perez I, Moreno A, Alonso J, et al. Diagnosis of brain abscess by magnetic resonance spectroscopy. Report of two cases. *J Neurosurg* 1997;86:708-713.
47. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185:675-686.

48. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:117-123.
49. Cho YD, Choi GH, Lee SP, et al. ^1H -MRS metabolic patterns for distinguishing between meningiomas and other brain tumors. *Mag Reson Imaging* 2003;21:663-672.
50. Majos C, Alonso J, Aguilera C, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology* 2003;45:129-136.
51. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 2003;49:223-232.
52. Taylor JS, Langston JW, Reddick WE, et al. Clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy for differentiating recurrent or residual brain tumor from delayed cerebral necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1251-1261.
53. Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg* 2003;98:74-81.
54. Barker PB, Blackband SJ, Chatham JC, et al. Quantitative proton spectroscopy and histology of a canine brain tumor model. *Magn Reson Med* 1993;30:458-464.

55. Provencher SW, Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672-679.
56. Kobayashi M, Takayama H, Suga S, Okasaki A, Mihara B. Changes in proton magnetic resonance spectroscopy and Wechsler adult intelligence scale revised after clipping of unruptured aneurysms. *No Shinkei Geka* 2000;28:691-698.
57. Williams RW, Herrup K. The control of neuron number. *Annu Rev Neurosci* 1988;11:423-453.

ACCORD ET PERMISSION DES COAUTEURS D'UN ARTICLE¹

IDENTIFICATION DE L'ÉTUDIANT

Nom de l'étudiant Véronique SAMMUT		Code permanent [REDACTED]
Sigle du programme M.Sc.	Titre du programme Sciences vétérinaires	Option Sciences cliniques

DESCRIPTION DE L'ARTICLE

Auteurs Sammut, Véronique, Yvan Boulanger, A. Kiat, Pierre Hélie et M. Labelle	
Titre Magnetic resonance spectroscopy of spontaneous canine brain tumors	
Revue American Journal of Veterinary Research	Date de publication En préparation

DÉCLARATION DES COAUTEURS

Déclaration <i>À titre de coauteurs de l'article identifié ci-dessus, nous autorisons le microfilmage du mémoire et nous sommes d'accord que Véronique SAMMUT inclut cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre Spectroscopie par résonance magnétique des tumeurs cérébrales chez le chien</i>	
Coauteur Yvan Boulanger	Date 5 mai 2004
Coauteur Pierre Hélie	Date 3 mai 2004
Coauteur Abdesslem Khat	Date 5 mai 2004
Coauteur Martin Labelle	Date 10 mai 2004
Coauteur [REDACTED]	Date [REDACTED]

Envoyé à la FÉS le 13 mai 2004