
UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1592

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mathieu SINIGAGLIA

le 06 Octobre 2015

Efficacité diagnostique et pronostique de la ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine (^{18}F -FET) TEP TDM dans la prise en charge des gliomes hémisphériques de l'adulte classés bas grade à l'IRM initiale.

Directeur de thèse : Pr Pierre PAYOUX

JURY

Madame le Professeur Isabelle BERRY	Président
Monsieur le Professeur Frédéric COURBON	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX	Assesseur
Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE	Assesseur
Madame le Docteur Alexandra BENOUAICH-AMIEL	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2013

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. DURAND
		Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
			M. RAILHAC

Professeurs Émérites

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1ère classe		2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. CALVAS P.	Génétique
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PERON J.M	Hépatogastro-entérologie
M. MALAVALD B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme MOYAL E.	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B.	Chirurgie générale		
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
		P.U.	
		M. OUSTRIC S.	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr. POUTRAIN J.Ch

Dr. MESTHÉ P.

Professeur Associé de Médecine du Travail

Dr NIEZBORALA M.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAUFOR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. COURBON F.	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GARRIDO-STÔWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GERAUD G.	Neurologie	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie	M. HUYGHE E.	Urologie
M. LARRUE V.	Neurologie	M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEVADE T.	Biochimie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. PLANTE P.	Urologie	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RITZ P.	Nutrition	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L.
WOISARD V.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A.	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T.	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GALINIER A.	Nutrition
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme MOREAU M.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. PILLARD F.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. VALLET M.	Physiologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERS F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

A notre Maître et Président de thèse,

Madame le Professeur Isabelle BERRY

Encore merci d'avoir accepté de présider ce jury. Nous nous souvenons de notre premier stage dans votre service où nous avons pris beaucoup de plaisir à travailler. Merci pour vos conseils et votre présence.

A notre jury de thèse,

Monsieur le Professeur Frédéric COURBON

Merci de votre accueil et de votre soutien durant l'internat. Grace à vous, nous avons conservé constante l'envie de cultiver notre sens clinique. Nous avons beaucoup appris en oncologie nucléaire à vos côtés.

Madame le Professeur Emmanuelle URO-COSTE

Merci de votre accessibilité et de votre accueil en séance de relecture de lames anatomo-pathologiques. Nous sommes honorés de votre présence dans ce jury.

Madame le Docteur Alexandra BENOUAICH-AMIEL

Merci pour vos précieux conseils et votre avis de clinicien durant ce travail. Nous sommes honorés de vous voir siéger à ce jury.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre PAYOUX

Nous nous souvenons de vos conseils lors du choix de spécialité à la fin de l'externat, dans les locaux du pavillon Putois. Nous vous remercions également de votre aide durant le semestre à Pierre Paul Riquet et l'année qui vient de s'écouler. Merci de votre présence constante.

A mes maîtres de médecine nucléaire,

- **Au Docteur Anne Hitzel** : comment résumer le semestre à tes côtés? “fun”, “fous-rires”, “La Dépêche”, “Elisabeth II”, “intoxication à la théine”, “nuisibles”, “lavage de souris”, “pièce verte” et tant d’autres supers moments. Je n’oublie bien sûr pas tout ce que tu m’as enseigné. En résumé 6 mois super.
- **Au Docteur Delphine Bastié** : je ne peux pas oublier tous ces supers moments passés en secteur d’hospitalisation ou à la cardio. Beaucoup de rires à la pause café de l’internat, notamment avec Sofiane et Florence. Je suis ravi d’avoir passé 6 mois à tes côtés.
- **Au Docteur Fabrice Rezungles** : Merci pour tous les enseignements que tu m’as apporté et tes conseils.
- **Au Docteur Slimane Zerdoud** : Merci pour ton enseignement, ta bonne humeur communicative, tes conseils cliniques.
- **Au Docteur Erwan Gabiache** : un grand merci pour tes conseils Je te remercie chaleureusement pour ta patience, ta grande implication lors de mon stage à l’IUCT. Autant de termes à réutiliser sans modération « beaver tail liver », « lobe de Riedel », « polka-dot sign » et bien d’autres. Les futurs internes du service auront de la chance de t’avoir à leurs côtés. En espérant pouvoir t’offrir un Coca Cola Zéro très vite.
- **Au Docteur Lawrence Dierickx** : Merci pour ton enseignement.
- **Au Docteur Pierre Pascal** : merci pour ton enseignement, pour ta bonne humeur. Ravi d’avoir été finaliste contre toi d’un effréné paint-ball, que j’ai malheureusement perdu.
- **Au Docteur Gérard Victor** : merci pour votre enseignement.
- **Au Docteur Sofiane Mouzoune** : merci pour ton compagnonnage lors de mes premiers pas en médecine nucléaire. Je repense encore au séjour à Serre Chevalier, où je t’ai, il faut bien le dire, appris à faire du ski. J’espère que tu es bien dans ta nouvelle vie à Orléans.
- **Au docteur Jean-Albert Lotterie** : nous ne nous connaissons pas depuis longtemps, mais je suis ravi de nos échanges à l’Inserm ou dans le service de stéréotaxie de Rangueil. En espérant collaborer avec vous sur d’autres projets.
- **Au Docteur Eric Ouhayoun** : merci pour tes conseils.
- **Au Docteur Anne Julian** : je n’ai malheureusement pas pu travailler avec vous. J’espère avoir l’occasion de rattraper cela.
- **Au Docteur Cristofol Hélène** : merci pour ton enseignement.
- **Au Professeur Jacques Simon** : merci pour votre enseignement.

A mes maîtres d’oncologie,

- **Au Docteur Anne Staub** : Anne, je te remercie très chaleureusement de ton aide, de ta disponibilité, lors d’un stage qui fût (comment dire…) intense mais également humainement très riche. Tu as presque réussi à me faire passer du côté oncologique de la Force. J’espère que tout se passe bien dans ta nouvelle vie avec ton petit bout.
 - **Au Docteur Nathalie Caunes-Hilary** : merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et vos conseils.
 - **Au Docteur Christine Chevreau** : merci pour vos enseignements le mardi matin dans le bureau d’Anne, lors de mon passage à Aubrac. Je garde un très bon souvenir de ces quelques mois à vos côtés.
 - **Au Professeur Jean-Pierre Delord** : merci pour vos enseignements et vos conseils
-

lors de mon passage à l'ICR.

- **Au Docteur Laurence Gladiëff** : merci pour votre enseignement, les moments que l'on a pu partager dans le service. Je suis très heureux d'avoir pu travailler à vos côtés.
- **Au Docteur Loïc Mourey** : merci pour votre enseignement.

A mes maîtres de radiologie,

- **Au Professeur Hervé Rousseau** : merci pour votre accueil chaleureux en radiologie et à Sainte. Je suis ravi de ce riche semestre.
- **Au Professeur Philippe Otal**: merci pour ton impressionnante disponibilité et tes enseignements. Je suis ravi d'avoir pu travailler à tes côtés durant 6 mois. Je te promets de ne jamais parler de "re-perméabilisation de la veine ombilicale".
- **Au Docteur Laurie Corregé**: comment décrire les vacances à tes côtés... fous-rires assurés. Je me souviens encore de ton indicible passion pour la belle ville de Leucate. Qui est, il faut le dire, la station balnéaire « in » de la côte. Je te promets de souvent parler du syndrome de Cacchi-Ricci (mais pas forcément de savoir comment cela s'écrit).
- **Téma** : Merci pour ta présence, ta disponibilité, ta bonne humeur, ta patience.
- **Au docteur Séverine Lagarde** : merci pour tes enseignements et ta bonne humeur. J'espère que tout va pour le mieux avec le petit bout.
- **Au Docteur Marie-Agnès Marachet** : merci pour tes enseignements, en particulier sur l'artère pulmonaire qui naît en avant de l'aorte et bien sûr de « l'aorte qui naît du ventricule droit »... sacrées malpositions cardiaques!
- **Au Docteur Marie-Charlotte Delchier** : merci pour tes enseignements.

A mes co-internes et collègues,

- **De médecine nucléaire** : **Florence** sacré semestre à tes côtés, beaucoup de parties de rires à l'internat avec Delphine, **Thibaut** merci pour tes conseils notamment à La Rochelle, à très vite. **Hélio**, je suis sûr que tu vas te plaire dans ta formation toulousaine et albigeoise.
 - **De radiologie** : **Charline**, merci pour ces années à tes côtés. Je ne peux pas oublier toutes ces chansons entêtantes chantées en salle d'écho, ces vacances au scanner. « Ascaris oui c'est bien lui, ... ». **Alexia**, merci pour le nouveau surnom « Macklemore », A comme Amour, L comme Lumineuse, E comme Etonnante, X comme X, I comme incroyable, A comme Adorable, **Camille**, merci pour ta bonne humeur communicative et tes conseils sur les hébergements en Andalousie, PS: j'ai fini par le faire ce voyage ☺, **Gilles Adam**, merci pour ta bonne humeur et pour m'avoir réconcilié avec les pantalons couleur bordeaux et les Stan Smith, **Baptiste**, **Noé**, **Marc**, **Clémentine**, **Alexandre**.
 - **D'oncologie** : **Jonathan**, comment revenir sur ce semestre sans repenser aux supers moments à tes côtés. Merci pour ton aide à mes débuts en oncologie médicale. Je repense encore à ces relèves interminables, aux fous-rires avec Elise et aux derniers moments dans le service lors d'un pseudo massage cardiaque chambre 224; **Omar**, merci pour ta bonne humeur.
 - **D'Albi**: **Yoanna**, tellement de souvenirs. Même si les conditions de vie étaient sommaires à l'internat, je suis nostalgique des soirées, des footing durant ces 6 mois à Albi, **Claire**, merci pour ta fraîcheur et ta sympathie, je me souviens encore de notre addiction commune à un programme TV (dont le tairai le nom), **Sophian**, merci pour ta bonne humeur.
-

- **Mathilde Bauriaud**, merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur,
- **Anne-Sophie Salabert**, ravi d'avoir travaillé à tes côtés à PPR ou en enseignements dirigés à la faculté.
- **Emmanuelle Cassol**, à quand le prochain restau?
- **Delphine Vallot**, j'espère refaire très vite à tes côtés des recherches sur les points Sigaps.
- **Aux radiopharmacien(ne)s et radiophysicien(ne)s et de l'IUC et du CHU, Docteurs Mathieu Tafani, Mathieu Alonso, Marie Beaurain, Olivier Cazelles**, merci de votre accueil et du travail agréable en votre compagnie.
- **A Monsieur Gantet**, merci pour l'organisation des ED et votre disponibilité.
- **Aux secrétaires de Médecine Nucléaire de Purpan, Martine, Nicole et Isabelle et de l'IUCT Céline et Loïse**
- **Aux manipulateurs des services de Médecine Nucléaire d'Albi, Purpan, Ranguel, de l'ICR, de Radiologie de Ranguel.**
- **Aux infirmier(e)s et aides soignants(e)s d'oncologie**: Big up à la team Aubrac, je ne peux citer tout le monde, **Elise**, « **Docteur j'avais un chat mais il est mort** »...**(silence)**... «**Ah Ok, très bien...(fou-rire)**, merci d'avoir été ma secrétaire le temps d'une consultation, **Sergio, Marie, Lydia**, merci pour votre soutien.

A mes amis,

- **Paul** : merci d'être là dans les bons et les moins bons moments. Tu es une personne exceptionnelle. Je me souviens des nombreux moments passés ensemble à Saclay, Paris, Bayonne, Bordeaux, Toulouse, Peyragudes, La Rochelle, Saint Etienne. « j'en ai marre... », « TU TE tais! », « always more! », « On ne voit bien qu'avec le cœur, l'essentiel est invisible pour les yeux. ». Aucun doute que tout restera identique au fil des années.
- **Stéphane** : notre collaboration amicale est si ancienne que je ne suis pas sûr de pouvoir la résumer en quelques lignes. Tu es une personne extraordinaire. J'ai l'intime conviction que nous pourrions continuer à refaire le monde, encore bien longtemps. PS: je ne pense pas que tu arrives un jour à me convaincre que les phénomènes paranormaux existent, « schachant pas très bon ici », « Marie Paule Ma riette, non Marie France », « près de RaithRuth », « Avec ton père, on est Vert, on est Vert... On l'a LA, on l'a LA », « lui avez vous caressé la louche ? », « grand mère feuillage ».
- **Isadora** : Quand je repense à notre rencontre il y a plus de 10 ans, je revois la même Iza qu'aujourd'hui. Tu es une personne constante, pétillante et fiable. Je repense dans le désordre à : Melba, Balou, le Roi Lion, Walibi, Barcares, le twerk, les apéro chez toi et chez moi, le 14 juillet où je ne suis pas allé... que de souvenirs... et bien d'autres à venir. **Reyda** « a Diet Coke Please »
- **Anna** : c'est une tâche très complexe que de résumer ces années, parfois de dur labeur, que l'on a passées ensemble. On s'est connu à l'hôpital et je garde les meilleurs souvenirs de mon externat avec toi également à l'hôpital. Combien de stages a-t-on fait ensemble? Pas assez dans tous les cas. Je repense à toutes les bêtises faites en hématologie (Thoracotomie sur myélo), Rhumato (Monsieur K, survêtement bleu électrique, Ma...ck..., "fouettés nus sur la place publique"), médecine interne (M. Bob...et ton téléphone, le taureau). Il y a aussi beaucoup de souvenirs en Inde, à Bayonne...
- **Anne Laure** : Tu es trop ma "cheerleader". Quand je pense que l'on a passé 2ans d'internat sans se connaître. Quel temps perdu. Je suis fier de t'avoir comme co-

interne. Le semestre dernier à tes côtés était vraiment super agréable. Tu t'es exilée pour quelques mois dans le Sud Est mais je compte bien m'inviter à Marseille d'ici peu. Merci pour ton aide cette année passée.

- **Alicia** : Je suis fier de te compter dans mes plus proches amies. Tu es la fan incontestée et incontestable de Titanic. Nos petites soirées post cinématographiques me sont vraiment nécessaires. Finalement, rien n'a changé depuis la 4^{ème} en classe de français, avec nos équerres.
 - **Fabien** : tous ces moments passés en soirées, à Elne, à Montpellier, à Barcelone, ces diners au Tokami restent vraiment de très bons souvenirs. Pas de doute que malgré les détours, notre amitié restera forte.
 - **Clément** : alias ChouChou/Bijou/Loulou et tant de surnoms qui montrent que tu fais partie de mon cercle proche. Même un peu partout dans le monde, tu restes proche. La coloc' me manque grave +++ « oh non...mon collier...oh non ».
 - **Bénédicte** : "bouge ton boul baby, sur ce son, jt'emmène...", toutes nos petites blagues chroniques et répétitives me ravissent. Je continuerai à t'envoyer des photos et des tests internet et tu continueras à me raconter encore et encore l'histoire de la fameuse Esth... "et y'en a assez boloss". Ne change rien du tout.
 - **Erika** : Willy Denzey n'a qu'à bien se tenir. Tu as bien changé depuis nos débuts au collège Jules Valles (forever), mais ta personnalité est toujours aussi attachante. Rappelons nous du professeur Ortunio, Mme Abadie, les Malabarbouilles, nos soirées sans conso au QG Barrière, le gros briquet d'anniversaire...
 - **Marie** : Merci Marie pour ton humour, ta bonne humeur, tous ces repas sur Paris, ces fous-rires en sous colle. Je repense le sourire aux lèvres à nos péripéties indiennes. Je te souhaite tout le bonheur possible dans ta vie de jeune mariée.
 - **Laurent** : Merci d'avoir été un co-interne attentif durant tous ces semestres. Je me rappelle de Cady, the mole, opossum gang style, la tempête à Saint Louis et tous ces fous-rires. Je te souhaite beaucoup de Bonheur dans ta nouvelle vie parisienne.
 - **Mathieu** : Quel DJ... Merci pour ta bonne humeur, ta sympathie, ton perpétuel optimisme communicatif. En espérant te voir encore longtemps animer le dance flore.
 - **Morgane** : « On s'était dit rendez-vous dans 10ans... ». Ta bonne humeur, nos réguliers retours en enfance, tes péripéties ne cesseront de me faire rires. Et ce, depuis 23ans, pfiouuuu... En vrac « Dona », « peligroso », « notre faux repas au MacDo » et plus récemment « le miroir d'eau ». Ne change surtout rien du tout.
 - **Anne** : Merci pour ta bonne humeur, nos délires saclaysiens. A quand ce séjour en Bretagne?
 - **Sandra**: Qu'est ce que les soirées sont bien organisées quand tu es là ! Aucun doute que tu finiras bien par me faire visiter Marseille ;) Je te souhaite un très bon début de post-internat.
 - **Ariane, Grégoire** : Nos sous colles me manquent terriblement. Il n'y a pas si longtemps on posait tous devant le parc des expositions de Bordeaux après l'ECN et maintenant... Je vous souhaite beaucoup de bonheur.
 - **Cédric** : Il n'y a pas si longtemps je faisais ta connaissance à la soirée d'intégration des internes à la Tantina de Burgos. Quel chemin depuis. Je te souhaite plein de réussite dans tes projets professionnels et personnels.
 - **Bixente**: merci pour tout.
-

A ma famille,

- **Maman et Papa** : Quand on aime les mots sont biens petits ! Merci de votre présence, votre soutien et votre Amour indéfectible. Je n'aurai bien sûr jamais pu réaliser ce parcours sans vous. Je vous remercie du fond du cœur pour cela et pour tout le reste.
 - **Jérôme et Xavier** : Beaucoup de souvenirs en 28ans... Merci pour tout, brothers.
PS : Avec mes 178cm je reste le plus grand des trois, que vous le vouliez ou non ;)
 - **Sandrine** : Tu m'as vu grandir... tu es plus qu'une belle sœur.
 - **Isabelle** : Merci de ta présence et ta gentillesse.
 - Ma nièce **Chloé**, mes neveux **Clément et Mathis** et mon filleul **Enzo**: La nouvelle génération va surpasser la précédente, rien de plus évident.
 - **Papi, Mami** : Merci pour votre présence et votre soutien. Je vous aime fort.
 - **Julie** : « Kikichmolux », « Choupette » et tous ces beaux surnoms me rappellent nos soirées d'enfance, toutes nos petites bêtises... Nul doute que l'on va encore avoir plein de soirées exceptionnelles et tu resteras comme ma sœur. **Hugo** : Bienvenue dans la famille.
 - A mes oncles et tantes **Martine, Alain, Gina, Jean-Luc, Alain, Nathalie, Serge et Nicole** : Merci pour votre soutien et votre présence toutes ces années.
 - **A mes cousins et cousines** : Merci pour tous ces bons moments passés à vos côtés.
-

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES ANNEXES	17
INTRODUCTION	18
I - PHYSIOPATHOLOGIE DES GLIOMES	19
1. Bases de physiologie cérébrale :	20
2. Classifications anatomo-pathologiques par l’OMS :	22
3. Epidémiologie, pronostic des gliomes et histoire naturelle de la maladie :	28
4. Oncogenèse et histoire naturelle des tumeurs gliales :.....	30
5. Facteurs prédisposants et facteurs de risque des gliomes :	33
II - PRISE EN CHARGE DES GLIOMES	34
1. Prise en charge diagnostique initiale :.....	34
2. Prise en charge thérapeutique initiale :.....	38
3. Surveillance et récurrence :	46
III - IMAGERIE DANS LA PATHOLOGIE GLIALE	47
1. Tomodensitométrie :.....	47
2. Imagerie par résonance magnétique :.....	47
3. Place de la médecine nucléaire :.....	57
IV - PROBLEMATIQUE ACTUELLE : DIAGNOSTIC ET EVALUATION PRONOSTIQUE DES GLIOMES AU BILAN INITIAL :	66
1. Concept de « médecine personnalisée » et d’ « hétérogénéité tumorale » en neuro-oncologie :	67
2. Hétérogénéité histopathologique : facteurs pronostiques et prédictifs :	68
3. Clinique	70
4. IRM.....	70
5. Place de la TEP TDM à la ¹⁸ F-FET, rationnel de notre étude : ...	71

TRAVAIL DE RECHERCHE	74
I - INTRODUCTION :.....	75
II - METHODOLOGIE :	75
1. Population :.....	75
2. Déroulement de l'étude :	77
3. Conditions de réalisation de la TEP TDM à la ¹⁸ F-FET :	78
4. Conditions de réalisation de l'IRM :	80
5. Condition d'obtention du diagnostic histologique :	81
6. Analyse statistique :.....	82
7. Objectifs de l'étude :	82
III - RESULTATS :.....	83
1. Caractéristiques de la population :	83
2. Résultats :	85
IV - DISCUSSION :	99
1. Caractéristiques de la population et de l'étude :	99
2. Performances diagnostiques :.....	101
3. Performances pronostiques :.....	103
4. Reproductibilité :	105
V - CONCLUSION.....	106
ANNEXES	108
BIBLIOGRAPHIE	137

LISTE DES ABREVIATIONS

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
AUROC	Aire sous la courbe ROC
BF	Bruit de Fond
BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
Cho	Choline
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CL	Contro-latéral
Cr	Créatine
DNET	Tumeur Neuroépithéliale Dysembryoplasique
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast Groth Factor
FLAIR	FLuid Attenuated Inversion Recovery
FP	Fosse Postérieure
HLH	Hémianopsie Latérale Homonyme
HTIC	Hypertension Intracrânienne
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KeV	Kilo électronvolts
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
MGMT	O6-méthylguanine-ADN-méthyltransférase
NAA	N-Acetyl-Aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OS	Overall Survey
PFS	Progression-Free Survival
PCV	Procarbazine Lomustine Vincristine
rVSC	Volume Sanguin Cérébral relatif
RTE	RadioThérapie Externe
SNC	Système Nerveux Central
SUV	Standardized Uptake Value
SUV min,max,moy	Standardized Uptake Value minimum, maximum, moyen
ROI	Region Of Interest
TDM	Tomodensitométrie
TE	Temps d'écho
TEMP	Tomographie d'Emission Monophotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positrons
TR	Temps de répétition
RF	Radiofréquence
ROI	Region Of Interest
VEGF	Vascular Endothelial Groth Factor
VOI	Volume Of Interest
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
VSC	Volume Sanguin Cérébral
¹¹ C-MET	¹¹ C-methionine
¹⁸ F-Choline	¹⁸ F -Fluorocholine
¹⁸ F -DOPA	¹⁸ F -Fluorodopamine
¹⁸ F -FDG	¹⁸ F -Fluorodésoxyglucose
¹⁸ F -FET	¹⁸ F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine
¹⁸ F -FLT	3'-(¹⁸ F)- Fluoro-3'-deoxythymidine
¹⁸ F -FMISO	¹⁸ F -Fluoromisonidazole

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Astrocyte, oligodendrocyte, microgliaocyte et neurone	21
Figure 2 : Oligodendrocyte et gaine de myéline	21
Figure 3 : L'astrocytome pilocytique de grade I = tissus présentant une faible cellularité, avec des fibrilles gliales abondantes et de nombreuses fibres de Rosenthal.	25
Figure 4: Astrocytome pilocytique chez un enfant pris en charge au CHU de Toulouse	25
Figure 5 : Astrocytome gémissocytique = cellularité tumorale élevée, avec des cellules tumorales de type gémissocytos atypiques.	26
Figure 6 : Oligodendrogliome de grade II = population cellulaire monomorphe avec halo péri nucléaire clair et vascularisation capillaire riche.	26
Figure 7 : Glioblastome multiforme avec cellules tumorales de forme et de taille irrégulières, grand nombre de noyaux monstrueux hyperchromatiques.	27
Figure 8 : Survie à deux ans en fonction de l'âge de diagnostic et le type histologique (11)	30
Figure 9 : Schéma des différentes altérations génétiques responsables de l'oncogenèse	31
Figure 10 : Vitesse de croissance volumétrique des gliomes de grade II	33
Figure 11 : Captures d'écran d'une station de biopsie guidée, à la fois par l'imagerie IRM et par l'imagerie TEP ¹⁸ F-FET, réalisées en salle de neurochirurgie du CHU Toulouse avant chirurgie pour un gliome de grade II (logiciel Brainlab®)	38
Figure 12 : Exemple de tractographie IRM préchirurgicale chez une patiente toulousaine présentant un oligodendrogliome de grade II temporal droit	39
Figure 13 : Survie en fonction du délai entre chirurgie et début de la radiothérapie externe, pour des gliomes de grade II	41
Figure 14: Survie en fonction du traitement post opératoire (avec ou sans chimiothérapie), pour des patients pris en charge pour des gliomes de grade II	42
Figure 15 : Survie globale en fonction du traitement (radiothérapie externe exclusive versus radio-chimiothérapie par Témzolomide)	42
Figure 16 : survie médiane après chimiothérapie in situ par Gliadel® pour des gliomes de haut grade (III ou IV) (57)	43
Figure 17 : Exemples de quelques séquences IRM utiles en imagerie cérébrale (patient sans pathologie cérébrale du CHU Toulouse)	49
Figure 18 : Exemple de spectre ¹ H cérébral normal obtenu avec un temps d'écho long (270ms), figurant certains métabolites utiles dans la prise en charge des gliomes de l'adulte	50
Figure 19: Astrocytome de grade II frontal droit découvert sur épilepsie (CHU Toulouse)	52
Figure 20 : Crise épileptique chez un patient de 50 ans, permettant le diagnostic d'un glioblastome du splénium du corps calleux (CHU Toulouse)	53
Figure 21 : Suivi IRM T1 avec injection de Gadolinium d'un patient de 43ans, traité par chirurgie et radiothérapie, pour un oligodendrogliome de grade III	56
Figure 22 : Modélisation de l'annihilation du positon à la base de l'imagerie TEP (à gauche) et schéma et illustration de l'imagerie hybride par TEP TDM pour l'imagerie cérébrale (à droite)	58
Figure 23 : Evaluation de la récurrence par TEP au ¹⁸ F-FDG (83)	59
Figure 24 : Analyse TEP au ¹⁸ F-FDG et IRM :	60
Figure 25 : Glioblastome temporal droit	60
Figure 26 : coupes axiales IRM (images de gauche), TEP à la ¹⁸ F-FET (images du milieu) et fusion IRM-TEP (images de droite), à la recherche d'une récurrence gliale (83)	62
Figure 27 : Coupes axiales IRM (images de gauche), ¹⁸ F-FDG TEP (images du milieu) et ¹⁸ F-DOPA TEP dans l'évaluation de la récurrence gliale (83)	63
Figure 28 : Iconographie en coupes axiales des différents radiopharmaceutiques TEP dans différents types de gliomes (99)	64
Figure 29 : Astrocytome anaplasique frontal gauche	65
Figure 30: Illustration de la variabilité interindividuelle concernant la croissance volumique des gliomes de bas grade	67
Figure 31 : Avantage pronostique conféré par une codéletion 1p/19q sur la survie sans récurrence dans une population de gliomes de bas grade (108)	68
Figure 32 : Survie sans progression des groupes avec et sans codéletion 1p/19q suivant le traitement (radiothérapie ou radio-chimiothérapie)	69
Figure 33 : Cinétique de croissance tumorale et survie (Pallud et al, Ann Neurol 2006)	71
Figure 34 : Schéma moléculaire de la ¹⁸ F-Fluoro-éthyltyrosine	72
Figure 35 : Diagramme de flux de l'étude	85
Figure 36 : Courbes ROC pour les indicateurs quantitatifs de la TEP TDM à la ¹⁸ F-FET (diagnostic de gliome de haut grade pour une valeur quantitative plus élevée)	88
Figure 37 : Illustration en coupes axiales d'un gangliogliome anaplasique (patient 29) considéré positif à la TEP ¹⁸ F-FET par les 2 observateurs	89
Figure 38 : Illustrations en coupes axiales d'un oligodendrogliome grade II (patient 24) considéré négatif à la TEP ¹⁸ F-FET par les 2 observateurs	90
Figure 39 : Illustration d'une mesure du volume 3D IRM Flair (en rouge) d'un oligodendrogliome grade II (patient 24)	91
Figure 40 : Courbe ROC volume tumoral IRM pour le diagnostic de gliome de haut grade	91

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Classification en grade des principales tumeurs gliales.....</i>	<i>24</i>
<i>Tableau 2: Critères histologiques des différents types de gliomes</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 3 : Incidence de l'épilepsie en fonction du type histologique</i>	<i>35</i>
<i>Tableau 4: Principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 7 : Résumé des caractéristiques IRM des gliomes de haut et bas grade.....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 6 : Classification clinico-radiologique de Macdonald</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 7 : Critères RANO</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 8: Caractéristiques de la population à l'inclusion.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 9 : Mode de prise en charge en fonction du grade tumoral.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 10 : Performances diagnostiques des indicateurs issus de la TEP pour le diagnostic de gliome de bas grade versus gliome de haut grade.....</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 11 : Performances diagnostiques des indicateurs issus de l'IRM pour le diagnostic de gliome de haut grade versus gliome de bas grade</i>	<i>92</i>
<i>Tableau 12 : Détails des événements, récurrences et décès.....</i>	<i>93</i>
<i>Tableau 13 : Reproductibilité inter-observateur du diagnostic visuel TEP à la ¹⁸F-FET</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 14 : Reproductibilité intra-observateurs du diagnostic visuel TEP à la ¹⁸F-FET.....</i>	<i>97</i>

LISTE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : Classification OMS de 2007 des tumeurs cérébrales (2).....</i>	<i>110</i>
<i>Annexe 2 : Classification en grade des tumeurs cérébrales (2).....</i>	<i>111</i>
<i>Annexe 3 : Classification OMS simplifiée histologique et en grade (Louis et al 2007)</i>	<i>111</i>
<i>Annexe 4 : Incidence des gliomes.....</i>	<i>112</i>
<i>Annexe 5 : Incidence des gliomes par région normalisée par l'âge (incidence exprimée pour 100 000habitants/an) (9)</i>	<i>112</i>
<i>Annexe 6: Incidence des tumeurs gliales dans le monde (pour 100 000 habitants/an), à gauche et incidence européenne des tumeurs gliales (pour 100 000 habitants/an), à droite (11).....</i>	<i>113</i>
<i>Annexe 7 : Evolution de l'incidence des gliomes de l'adulte par groupe d'âge (pour 100 000 habitants/an) (1).....</i>	<i>114</i>
<i>Annexe 8 : Schéma des voies FGF(134).....</i>	<i>114</i>
<i>Annexe 9 : Schéma des voies VEGF(135).....</i>	<i>115</i>
<i>Annexe 10 : Algorithme de prise en charge des gliomes de grade II</i>	<i>115</i>
<i>Annexe 11 : Recommandations du réseau national POLA pour la prise en charge des tumeurs oligodendrogiales anaplasiques</i>	<i>116</i>
<i>Annexe 12 : Recommandations du réseau national POLA pour la prise en charge des astrocytomes anaplasiques.....</i>	<i>116</i>
<i>Annexe 13 : Algorithme de prise en charge thérapeutique des glioblastomes des patients de moins de 70ans</i>	<i>117</i>
<i>Annexe 14 : Algorithme de prise en charge thérapeutique des glioblastomes de la personne âgée.....</i>	<i>117</i>
<i>Annexe 15 : Document à compléter par l'anatomo-pathologiste en cas de suspicion de gliome de l'adulte.....</i>	<i>118</i>
<i>Annexe 16 : Indice de performance de Karnofsky.....</i>	<i>119</i>
<i>Annexe 17 : Indice de performance ECOG.....</i>	<i>119</i>
<i>Annexe 18 : Formulaire de consentement du patient.....</i>	<i>120</i>
<i>Annexe 19 : Détail des valeurs de sensibilité, spécificité, pourcentage de patients bien classés, rapports de vraisemblance positive et négative, pour chaque seuil « cut-off » possible de Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral</i>	<i>121</i>
<i>Annexe 20 : Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de la TEP, dans la population globale</i>	<i>122</i>
<i>Annexe 21 : Courbes de survie en fonction des indicateurs issus de la TEP, pour l'ensemble de la population.....</i>	<i>123</i>
<i>Annexe 22: Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de haut grade.....</i>	<i>124</i>
<i>Annexe 23 : Courbes de survie en fonction des principaux indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de haut grade</i>	<i>125</i>
<i>Annexe 24 : Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs anatomo-pathologiques, dans la population globale</i>	<i>126</i>
<i>Annexe 25 : Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs anatomo-pathologiques, pour les gliomes de haut grade.....</i>	<i>126</i>
<i>Annexe 26: Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de l'IRM, dans la population globale</i>	<i>127</i>
<i>Annexe 27: Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de l'IRM, pour les gliomes de haut grade.....</i>	<i>127</i>
<i>Annexe 28 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de la TEP, dans la population globale</i>	<i>128</i>
<i>Annexe 29 : Courbes de survie avant récurrence en fonction des indicateurs issus de la TEP, dans la population globale</i>	<i>129</i>
<i>Annexe 30 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de bas grade.....</i>	<i>130</i>
<i>Annexe 31 : Courbes de survie avant récurrence en fonction des indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de bas grade.....</i>	<i>131</i>
<i>Annexe 32 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs anatomo-pathologiques, dans la population globale</i>	<i>132</i>
<i>Annexe 33 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs anatomo-pathologiques, pour les gliomes de bas grade</i>	<i>132</i>
<i>Annexe 34 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de l'IRM, dans la population globale</i>	<i>133</i>
<i>Annexe 35: Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de l'IRM, pour les gliomes de bas grade.....</i>	<i>133</i>
<i>Annexe 36 : Indicateurs de reproductibilité inter-observateurs des figures de Bland et Altman</i>	<i>134</i>
<i>Annexe 37: Indicateurs de reproductibilité intra-observateurs des figures de Bland et Altman.....</i>	<i>134</i>
<i>Annexe 38 : Figures de Bland et Altman évaluant la reproductibilité inter-observateur (colonne de gauche) et intra-observateur (colonne de droite) du SUVmax tumoral.....</i>	<i>136</i>

PREMIERE PARTIE :
INTRODUCTION

PREAMBULE

De nombreuses pathologies touchent le système nerveux central. La prise en charge de ces pathologies cérébrales est complexe du fait des difficultés diagnostiques évidentes, des séquelles potentielles de tout acte invasif, des éventuelles séquelles irréversibles liées aux traitements. Une prise en charge de qualité passe donc par l'intervention de professionnels spécialistes de la pathologie cérébrale.

Nous allons plus précisément nous intéresser à la pathologie cancéreuse cérébrale, en prenant pour objet d'étude, les gliomes hémisphériques de l'adulte. Cette pathologie est rare, bien que non exceptionnelle. Elle représente néanmoins une part importante des consultations de neuro-oncologie.

La littérature sur les gliomes de l'adulte est abondante et s'intéresse le plus souvent au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique. Nous ferons donc dans une première partie, le point sur les données actuellement disponibles dans la littérature internationale.

La bonne compréhension de cette pathologie nécessite de brefs rappels histologiques et l'analyse des données épidémiologiques.

Nous verrons ensuite, de manière non exhaustive, les modalités de prise en charge des gliomes (diagnostic, thérapies et surveillance) et nous verrons les implications thérapeutiques d'une bonne caractérisation initiale de la tumeur.

Nous envisagerons les difficultés rencontrées dans le domaine de l'imagerie et les perspectives envisageables quant à l'évaluation diagnostique et pronostique initiale, des gliomes de l'adulte.

Dans une deuxième partie, nous décrirons le travail de recherche effectué. Ce travail a pour objectif d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique de la TEP TDM à la ¹⁸F-Fluoro-ethyl-L-tyrosine, dans les gliomes hémisphériques de l'adulte classés bas grade à l'IRM dans un parcours de soin classique.

I - PHYSIOPATHOLOGIE DES GLIOMES

Les tumeurs cérébrales correspondent à la prolifération incontrôlée de certaines cellules. Elles peuvent être primitives ou secondaires. Les tumeurs primitives se développent à partir des cellules présentes dans les structures cérébrales (astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes, etc...). Les tumeurs secondaires ou métastases ont pour origine un organe autre que le cerveau, par exemple les métastases intracérébrales de mélanome ou de carcinome bronchique. Ces deux classes présentent des particularités cliniques, des particularités pronostiques, des localisations et des traitements très différents (1).

Les tumeurs cérébrales sont classées au deuxième rang des cancers de l'enfant. Chez l'adulte, elles sont plus rares (1).

Nous nous intéresserons dans ce travail, uniquement aux tumeurs primitives de l'adulte atteignant la substance blanche cérébrale. Les gliomes représentent un groupe de lésions hétérogènes, avec une classification complexe. Cette classification permet toutefois l'harmonisation des pratiques et l'évaluation pronostique. Les données épidémiologiques actuelles permettent le recensement du phénomène tumoral mais également la détermination de profils à risque et des différents facteurs de risque.

1. Bases de physiologie cérébrale :

Le tissu nerveux se compose de cellules nerveuses et de cellules gliales (cellules de soutien et d'enveloppe).

La cellule nerveuse ou neurone est l'unité fonctionnelle du système nerveux. Le neurone mature a perdu sa capacité cellulaire de division et il n'y a pas de renouvellement des neurones, d'où la complexité de la prise en charge des pathologies cérébrales.

Le tissu de soutien du système nerveux central est la neuroglie (du grec *glia γλοιός* qui signifie *colle*), d'origine ectodermique. On peut distinguer, en son sein, trois types de cellules : les astrocytes, les oligodendrocytes et les microgliocytes. Ces trois types cellulaires sont illustrés dans la figure 1.

- Les astrocytes sont volumineux et possèdent des prolongements quittant la cellule dans toutes les directions, en prenant la forme d'une étoile. Les astrocytes protoplasmiques comportent peu de prolongements et se situent plutôt dans la substance grise, les astrocytes fibreux comportent de nombreux prolongements effilés et prédominent dans la substance blanche. Ce sont des producteurs de fibres et ils contiennent dans leur corps cellulaire des fibres gliales. Ils sont très stables et sont souvent considérés comme les éléments échafaudant la grille tridimensionnelle gliale. Les astrocytes envoient également des prolongements vers les vaisseaux sanguins dans le but de réaliser des échanges nutritifs avec les cellules nerveuses.

- Les oligodendrocytes sont plus petits que les astrocytes et présentent peu de ramifications. Au niveau de la substance grise, ils accompagnent les neurones, on parle donc de cellules satellites. Au niveau de la substance blanche, ils se disposent en rangées entre les fibres nerveuses et produisent la gaine de myéline qui protège les axones (Figure 2).

- Les microgliocytes comportent un noyau cellulaire en forme de bâtonnet et de courts prolongements fortement ramifiés. Ils sont capables de se déplacer dans les tissus nerveux, par opposition aux astrocytes. Lors d'une destruction de tissu, ils phagocytent les débris, afin d'initier la cicatrisation cérébrale.

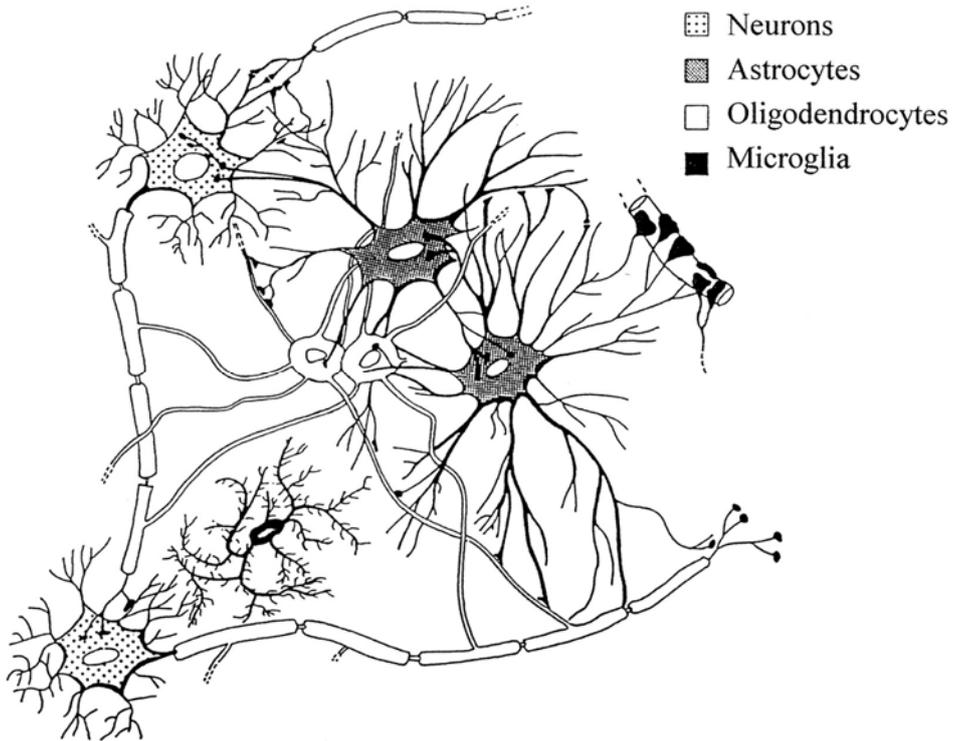


Figure 1: Astrocyte, oligodendrocyte, microglia et neurone
(*Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system, Physiol Rev, 2001*)

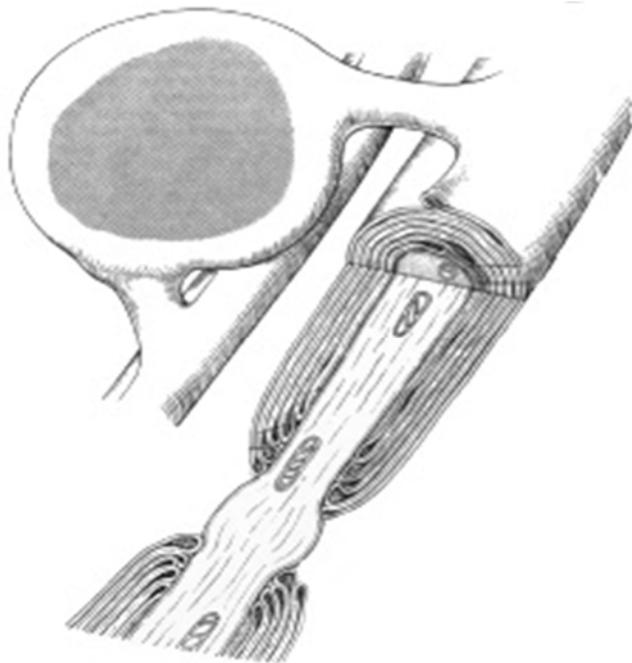


Figure 2 : Oligodendrocyte et gaine de myéline
(*Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system, Physiol Rev, 2001*)

2. Classifications anatomo-pathologiques par l’OMS :

La classification OMS de 2007 (Annexes 1 et 3) est basée sur le consensus d'un groupe international de travail d'anatomo-pathologistes et de généticiens, ainsi que la contribution de plus de 70 experts internationaux. Elle est utilisée pour la définition des tumeurs cérébrales dans le monde entier (2). Néanmoins, cette classification évolue au cours du temps et une révision prochaine est attendue afin de mieux prendre en compte certaines données, comme l'immunohistochimie.

a) Principaux marqueurs moléculaires des gliomes :

La seule analyse morphologique des gliomes n'est pas pleinement satisfaisante. Les marqueurs moléculaires sont, de plus en plus, pris en compte dans l'analyse des tumeurs, en complément de l'analyse morphologique, comme en témoigne l'importance de la perte d'une partie des chromosomes 1 et 19 dans le diagnostic des oligodendrogliomes.

Il existe de nombreux marqueurs moléculaires, nous décrivons les plus utilisés :

- La codélétion du bras court du chromosome 1 (1p) et du bras long du chromosome 19 (19q) a été identifiée comme le résultat d'une translocation 1;19. On suppose que sa conséquence est une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Les conséquences fonctionnelles et cliniques de cette anomalie font actuellement l'objet d'investigations. La codélétion 1p/19q est caractéristique d'un sous-groupe d'oligodendrogliomes à évolution clinique lente, de meilleur pronostic et répondant bien à la chimiothérapie et à la radiothérapie externe. L'origine de ces paramètres évolutifs plus favorables reste incertaine et n'a probablement aucun rapport avec cette translocation proprement dite. La forte corrélation entre la codélétion de 1p/19q et les mutations des gènes IDH, mérite d'être relevée.

- Les mutations des gènes de l'isocitrate-déshydrogénase (IDH) 1 et 2 sont caractéristiques des gliomes de grade I et II. Ces mutations provoquent une nouvelle fonction enzymatique, induisant de fortes concentrations cellulaires d'un métabolite normalement absent. Cet «onco-métabolite» inhibe des enzymes impliqués dans la régulation épigénétique, ce qui donne naissance à un «CpG-island methylator phenotype» (CIMP). Ces modifications épigénétiques sont considérées comme déterminantes dans le processus tumoral.

Les mutations IDH1/2 et le CIMP sont souvent retrouvés dans les gliomes malins secondaires, c'est à dire les glioblastomes et astrocytomes anaplasiques se développant à partir de gliomes de bas grade.

La mutation IDH1 est la plus fréquente (>90%).

Les gliomes de haut grade mutés IDH1 ou IDH2 ont un meilleur pronostic.

- La méthylation du promoteur O6-méthyl-guanine-ADN-méthyl-transférase (MGMT). MGMT est une protéine de réparation de l'ADN d'expression ubiquitaire, qui retire des groupes alkyles de la position O6 de la guanine.

Dans 40–45% des glioblastomes, le gène codant pour MGMT est épigénétiquement modifié par une méthylation de sa région régulatrice («région promotrice») et donc

mis au repos. Une méthylation du gène de la MGMT est fortement associée à la réponse à une chimiothérapie alkylante et à un allongement de la survie.

- L'anticorps MIB-1 dirigé contre la protéine Ki67, marque l'activité proliférative.
- Le marquage de la protéine GFAP permet l'identification des cellules astrocytaires.
- Le marquage de la protéine CD34 met en évidence la prolifération vasculaire.

Les techniques de biologie moléculaire et de génétique enrichissent l'histologie classique, grâce à la connaissance de plus en plus précise des mécanismes tumoraux et des différentes altérations génétiques/épigénétiques entrant en jeu dans les gliomes (PDGF, PTEN, VEGF, EGF, etc. comme nous le verrons par la suite).

Cette aide au diagnostic est également une aide dans la prise en charge thérapeutique et l'évaluation pronostique, nous le verrons plus loin.

b) Classification en grade :

La classification OMS des tumeurs du système nerveux comprend une échelle de malignité : le grade histologique (3). Le grade est un des outils prédictifs du comportement d'une néoplasie.

Grade I :

Ce grade tumoral correspond à des tumeurs bénignes à croissance lente et normalement bien circonscrites, bien qu'elles puissent parfois envahir de grandes régions du cerveau. Le faible potentiel prolifératif laisse envisager la possibilité de guérison après résection chirurgicale.

Grade II :

Le grade II correspond à des tumeurs à croissance lente, mais contrairement aux tumeurs de grade I, leurs limites sont imprécises. Les entités tumorales appartenant à ce groupe sont moins nombreuses que celles du grade I. Ce caractère généralement infiltratif explique les récives fréquentes après résection chirurgicale. Ces tumeurs ont également tendance à progresser vers des hauts grades de malignité.

Grade III :

Le grade III correspond à des tumeurs anaplasiques, présentant des critères histologiques de malignité. Dans les tumeurs de bas grade (I et II), des foyers de cellules anaplasiques (cellules ayant perdu une partie de leurs caractères) se développent activement. Leur évolution est plus rapide que celle des tumeurs de bas grade.

Grade IV :

Le grade IV est proposé lorsque des critères clairement malins sont présents et prédominant lors de l'analyse anatomo-pathologique. Ces tumeurs peuvent contenir divers types cellulaires, qui se multiplient rapidement et ont une tendance nécrosante spontanée. Elles ne sont pas bien définies et possèdent un caractère infiltrant. Elles ne répondent que très modestement aux propositions thérapeutiques. L'exemple le plus fréquent et le plus connu est celui du glioblastome.

Le tableau 1 classe les principales tumeurs gliales en fonction de leur grade. L'annexe 2 donne plus exhaustivement la correspondance entre tumeurs cérébrales et grade histologique.

Il convient de souligner que l'astrocytome pilocytique possède un comportement non malin (4).

Il est communément admis la segmentation des grades en deux groupes, possédant des profils évolutifs différents : gliomes de haut grade et gliomes de bas grade. Les gliomes de bas grade regroupent les grades I et II, les gliomes de haut grade regroupent les grades III et IV.

Cette distinction n'élimine néanmoins pas, la possibilité de passage d'une lésion du groupe bas grade vers le groupe haut grade, on parle de transformation agressive.

Type cellulaire	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Astrocytome	Astrocytome pilocytique	Astrocytome de bas grade	Astrocytome anaplasique	Glioblastome
Oligodendrogliome		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	
Oligoastrocytome ou gliome mixte		Oligoastrocytome de bas grade	Oligoastrocytome anaplasique	

Tableau 1 : Classification en grade des principales tumeurs gliales

c) Classification histologique :

La classification OMS distingue également trois types histologiques de gliomes : les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes.

- Les astrocytomes sont divisés en 4 grades : astrocytomes pilocytiques (grade I), astrocytomes diffus (grade II), astrocytomes anaplasiques (grade III) et glioblastomes multiformes (grade IV) ;
- Les oligodendrogliomes sont classés en grade II et grade III (ou anaplasiques) ;
- Les gliomes mixtes ou oligoastrocytomes, sont également classés en grade II et grade III (ou anaplasiques).

L'astrocytome pilocytique de grade I, comme nous l'avons évoqué plus haut, doit être considéré à part (Figure 3). Il survient électivement chez l'enfant et l'adulte jeune, volontiers sur la ligne médiane, les voies optiques, l'hypothalamus (associé alors dans 25 à 50 % des cas à une neurofibromatose de type 1, appelée NF1) et le cervelet. Souvent kystique, bien limité, il prend le contraste à l'injection de gadolinium (Figure 4). Il dégénère exceptionnellement et l'évolution est le plus souvent indolente.

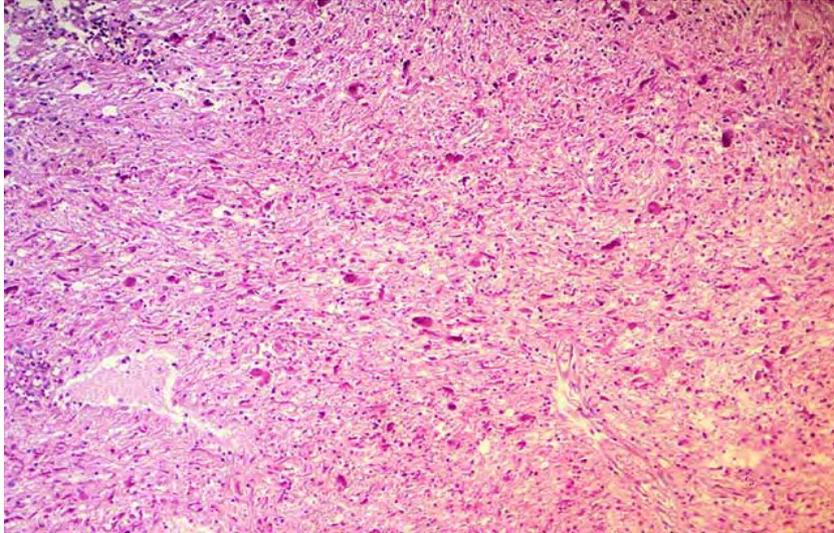


Figure 3 : L'astrocytome pilocytaire de grade I = tissu présentant une faible cellularité, avec des fibrilles gliales abondantes et de nombreuses fibres de Rosenthal.
(D'après ANABILE laboratoire d'anatomie pathologique)

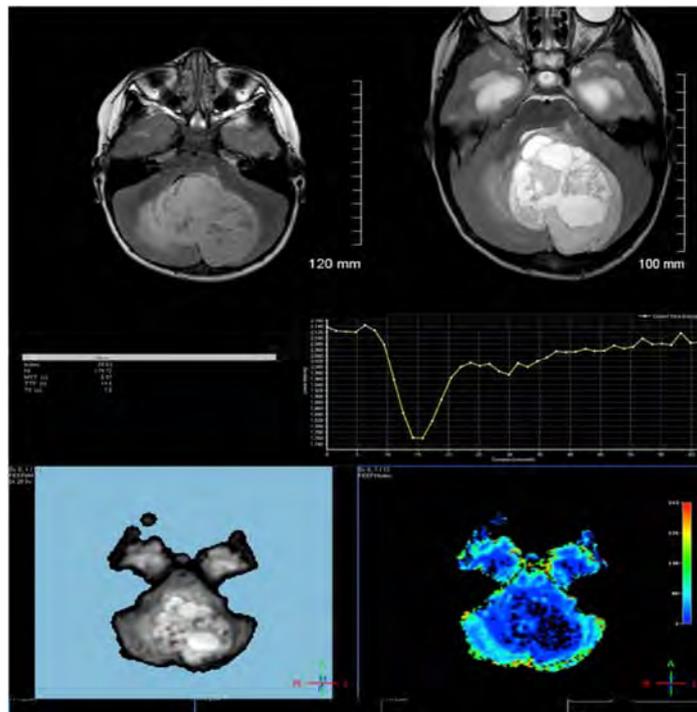


Figure 4: Astrocytome pilocytaire chez un enfant pris en charge au CHU de Toulouse
De gauche à droite et de haut en bas : séquence IRM T1, séquence IRM T2, séquence IRM de perfusion.

- L'astrocytome (par opposition à l'astrocytome pilocytaire de grade I) est composé de cellules néoplasiques bien différenciées, d'aspect fibrillaire ou gémissocytique, réalisant une structure lâche, souvent micro-kystique (Figure 5).

Les astrocytomes présentent fréquemment une mutation du gène p53, retrouvée dans 50% des cas et jusqu'à 80% pour les astrocytomes gémissocytiques. Par ailleurs, la mutation germinale du gène p53 prédispose à la survenue de gliomes astrocytaires,

dans le cadre du syndrome de Li-Fraumeni (5). La mutation du gène IDH1 est rapportée chez 75% des astrocytomes. La co-délétion 1p/19q est rare (6).

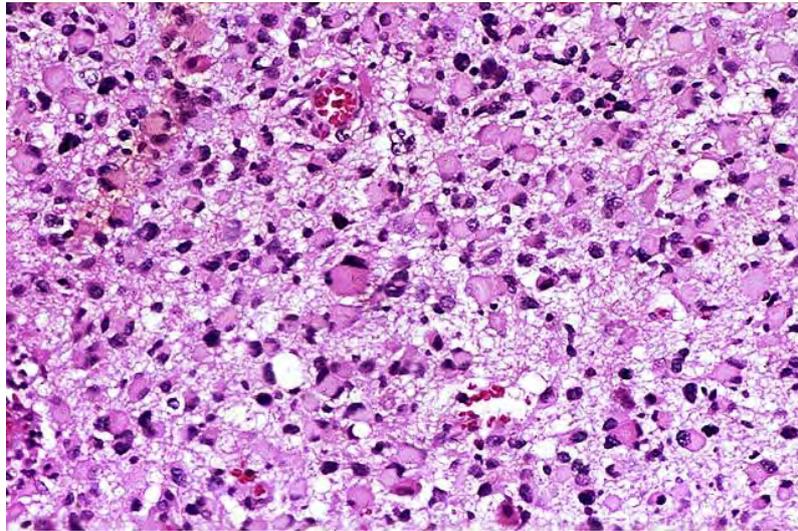


Figure 5 : Astrocytome gémistocytique = cellularité tumorale élevée, avec des cellules tumorales de type gémistocytes atypiques.

(D'après ANABIBLE laboratoire d'anatomie pathologique)

- L'oligodendrogliome, souvent de localisation frontale, est caractérisé histologiquement, par la présence de cellules rondes entourées d'un halo péri-nucléaire (aspect en «nid d'abeille» ou en «œuf sur le plat») (Figure 6). Les vaisseaux sont volontiers rectilignes (en «bréchet de poulet»).

L'altération génétique la plus fréquente des oligodendrogliomes est la perte chromosomique conjointe 1p et 19q, par translocation, dans 80% des cas (7) (8). Elle est associée à un pronostic favorable. Les mutations somatiques IDH1 sont présentes dans 80% des oligodendrogliomes (6). La mutation de p53 est rencontrée dans seulement 5% des cas.

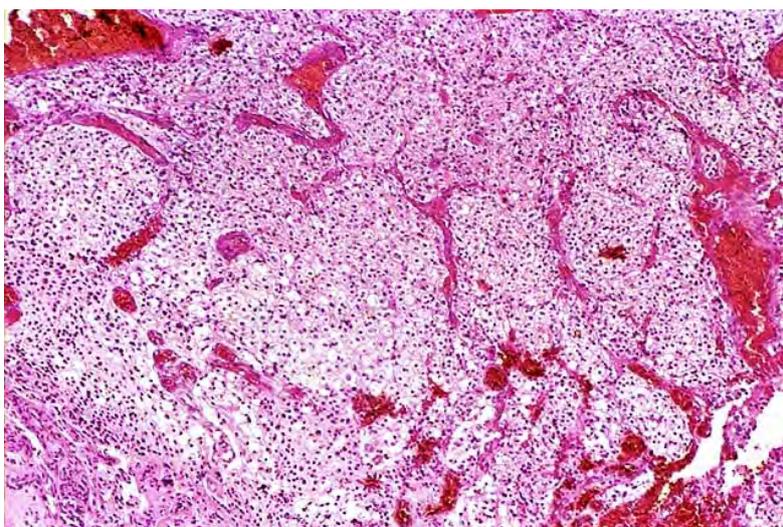


Figure 6 : Oligodendrogliome de grade II = population cellulaire monomorphe avec halo péri nucléaire clair et vascularisation capillaire riche.

(D'après ANABIBLE laboratoire d'anatomie pathologique)

- L'oligoastrocytome ou gliome mixte, est constitué histologiquement des deux composantes, astrocytaire et oligodendrogliale. Les études suggèrent que les deux contingents oligodendrogliaux et astrocytaires dérivent d'un même clone tumoral et possèdent le même profil génétique, soit de type oligodendroglial (perte des chromosomes 1p et 19q), soit de type astrocytaire (mutation de p53).

Le passage à l'anaplasie s'accompagne d'anomalies génétiques, traduisant notamment l'inactivation du contrôle du cycle cellulaire. Ce qui provoque des anomalies cellulaires et histologiques, propres aux cellules malignes : différenciation cellulaire altérée, densité cellulaire augmentée, atypies cytonucléaires marquées, activité mitotique présente, prolifération capillaire, nécrose.

Ces anomalies ne sont pas toutes présentes ; la combinaison des différentes anomalies et leur quantité sont caractéristiques de la forme maligne d'un type histologique glial.

Les critères d'anaplasie sont rapportés dans le tableau 2.

Le glioblastome (astrocytome de grade IV) constitue la tumeur gliale la plus maligne avec des caractéristiques anatomo-pathologiques spécifiques. Ses deux caractéristiques histologiques majeures sont la présence de plages de nécrose entourées de cellules proliférantes, réalisant un aspect en pseudo-palissades et d'une prolifération endothélio-capillaire importante (Figure 7).

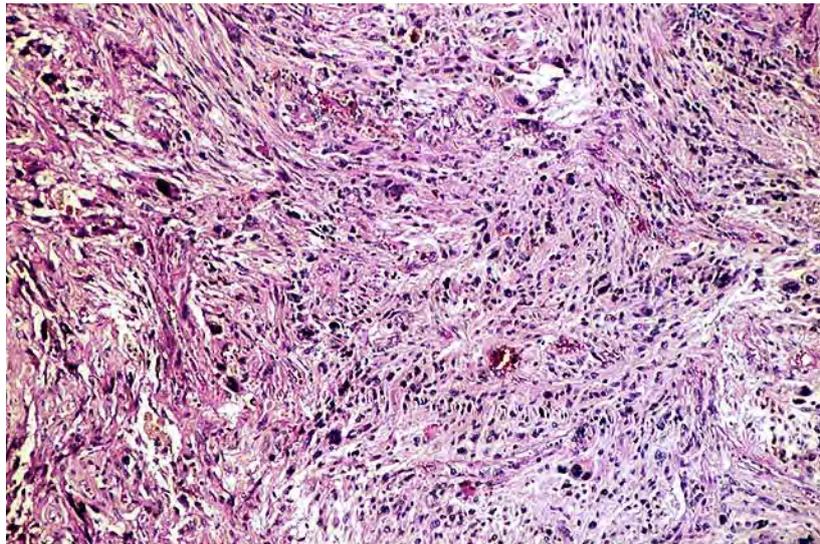


Figure 7 : Glioblastome multiforme avec cellules tumorales de forme et de taille irrégulières, grand nombre de noyaux monstrueux hyperchromatiques.

(D'après ANABIBLE laboratoire d'anatomie pathologique)

Nous relèverons dès à présent la difficulté à déterminer la classe histologique d'une lésion tumorale. Ainsi certaines études cliniques relèvent une variabilité inter-neuropathologistes, allant jusqu'à 50% (1). En effet, l'origine cellulaire de ces tumeurs demeure encore hypothétique et l'on ne dispose actuellement que de peu de marqueurs fiables de lignage. Le diagnostic histologique repose principalement sur les similitudes des cellules tumorales avec les astrocytes ou les oligodendrocytes normaux.

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies cytonucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération capillaire
A de grade II	élevée	modérée	occasionnelles	≤1	absente	absente
A de grade III	anaplasie focale ou dispersée	augmentée de façon diffuse ou focale	présentes	présente	absente	absente
O de grade II	élevée	modérée	possibles	occasionnelle	absente	absente
O de grade III	anaplasie focale ou dispersée	augmentée	possibles	possiblement forte	possible	possible
OA de grade II	élevée	faible ou modérée	?	absente ou faible	absente	absente
OA de grade III	?	augmentée	possibles	possiblement forte	possible	possible
Glioblastome	faible	modérée	marquées	marquée	présente	présente

*Tableau 2: Critères histologiques des différents types de gliomes
Astrocytome (A), Oligodendrogliome (O), Oligoastrocytome (OA)*

3. Epidémiologie, pronostic des gliomes et histoire naturelle de la maladie :

En Europe, l'incidence des cancers primitifs du système nerveux central varie de 4,5 à 11,2/100 000 hommes et de 1,6 à 8,5/100 000 femmes (9) (10). Les deux cancers les plus fréquents du système nerveux central sont le gliome et la métastase cérébrale. Ils apparaissent le plus fréquemment à l'âge adulte et en particulier chez la personne âgée. En Europe, le pic d'incidence est de 18,5/100 000 chez les personnes âgées de plus de 65 ans (9).

L'épidémiologie est un outil important dans l'évaluation de la santé des populations et dans la détermination des facteurs de risque. L'information épidémiologique est donc une donnée importante lorsque l'on prend en charge une tumeur cérébrale.

a) Incidence européenne :

- Incidence et type histologique :

Parmi les cancers du système nerveux central, les tumeurs astrocytaires sont les tumeurs les plus courantes, avec une incidence globale de 4,8/100 000 habitants/an (1,4 pour les gliomes de bas grade et 3,4 pour les gliomes de haut grade).

Suivent les tumeurs oligodendrogiales avec une incidence globale de 0,4/100 000 habitants/an (0,3 pour les gliomes de bas grade et 0,1 pour les gliomes de haut grade).

- Incidence et genre :

Les tumeurs gliales sont légèrement plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes. Le ratio homme-femme varie entre 1,4 pour les tumeurs astrocytaires et 1,3

pour les tumeurs oligodendrogiales (Annexe 4).

- Incidence et âge :

L'incidence des tumeurs astrocytaires est maximale dans le groupe des 60 ans et plus. L'incidence des tumeurs oligodendrogiales est maximale dans le groupe 40 à 59 ans (11) (Annexe 4).

- Incidence et géographie :

Les pays de l'Europe du Nord et de l'Est sont plus touchés que la France et le Royaume-Uni. Ces deux derniers pays possèdent les incidences européennes les plus faibles (11) (12) (Annexes 5 et 6).

- Incidence dans le temps :

L'annexe 7 présente l'évolution de l'incidence des gliomes, au cours du temps (1995 à 2002) et suivant les classes d'âge. La tendance générale est constante. Ceci est vrai pour tous les groupes d'âge analysés, à l'exception des plus de 60 ans, pour qui l'incidence progresse légèrement (9) (Annexe 7).

b) Pronostic européen :

- Pronostic et type histologique :

La médiane de survie est bien plus favorable pour les gliomes de bas grade. Elle est estimée de 7 à 8 ans pour les grades II.

Le taux de survie à 5 ans est intermédiaire pour les tumeurs oligodendrogiales, mesuré à 55% (65% pour les bas grades et 30% pour les hauts grades).

Le taux de survie à 5 ans est faible pour les tumeurs astrocytaires, évalué à 15% (43% pour les gliomes de bas grade et 4,9% pour les gliomes de haut grade) (1).

La médiane de survie des patients atteints de glioblastomes est seulement de 17 à 24 mois, celle des tumeurs anaplasiques de grade III est de 2 à 3 ans (13).

Ces chiffres permettent de comprendre que la prise en charge médicale est radicalement différente, lorsque l'on est en présence d'un gliome de haut ou bas grade. Elle est influencée par l'âge du patient et d'autres facteurs pronostiques que nous étudierons plus tard.

- Pronostic et genre :

Pour les tumeurs gliales, la survie à 5 ans est légèrement plus élevée chez les femmes (20,7%) que chez les hommes (18,7%) (1).

- Pronostic et âge :

La survie globale à 5 ans pour les jeunes adultes (52,8% pour les 20-39 ans).

Elle diminue progressivement pour les adultes (19,1% de 40 à 59 ans) et surtout pour les sujets plus âgés (4,4% pour les plus de 60 ans) (3).

La survie à 2 ans en fonction de l'âge au diagnostic est donnée dans la figure 8 (11).

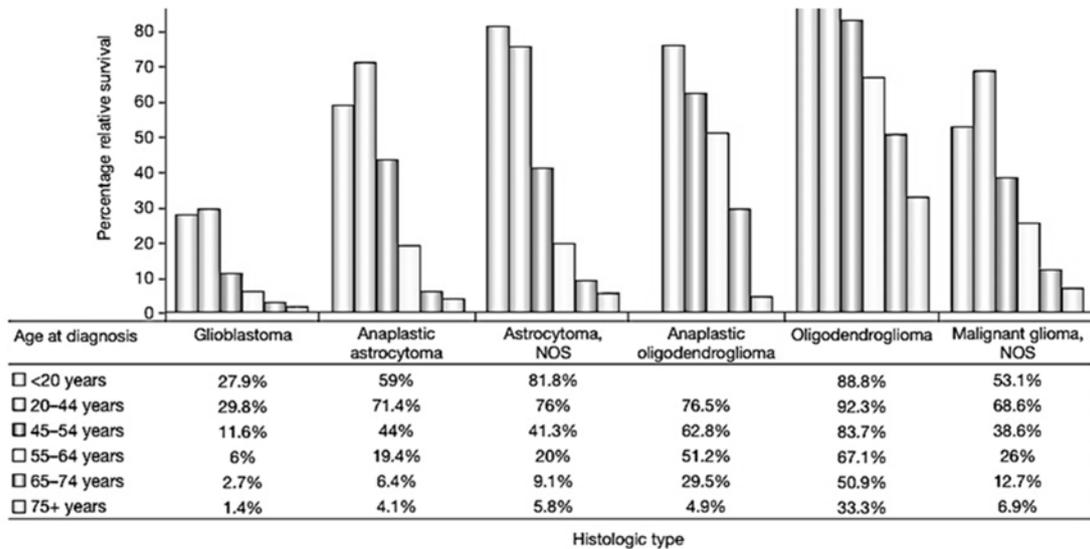


Figure 8 : Survie à deux ans en fonction de l'âge de diagnostic et le type histologique (11)

c) Epidémiologie des gliomes dans le monde :

Une étude épidémiologique américaine sur la pathologie cancéreuse gliale retrouve globalement les mêmes données, avec environ 12 760 décès par an liés à des tumeurs cérébrales primitives (11) (14).

Les caucasiens sont plus souvent touchés que les personnes d'origine africaine ou asiatique (15) (16).

La survie globale à 5 ans dans l'union européenne est de 19,6%. Les taux les plus élevés sont retrouvés en Europe du Nord (22,8%) et en Europe centrale (22,6%). Des taux intermédiaires sont retrouvés en Europe du Sud (19,2%). Les taux de survie à 5ans les plus faibles sont en Europe de l'Est (17,2%), au Royaume-Uni et en Irlande (16,6%).

4. Oncogène et histoire naturelle des tumeurs gliales :

a) Oncogène :

Dans la très grande majorité des cas, la cause des tumeurs cérébrales est inconnue. L'hypothèse est que des cellules normales, notamment des cellules souches progénitrices, subissent des modifications sur les gènes qui contrôlent le fonctionnement cellulaire et notamment la prolifération cellulaire. Il en résulterait une prolifération cellulaire non contrôlée. Le mécanisme exact à l'origine de ces altérations n'est pas encore complètement élucidé.

A de très rares exceptions près, les tumeurs cérébrales ne sont pas héréditaires. Il s'agit soit de l'activation d'oncogènes, soit de l'inactivation de gènes suppresseurs de

tumeurs. La croissance tumorale résulte en grande partie du déséquilibre entre ces deux mécanismes (Figure 9).

- Les oncogènes codent pour des effecteurs du cycle cellulaire : facteurs de croissance, récepteurs des facteurs de croissance ou toute autre molécule qui va transmettre au noyau de la cellule un signal mitotique.
- Les gènes suppresseurs de tumeur codent pour des molécules qui vont au contraire bloquer la transmission de ce signal mitotique. Leur inactivation nécessite l'atteinte des deux allèles (copies chromosomiques). L'action cellulaire est dite récessive.

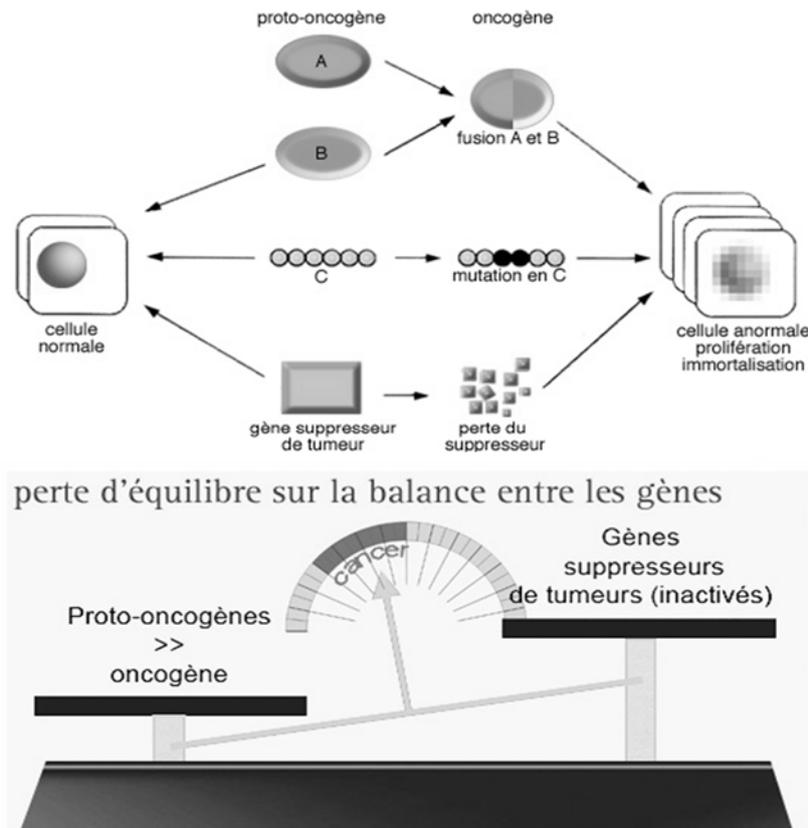


Figure 9 : Schéma des différentes altérations génétiques responsables de l'oncogenèse
(infoCancer.org)

Les scénari génétiques actuellement étudiés sont nombreux et nous ne pourrons évoquer qu'une partie d'entre eux. Il a par exemple été démontré que les voies de signalisation des cellules souches sont impliquées dans l'oncogenèse des gliomes. Ces voies sont règlementées par des mécanismes génétiques et épigénétiques complexes. Le dérèglement des fonctions cellulaires essentielles entraîne la prolifération tumorale (transmission de signaux extracellulaires, transduction de signaux de prolifération, division cellulaire, etc.). Nous n'évoquerons que les plus fréquemment cités dans la bibliographie sur les gliomes.

- La fonction suppresseur de tumeur de p53 a été découverte lors de l'étude des cancers colorectaux (17), mais intervient dans un grand nombre de cancers y compris dans les gliomes de l'adulte (14).

- Le facteur de croissance TGF- β contrôle les processus cellulaires normaux dans la cellule cancéreuse ; il provoque l'auto-renouvellement des cellules souches et empêche leur différenciation (14).

- Les voies PTEN (12) et Wnt (18) conduisent à l'engagement de la cellule souche vers une lignée différenciée. En cas de mutation, elles favorisent par défaut d'inhibition et le développement tumoral.

- Les facteurs de croissance cellulaire et leurs récepteurs sont également les cibles de mutations qui favorisent l'initiation, la croissance, la progression et l'angiogenèse tumorale. Nous pouvons évoquer les plus importants : EGF (19), FGF (Annexe 8), VEGF (Annexe 9), VEGFR.

On connaît maintenant un bon nombre d'altérations génétiques impliquées dans le développement des tumeurs cérébrales. L'enchaînement de ces altérations génétiques est à l'origine de la progression tumorale ; certains gènes étant altérés de façon précoce, d'autres intervenant plus tardivement au cours de l'évolution tumorale.

De plus, les altérations génétiques diffèrent suivant le type histologique considéré, par exemple entre tumeurs astrocytaires et oligodendrogiales, comme nous avons commencé à le décrire précédemment.

La neuro-oncologie tient nécessairement de plus en plus compte des caractéristiques génétiques et épigénétiques des gliomes, afin de mieux comprendre le processus de tumorigénèse, évaluer le pronostic et élaborer des stratégies thérapeutiques ciblées.

b) Histoire naturelle de la maladie gliale :

La pathologie gliale est bien souvent une histoire longue, avec une évolution progressive de la tumeur selon deux mécanismes différents. Ces deux profils évolutifs peuvent se succéder ou se produire en parallèle :

- Les gliomes de bas grade progressent de proche en proche, en envahissant les structures cortico-sous-corticales. L'évolution volumétrique a été évaluée à environ 4mm/an par l'équipe de Mandonnet en 2003. On parle d'évolution infiltrante spontanée (20). Certains auteurs évoquaient la notion de latence évolutive avant progression. Il est dorénavant accepté la notion de continuum évolutif (Figure 10).

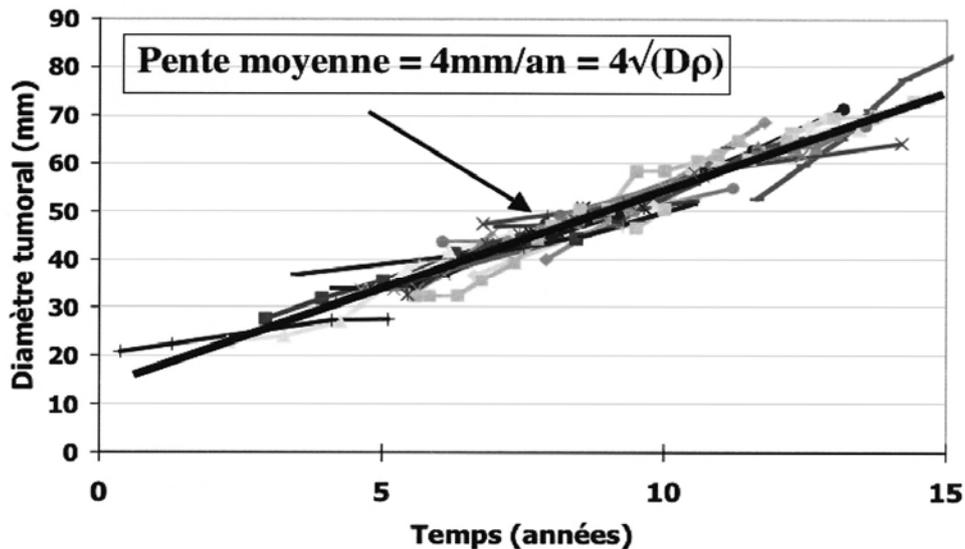


Figure 10 : Vitesse de croissance volumétrique des gliomes de grade II
(Mandonnet, Ann Neurol 2003)

- Le second mode d'évolution spontanée du gliome de bas grade est la transformation vers un grade histologique supérieur. Cette progression tumorale conduit progressivement à l'invalidité neurologique et finalement au décès du patient, dans la plus part des cas. On parle de « continuum tumoral » ou progression maligne, via des transformations anaplasiques focales. Cette transformation est évaluée à 50% dans les 4 à 5 ans après le premier symptôme.

Une particularité concernant l'origine et l'histoire naturelle est à préciser pour le glioblastome. De nombreuses études ouvrent des pistes sur son origine et son mode évolutif, mais le consensus semble admettre que le glioblastome peut survenir de novo (glioblastome primaire) ou résulter de l'évolution d'une tumeur de grade inférieur (glioblastome secondaire). Bien qu'il soit considéré par l'OMS comme une tumeur astrocytaire, la cellule d'origine du glioblastome demeure inconnue. En outre, certains glioblastomes présentent des plages d'aspect oligodendrogial et résultent de l'évolution ultime d'un oligodendrogliome. Les principales altérations génétiques sont la perte du chromosome 10q, l'amplification du gène codant pour le récepteur de l'EGF, l'inactivation de CDKN2A/P1 sur le chromosome 9p. Les mutations de p53 caractérisent les glioblastomes secondaires (21).

5. Facteurs prédisposants et facteurs de risque des gliomes :

a) Facteurs environnementaux :

- L'exposition thérapeutique aux rayons X :

Elle constitue le seul facteur non équivoque, associé à une augmentation du risque de tumeur cérébrale. Plusieurs études ont ainsi montré le risque accru de tumeurs cérébrales (y compris les gliomes), chez les enfants traités par irradiation prophylactique pour leucémie lymphoblastique aiguë (22). Les tumeurs cérébrales

peuvent se déclarer 7 à 9 ans après irradiation (23). Ce risque est plus élevé chez les enfants de moins de 5 ans. Même la radiothérapie à faible dose pour le traitement de la teigne peut entraîner le développement ultérieur de tumeurs cérébrales (24).

Par contre le risque de développer une tumeur cérébrale suite à une exposition à des rayons X à dose diagnostique reste incertain et très débattu. Aucune étude sérieuse n'a pu mettre en évidence un lien de causalité significatif (25).

- Le tabac est incriminé dans de nombreuses études (26), mais reste un facteur de risque particulièrement discuté.

- L'exposition à des champs électromagnétiques :

C'est un sujet de santé publique. Une faible association entre survenue de tumeurs cérébrales et exposition professionnelle aux champs magnétiques a été observée dans certaines études (27). Une étude basée sur la population de San Francisco n'a par contre révélé aucune association significative, entre gliomes de l'adulte et exposition aux champs électromagnétiques (28). Chez les enfants, un risque accru a été observé dans une étude, mais ces observations n'ont pas été confirmées (28).

Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour lier champs électromagnétiques et tumeurs cérébrales.

- Exposition professionnelle :

L'exposition professionnelle aurait visiblement un rôle, devant l'augmentation de l'incidence des gliomes chez les agriculteurs (29), les médecins (30), les manipulateurs de plastique, caoutchouc, formaldéhyde, chlorure de vinyle et plomb.

b) Syndromes génétiques et gliomes :

Les gliomes peuvent survenir chez les patients présentant des syndromes tumoraux héréditaires. Plusieurs syndromes familiaux sont associés à des tumeurs du système nerveux. Les plus connus sont le syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale de TP53), la neurofibromatose 1 (NF1), la neurofibromatose 2 (NF2) et le syndrome de Turcot (mutations germinales de APC et hMLH1 / hPSM2) (31).

II - PRISE EN CHARGE DES GLIOMES

1. Prise en charge diagnostique initiale :

La prise en charge initiale des tumeurs gliales est, le plus souvent, débutée en urgence ou semi-urgence devant l'apparition brutale de symptômes neurologiques. L'entrée dans la maladie peut également parfois se faire de façon fortuite, suite à un examen cérébral pour une autre affection.

La prise en charge diagnostique fait l'objet de recommandations claires. Elle nécessite des centres médicaux bien équipés. Un bilan initial de qualité est bien sûr le préalable à une prise en charge thérapeutique optimale.

a) **Présentation clinique :**

Deux types de symptômes cliniques sont fréquemment décrits dans l'histoire des gliomes de haut et bas grade. Ils peuvent survenir précocement et être à l'origine du diagnostic ; ou bien apparaître progressivement au cours de l'évolution de la tumeur faisant alors évoquer une progression.

Parmi les patients atteints de tumeurs cérébrales, l'incidence de l'épilepsie est de 30 à 50% ou plus en fonction du grade tumoral (32). Pour 30-50% des patients, la crise d'épilepsie est le mode d'entrée dans la maladie. Pour 10 à 30%, l'épilepsie va se développer plus tard dans la maladie (33). Les tumeurs à croissance lente, principalement de bas grade sont les plus épileptogènes (34). Pour exemple, 60 à 85% des astrocytomes et oligodendrogliomes de bas grade présentent une symptomatologie épileptique contre 30 à 50% pour les glioblastomes polymorphes (33).

Le tableau 3 indique la fréquence de l'épilepsie comme symptôme inaugural dans les tumeurs cérébrales.

L'origine précise de l'épileptogénèse durant le processus tumoral n'est pas claire. Cependant, plusieurs mécanismes ont été proposés et son origine est probablement multifactorielle. Les tumeurs à croissance lente pourraient isoler mécaniquement et/ou par mécanismes vasculaires certaines régions du cerveau provoquant ainsi une déafférentation induisant une épileptogénèse intrinsèque (35). Les tumeurs cérébrales rapidement progressives induisent l'épilepsie via des lésions tissulaires brutales telles que la nécrose ou le dépôt d'hémosidérine (36).

Type de lésion cérébrale	Fréquence (en pourcentage)
Tumeur embryonnaire neuro-épithéliale	100
Gangliogliome	80 - 90
Astrocytome de bas grade	75
Méningiome	29-60
Glioblastome	29 - 49
Métastase	20 - 35
Tumeur lepto-méningée	10 - 15
Lymphome cérébral	10

Tableau 3 : Incidence de l'épilepsie en fonction du type histologique

Le diagnostic de la tumeur peut aussi se faire devant un déficit neurologique qui est alors souvent causé par une lésion de haut grade. L'œdème vasogénique péri-tumoral aggrave souvent considérablement le déficit, par rupture de la barrière hémato-encéphalique au sein et au voisinage immédiat de la tumeur. Le mode d'apparition du déficit est généralement plus ou moins rapidement progressif, s'étendant « en tache d'huile ». Le type de déficit neurologique dépend de la localisation tumorale. Un résumé des différents déficits en fonction de leurs localisations est présenté dans la tableau 4 (34).

L'hypertension intracrânienne est liée à la croissance du processus expansif intracrânien ou consécutif à un blocage des voies d'écoulement du LCR responsable d'une hydrocéphalie. Elle est caractérisée par l'association de :

- céphalées typiquement matinales, siégeant le plus souvent du côté de la tumeur ;
- nausées et vomissements ;
- œdème papillaire au fond d'œil ;
- diplopie par atteinte du nerf abducens (VI) ;
- troubles cognitifs et de la vigilance pouvant évoluer vers un coma.

La progression tumorale peut entraîner, par la suite, un engagement cérébral (temporal ou amygdalien), des phénomènes hémorragiques et infectieux.

Localisation	Principaux signes cliniques	Remarques
Pariétale	- Hémihypoesthésie, hémiaistérogénosie, quadranopsie inférieure controlatérale - Aphasie, apraxie (hémisphère dominant)	Manifestations cliniques précoces
Temporale	- Aphasie, apraxie (hémisphère dominant) - Troubles mnésiques - Quadranopsie supérieure controlatérale	Dans les atteintes du lobe temporal droit, la tumeur est très longtemps silencieuse
Occipitale	- Syndrome d'HTIC isolé	Manifestations précoces
Chiasmatique/sellaire	- HLH controlatérale - Hémianopsie bitemporale avec évolution possible vers la cécité, - Déficits hormonaux par envahissement de la région hypothalamo-hypophysaire	Manifestations précoces
Noyaux gris centraux et capsule interne	- Déficit sensitivomoteur controlatéral - Hydrocéphalie - Hémiparésie proportionnelle (capsule interne)	
Intra ventriculaire	Hydrocéphalie	
Cérébelleuse	Syndrome cérébelleux statique (vermis) ou cinétique (hémisphères cérébelleux)	
Tronc cérébral	Atteinte des paires crâniennes (surtout VI et VII), nystagmus, hémi ou tétraparésie, hypoesthésie, troubles de déglutition, dysarthrie,	
Base du crâne	Paralysie des paires crâniennes	

Tableau 4: Principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale

b) Bilan d'imagerie :

- La tomodensitométrie cérébrale est réservée aux patients présentant une contre-indication à une imagerie par résonance magnétique et aux situations d'urgence (HTIC, crise épileptique). Dans cette dernière circonstance, le bilan devra être complété rapidement par une IRM.

- L'imagerie par résonance magnétique est le seul examen d'imagerie actuellement recommandé lors du bilan diagnostique initial de gliome. Il permet le diagnostic, l'orientation de la biopsie, la planification chirurgicale et la programmation de la radiothérapie. Nous verrons dans le prochain chapitre les caractéristiques des gliomes à l'IRM ainsi que les limites à cette modalité lors du bilan initial.

c) Bilan anatomopathologique et diagnostic moléculaire :

L'examen anatomo-pathologique est impératif, en oncologie. C'est le test « gold-standard » pour le diagnostic d'une tumeur, mais il permet également d'obtenir des informations histologiques, génétiques et moléculaires importantes. Ces informations complémentaires sont permises par le développement récent de la génétique médicale. Elles possèdent une valeur pronostique et prédictive et entrent donc en jeu dans la décision thérapeutique.

Lors du bilan initial du gliome, deux options sont disponibles afin d'obtenir une preuve anatomo-pathologique : la biopsie ou résection chirurgicale.

La biopsie permet de fournir un diagnostic histologique avec un risque minimal, mais n'offre pas un traitement direct, puisque la lésion cancéreuse reste en place.

La résection présente des avantages supplémentaires tels que l'augmentation de la survie et du délais avant récurrence (37), mais elle est associée à une morbi-mortalité plus importante.

Exérèse chirurgicale :

L'intérêt de l'exérèse chirurgicale pour les gliomes de bas grades est controversé.

Certaines études et méta-analyses apportent la preuve qu'une approche conservatrice est plus appropriée pour les gliomes de bas grade peu symptomatiques (38).

Néanmoins, il est important de considérer un biais de sélection fréquent dans les études en question. En effet, les patients sélectionnés pour une résection totale ont souvent d'autres facteurs pronostiques favorables, en particulier l'âge et l'état général. Inversement, les patients âgés et en mauvais état général, sont préférentiellement orientés vers une prise en charge conservatrice ou chirurgicale subtotale.

Une chirurgie d'exérèse améliore le contrôle des symptômes (comitialité, déficit), si la résection est totale (39).

Le débat est peu présent lors de la prise en charge des gliomes de haut grade. En effet, les études démontrent clairement un bénéfice lors d'une exérèse chirurgicale, en particulier si elle est totale. La chirurgie est donc la règle, lorsque la lésion est

accessible.

Option biopsique :

Les données IRM, en particulier les séquences injectées et la spectroscopie, sont utiles au guidage biopsique, afin de ne pas méconnaître des contingents de haut grade au sein de gliomes de bas grade. Les données IRM permettent également de localiser précisément les structures nobles à proximité de la tumeur et donc d'évaluer sa résecabilité de façon plus fine. Aucun bénéfice sur le suivi longitudinal n'a par contre été mis en évidence (40).

La figure 11 illustre une biopsie radioguidée (IRM et TEP à la ^{18}F -FET) dans le service de neurochirurgie du CHU de Toulouse.



Figure 11 : Captures d'écran d'une station de biopsie guidée, à la fois par l'imagerie IRM et par l'imagerie TEP ^{18}F -FET, réalisées en salle de neurochirurgie du CHU Toulouse avant chirurgie pour un gliome de grade II (logiciel Brainlab®)

2. Prise en charge thérapeutique initiale :

a) Traitement des gliomes de bas grade :

La stratégie thérapeutique des gliomes de grade II est encore controversée (41). Les questions portent sur la place de la chirurgie, les marges pour la radiothérapie externe et le type de chimiothérapie. L'annexe 10 schématise la prise en charge des gliomes de bas grade proposée par le référentiel Oncomip Midi-Pyrénées. Nous allons voir que la prise en charge de ce type de lésion tumorale s'articule autour de la chirurgie et la radiothérapie, suivie d'une surveillance rapprochée.

- Le traitement chirurgical :

De nombreuses études montrent que la résection chirurgicale et sa qualité influencent largement le pronostic des patients. Ainsi l'étude de Smith et coll. en 2008, prouve

une nette supériorité à la fois de la survie globale et de la survie sans récurrence, lors d'une résection totale par rapport à une résection subtotalaire (résidu tumoral <10cc) et d'une résection subtotalaire par rapport à une résection partielle (résidu tumoral >10cc). La résection totale améliore également le contrôle des symptômes. Par exemple les crises épileptiques, notamment chez les patients ayant une longue histoire d'épilepsie ou présentant des tumeurs insulaires (42).

La chirurgie éveillée est une procédure bien tolérée, qui permet d'identifier les structures cruciales pour la fonction cérébrale, notamment le langage et permet donc d'optimiser la résection (43). L'utilisation de techniques de cartographies pré-chirurgicales permet la résection totale et diminue les cas de déficits irréversibles post-opératoires (44).

La figure 12 illustre la tractographie pré-chirurgicale d'un patient toulousain présentant un gliome de grade II. C'est un examen IRM par tenseur de diffusion, permettant le tracking anatomique mais pas fonctionnel, des connectivités cérébrales. Malgré ces progrès chirurgicaux, il existe un découplage neuro-vasculaire parfois important qui fausse les données de l'IRM fonctionnelle. Dans tous les cas il est impossible en pré-chirurgical d'obtenir une cartographie précise des aires essentielles et compensables.

Ces deux techniques permettent d'obtenir un meilleur volume de résection avec une diminution du risque de transformation maligne et une amélioration de la survie sans récurrence et de la survie globale (45). Néanmoins, même avec la chirurgie guidée, la résection totale de la tumeur est obtenue dans moins de 36% des patients (45).

Le moment de la chirurgie est également débattu. Certaines équipes retardent le moment de la chirurgie chez les patients jeunes, avec de petits volumes tumoraux, peu symptomatiques (46). Ce n'est absolument pas une position unanime.

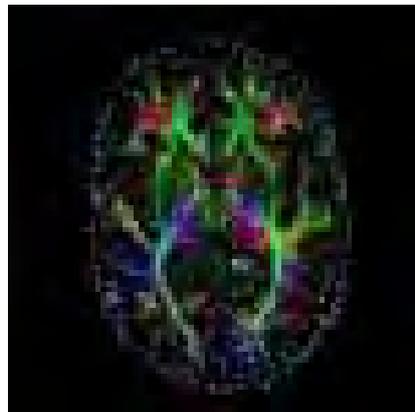


Figure 12 : Exemple de tractographie IRM préchirurgicale chez une patiente toulousaine présentant un oligodendrogliome de grade II temporal droit

Acquisition DTI comprenant 20 directions de gradients, matrice de 76x76x49 pour des voxels isotropiques de 3mm. Les reconstructions tractographiques ont été effectuées avec le logiciel SYSIPHE utilisant un algorithme « tensorlines ». Les cartographies de connectivités ont été recalées avec une séquence tridimensionnelle Flair millimétrique. Ces reconstructions ont été intégrées à un plan de neuronavigation iPlan Brain Lab.

Le traitement adjuvant à la chirurgie (radiothérapie, chimiothérapie ou radio-chimiothérapie) est proposé si un (plusieurs) des critères suivant est (sont) présent(s):

- âge > 40ans
- déficit neurologique
- épilepsie rebelle
- résidu tumoral important

Dans le cas contraire on proposera une surveillance active, clinique et IRM.

- La radiothérapie externe :

L'amélioration de la survie sans récurrence a été démontrée en cas de radiothérapie précoce, mais sans amélioration de la survie globale (47).

- Les doses de radiothérapie :

Elles ont été étudiées dans les études EORTC 22844 et NCCTG. Elles relèvent l'absence de bénéfice lors de l'augmentation des doses de radiothérapie, mais une majoration des effets indésirables et des lésions de radionécrose (48). Le protocole de radiothérapie standard est entre 30 et 33 fractions de 1,8–2 Gray.

- Bases techniques :

D'un point de vue technique, le GTV (Growth Tumor Volume) correspond au volume de l'hyper signal Flair (loge opérée en cas de prise en charge chirurgicale). Le CTV (Clinical Target Volume) correspond au GTV auquel on ajoute une marge, pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume sera adapté pour chaque patient en fonction de la localisation de la tumeur, ses rapports avec les structures nobles voisines, en tenant compte des voies d'extension possibles et des structures anatomiques. Cette marge est d'environ 10mm. Le PTV (Planning Target Volume) correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement, on ajoute donc 5mm.

- Délai :

Le délai entre la chirurgie et la première séance de radiothérapie doit être le plus court possible et adapté au grade de la maladie (Figure 13).

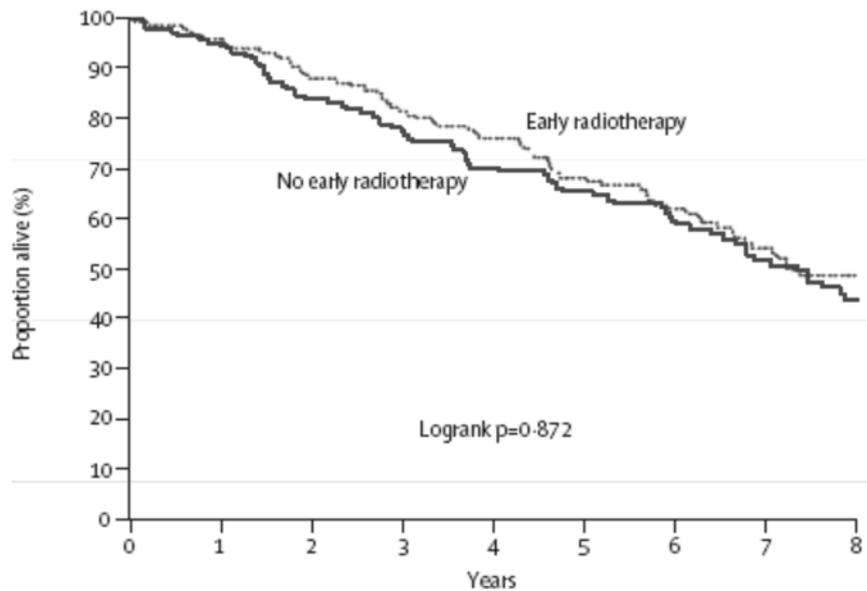


Figure 13 : Survie en fonction du délai entre chirurgie et début de la radiothérapie externe, pour des gliomes de grade II
(Van den Bent et al, Lancet 2005)

- La chimiothérapie systémique :

Une amélioration de la survie globale et de la survie sans récurrence est attendue. L'étude de Taillandier et coll. en 2006 révèle que la chimiothérapie systémique présente un effet retardé. On parle de sélection des « longs répondeurs » (Figure 14). Un bénéfice sur les symptômes est également attendu : réduction de la fréquence des crises et amélioration des déficits neurologiques. Cette amélioration symptomatique est observée chez les patients répondeurs radiologiquement, mais également en absence de modification radiologique.

Certains auteurs mentionnent qu'une chimiothérapie préopératoire pourrait réduire l'infiltration de la tumeur et améliorer ainsi la résectabilité chirurgicale (49).

- Molécules :

La chimiothérapie par témozolomide est mieux tolérée que celle par PCV, à efficacité identique (réponse IRM et survie sans récurrence) (50).

Le taux de réponse après la chimiothérapie est plus élevé et la durée de réponse est plus longue, chez les patients présentant une codéletion 1p/19q (51).

La chimiothérapie avec nitrosurés peut être un traitement initial efficace pour les astrocytomes non résectables (52).

- Posologie :

Concernant la posologie, de faibles doses prolongées de témozolomide pourraient offrir des avantages sur les doses standards, en particulier dans les tumeurs non méthylées MGMT (53), mais la toxicité pourrait être augmentée.

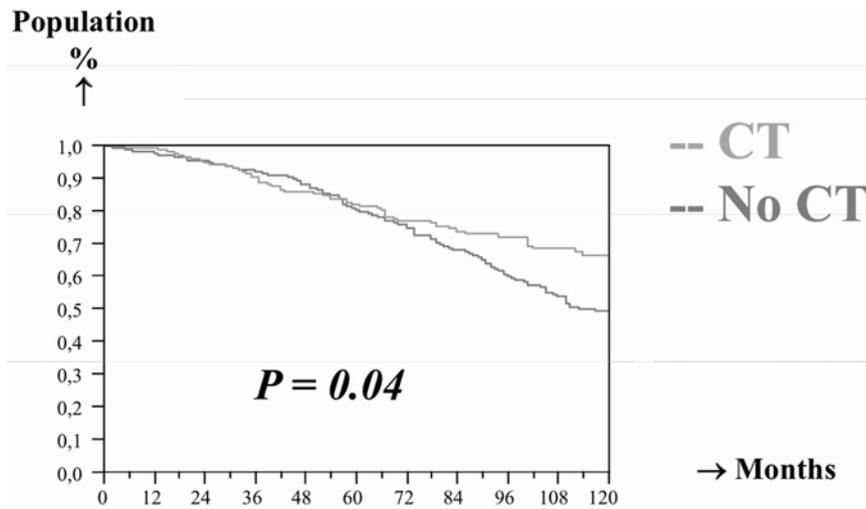


Figure 14: Survie en fonction du traitement post opératoire (avec ou sans chimiothérapie), pour des patients pris en charge pour des gliomes de grade II

Patients bénéficiant d'une chimiothérapie post opératoire (courbe la plus claire)

Patients ne bénéficiant pas de chimiothérapie (courbe la plus foncée)

(Taillandier et coll., REG, EANO 2006)

- Radio-chimiothérapie concomitante :

L'étude RTOG 9802 compare la radiothérapie externe seule versus radio-chimiothérapie par PCV. La survie sans récurrence a été améliorée mais pas la survie globale. Cependant, au-delà de deux années de suivi, la radio-chimiothérapie permet un gain de survie globale (7,8 à 13,3 ans), une mortalité réduite de 48% et un taux de récurrence réduit de 55%. Cette étude suggère ainsi un avantage retardé de la radio-chimiothérapie. Il est à noter que les toxicités de grade 3 à 4 étaient néanmoins beaucoup plus fréquentes dans le groupe radio-chimiothérapie que dans le groupe radiothérapie seule (67% vs 9%) (54).

Des constatations proches sont obtenues avec la témozolomide (Figure 15).

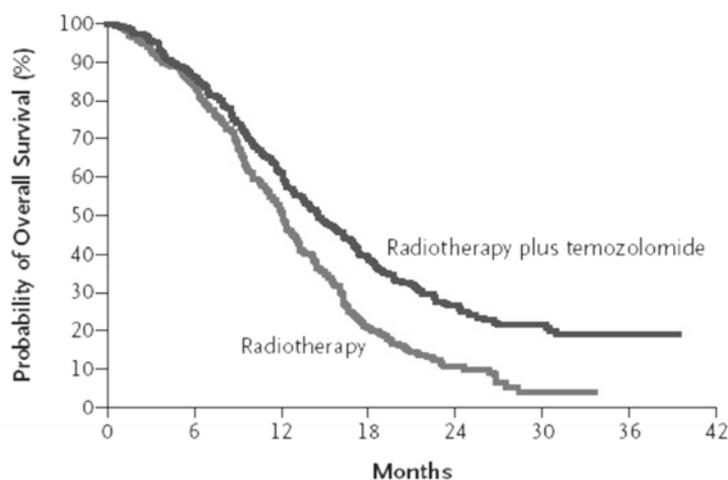


Figure 15 : Survie globale en fonction du traitement (radiothérapie externe exclusive versus radio-chimiothérapie par Témzolomide)

(Stupp et coll., NEJM 2005)

b) Traitement des gliomes anaplasiques de grade III :

La thérapie multimodale comprenant chirurgie, radiothérapie externe et chimiothérapie est la pierre angulaire du traitement de gliomes de haut grade. La combinaison de la chirurgie et la radiothérapie postopératoire augmente la survie jusqu'à 36 mois pour les patients atteints d'astrocytome anaplasique (55). La décision thérapeutique doit tenir compte du diagnostic histologique selon la classification OMS, de l'âge du patient, de l'état clinique, des traitements antérieurement reçus, mais surtout des résultats des marqueurs moléculaires disponibles (1p/19q, IDH). Les annexes 11 et 12 figurent le mode de prise en charge des gliomes de grade III.

- Chirurgie:

Il n'y a pas d'étude spécifiquement dédiée à la prise en charge neurochirurgicale des gliomes de grade III. Cependant, les revues systématiques de la littérature (56) sont en faveur d'une exérèse la plus complète possible si elle est réalisable, sans risque fonctionnel majeur.

Peu d'études ont étudié l'intérêt thérapeutique de la chimiothérapie in situ (au moment de la chirurgie). L'étude de Westphal et coll. démontre une discrète amélioration de la survie médiane grâce à la carmustine (Gliadel®) (Figure 16).

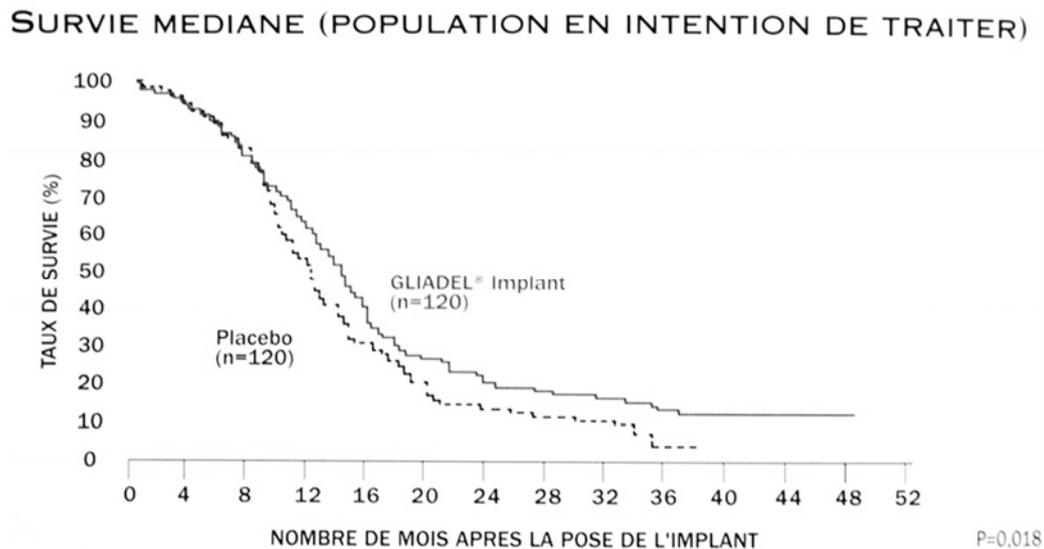


Figure 16 : survie médiane après chimiothérapie in situ par Gliadel® pour des gliomes de haut grade (III ou IV) (57)

- Présence de la codélétion 1p/19q :

Les données récentes indiquent que la combinaison radiothérapie-PCV devient le traitement standard. Des questions persistent sur les modalités optimales d'administration de la chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et sur la dose de

radiothérapie. Les recommandations du réseau POLA ont été modifiées en conséquence en juin 2012.

- **Absence de codélétion 1p/19q :**

Pour les patients présentant un gliome de grade III (astrocytomes anaplasiques et tumeurs oligodendrogiales anaplasiques) sans co-délétion 1p/19q, il n'y a pas de standard établi. La radiothérapie est classiquement considérée comme le traitement de référence, avec quelques particularités.

- **Dose :**

La dose recommandée est de 57 à 60 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy. Chez les sujets âgés (âge > 70 ans) ou en mauvaise situation clinique fonctionnelle (Index de Karnofsky < 70), un schéma de radiothérapie fractionnée accélérée peut être appliqué (40-50 Gy en 15 à 20 fractions).

- **Sur le plan technique :**

Le GTV correspond, cette fois-ci, à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium).

Le CTV correspond au GTV auquel on ajoute une marge de 2 cm, cette fois-ci.

- **Délai :**

Un délai de 2 à 6 semaines est recommandé pour l'instauration du traitement.

- **Radio-chimiothérapie concomitante :**

Le bénéfice de la radio-chimiothérapie concomitante reste à démontrer. L'utilisation du protocole Stupp paraît une option légitime compte tenu du pronostic très sombre à court terme de ces patients qui ont une survie voisine de celle des glioblastomes.

Le protocole STUPP utilisé en France consiste en : témozolomide 75 mg/m² quotidien durant la RTE, suivi de 6 cycles de témozolomide 150 à 200 mg/m²/j avec J1-J5 (J1=J28).

c) Traitement des glioblastomes :

Le résidu tumoral post-opératoire influence directement la survie. Les patients doivent bénéficier d'une exérèse la plus large possible. Ce sont l'âge et l'état général qui orientent la suite de la prise en charge (Annexes 13 et 14). En cas de récurrence le traitement dépendra des traitements antérieurs et pourra faire intervenir une nouvelle chirurgie, une ré-irradiation ou l'utilisation du Bévécizumab (Avastin) qui est une chimiothérapie anti-angiogénique.

- **Patients < 70 ans et en bon état général :**

La radiothérapie doit être débutée dans un délai de 4 à 6 semaines après le geste chirurgical sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue.

En association avec le témozolomide, la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine.

- Patients > 70 ans et/ou état général altéré :

Il peut être proposé pour les patients de plus de 70 ans, selon leur état général et neurologique :

- soit le schéma de Stupp standard en cas de bon état général et neuro-cognitif ;
- une alternative est de contracter la radiothérapie (40 Gy en 15 fractions) en maintenant témozolomide concomitant et adjuvant qui donne des résultats satisfaisants en phase II (58) ;
- Soit radiothérapie seule ;
- Soit chimiothérapie par témozolomide seule.

d) Le traitement symptomatique ou préventif :

- Traitement antiépileptique :

Chez les patients souffrant de crises simples, un traitement immédiat avec des antiépileptiques retarde la récurrence des crises, par rapport à un traitement tardif. Il n'y a par contre aucune différence concernant les complications graves (59). Les patients sans antécédents de convulsion n'ont aucun avantage au traitement prophylactique par antiépileptiques (60).

La carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium ont la même efficacité et sont utilisés en première intention. La lamotrigine, la gabapentine, l'oxcarbazépine et le topiramate sont, quant à eux, utilisés en deuxième intention (61).

- Corticothérapie :

La corticothérapie est classique dans la prise en charge des gliomes symptomatiques. Ce traitement permet par son action anti-oedémateuse, de réduire rapidement les manifestations cliniques, mais également les risques d'engagement cérébral. Ce traitement n'est, bien sûr, qu'un traitement ponctuel, qui permet d'envisager calmement une prise en charge durable.

La corticothérapie est responsable de modifications à l'IRM, notamment sur la séquence Flair. Il faut prendre en compte ce paramètre, lors de la surveillance.

e) Nouvelles pistes de recherches :

L'immunothérapie :

Plusieurs essais de vaccins sont en cours. Certains laissent envisager des résultats prometteurs : le Poly-ICLC (62) qui est un ARN double stimulant les mécanismes de défense immunitaire (lymphocytes T et Natural Killer) et le CDX-110 visant EGFRvIII (souvent surexprimé dans les gliomes de haut grade).

La thérapie génique :

De nombreux gènes candidats sont étudiés dans le cadre de la thérapie génique appliquée aux glioblastomes. Si les effets anti-tumoraux obtenus sur les modèles animaux sont encourageants, l'efficacité sur les patients s'est révélée pour le moment

relativement décevante. L'optimisation des systèmes de délivrance des gènes et les récents résultats obtenus ont permis de renouveler l'intérêt de ce type de thérapie.

f) Soins de support :

Comme dans toute pathologie cancéreuse, une prise en charge pluridisciplinaire est la règle. En neuro-oncologie, elle se fait de concert avec différents acteurs : oncologues, radiothérapeutes, médecin traitant, chirurgiens, médecins imageurs, etc.). De même, le passage et la validation des dossiers en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont obligatoires. D'après le référentiel Oncomip de Midi-Pyrénées, doivent être présents, lors de ces réunions : un neurochirurgien, un oncologue ou neuro-oncologue, un neuro-radiologue, un anatomopathologiste et un radiothérapeute.

- Le support psychologique :

L'objectif est de réduire la détresse émotionnelle et de favoriser l'acceptation de la maladie, tant chez le patient que dans son entourage. Il existe différentes techniques reconnues. L'orientation vers l'une d'entre elles, dépend des attentes et des demandes des patients. En pratique, aujourd'hui, c'est surtout la disponibilité et l'acceptation par le patient qui sont les facteurs limitants.

- Le support social :

Le cancer génère une déstabilisation sociale du patient et de sa famille. La prise en charge globale du patient atteint d'une affection cancéreuse et de son entourage nécessite la prévention et le traitement des difficultés sociales.

Il faudra bien sûr penser à inscrire le patient en affection de longue durée (ALD).

- La prise en charge de la douleur :

La douleur est une plainte fréquente en oncologie. Elle doit être considérée, évaluée et traitée sans délai et de façon efficace. De nombreuses ressources thérapeutiques existent et l'aide d'un algologue est judicieuse. La douleur est le premier facteur de mauvaise observance et donc de mauvaise réponse, dans les pathologies chroniques. C'est un facteur de souffrance qui altère le pronostic et la qualité de vie du patient.

3. Surveillance et récidive :

a) Surveillance clinique :

La plupart du temps les symptômes cliniques de la récidive sont de type épileptique : réapparition, modification ou majoration de la fréquence des crises.

La réapparition de céphalées ou d'un déficit neurologique est également inquiétante au cours du suivi d'un patient.

Après le geste chirurgical, la surveillance se fait au 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} mois, puis tous les six mois. Une surveillance plus rapprochée est indiquée dans certaines situations particulières ou en cas d'apparition de symptôme(s) suspect(s).

b) Surveillance à l'imagerie :

Il est recommandé une surveillance rapprochée en début de prise en charge. La première évaluation intervient en post chirurgical et vise à évaluer la présence d'un résidu tumoral (en général dans les 72 heures). On évalue ensuite de façon trimestrielle l'évolution de la cicatrice. En absence de complication ou de suspicion de récurrence, le clinicien espace en général chaque contrôle IRM de 6 mois.

Bien sûr, en cas d'événement brutal une IRM est recommandée en urgence.

Nous verrons dans le prochain chapitre les difficultés propres à cette technique d'imagerie dans la surveillance de la pathologie gliale.

III - IMAGERIE DANS LA PATHOLOGIE GLIALE

1. Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie (ou scanner) est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, à numériser et enfin reconstruire des images 2D ou 3D des structures anatomiques. On peut faire ressortir le contraste de certains tissus, en particulier des vaisseaux sanguins, en injectant un produit de contraste iodé. L'iode a la propriété de fortement absorber les rayons X et donc de rendre hyperdenses les tissus où il est présent. Grâce aux tomodensitomètres multi-détecteurs (ou multi-barrettes) à acquisition spiralée (déplacement lent de la table d'examen durant l'acquisition), on obtient une exploration très précise d'un large volume du corps humain en quelques secondes.

Comme on vient de le voir, les tumeurs cérébrales sont le plus souvent découvertes lors de l'apparition brutale d'une épilepsie ou d'un déficit neurologique. La prise en charge diagnostique débute alors par un scanner sans, puis avec injection de produit de contraste iodé. Parfois il est réalisé seulement non injecté dans l'urgence, devant la suspicion d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, il est ensuite complété par une injection en absence de contre-indication. En général, les gliomes apparaissent hypodenses mais peuvent également être iso-denses et ne prennent le contraste que lors d'une transformation maligne.

2. Imagerie par résonance magnétique :

a) Bases techniques :

L'IRM est basée sur les propriétés magnétiques des atomes. Chaque atome dispose de propriétés magnétiques intrinsèques caractérisées notamment par un vecteur magnétique. Spontanément, ce vecteur a une orientation aléatoire dans l'espace. Lorsque ces atomes sont placés dans un champ magnétique élevé, les vecteurs s'orientent tous parallèlement au champ magnétique, dans une position d'équilibre. Lorsqu'ils sont excités par une onde de radiofréquence particulière, propre à l'atome (fréquence de Larmor), ces noyaux excités basculent leur vecteur

d'aimantation d'un certain angle (phénomène de résonance). A l'arrêt de l'onde de RF, le vecteur des atomes revient à sa position d'équilibre (phénomène de relaxation) tout en émettant un signal qui est recueilli par des antennes réceptrices. L'intensité et la durée de l'onde RF influencent l'angle de bascule. Pour chaque tissu, il existe deux types de temps de relaxation, le temps de relaxation T1 et le temps de relaxation T2.

En pratique, l'excitation des protons se fait selon des séries successives d'impulsions de RF appelées « séquences » d'excitation. Selon l'intensité, la durée et la succession des ondes RF émises, le contraste de l'image va favoriser plutôt un paramètre et c'est pourquoi ces séquences sont dites « pondérées » en T1 ou en T2. Certaines séquences hybrides, mélangeant les paramètres, vont permettre d'identifier le type de tissu composant la structure étudiée et donc produire une image.

L'utilisation d'un produit de contraste à base de gadolinium permet d'apprécier le degré de vascularisation des tissus analysés.

Ces phénomènes physiques trouvent deux domaines principaux d'application : l'analyse du contenu chimique de la structure étudiée (spectroscopie) et l'imagerie morphologique (IRM standard).

- La séquence en pondération T1 donne un contraste anatomique. Pour l'imagerie cérébrale la substance blanche apparaît blanche, la substance grise apparaît grise et le LCR apparaît noir. De façon plus générale, l'œdème est en hyposignal, les anomalies liquidiennes en hyposignal, sauf les liquides contenant beaucoup de protéines dont le signal peut être augmenté. Les produits de contraste en IRM sont à base de chélates de gadolinium qui est une substance paramagnétique. Lorsqu'il existe une prise de contraste, on observe une augmentation du signal en séquence pondérée T1(1).

- La séquence en pondération T2 est obtenue avec un temps de relaxation long et un temps d'écho long. La séquence T2 donne un contraste inversé au T1, dans les acquisitions cérébrales. La substance blanche apparaît gris foncé, la substance grise apparaît gris clair et le LCR apparaît blanc. L'œdème apparaît en hypersignal.

- La séquence FLuid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) : il s'agit d'une technique d'acquisition permettant d'obtenir des images très fortement pondérées en T2, tout en supprimant le signal des liquides tels que le LCR. De ce fait, cette technique est supérieure au T2 pour mettre en évidence des lésions situées à proximité des ventricules.

- La séquence T2* (prononcée T2 étoile) est identique à la séquence T2, mais tient compte des effets causés par les inhomogénéités de champ magnétique. Cette séquence met en évidence l'hémorragie.

- La séquence de diffusion permet d'étudier le coefficient local apparent de diffusion (ADC) des molécules d'eau sur l'ensemble de l'encéphale.

- La séquence de perfusion permet une approximation de la perfusion cérébrale locale (VSC=volume sanguin cérébral). Il ne s'agit pas d'une mesure absolue du débit, mais d'une mesure relative à comparer à une autre zone du cerveau (souvent le côté controlatéral, s'il ne présente pas de pathologie ou d'anomalie de signal, le rVSC).

- L'IRM fonctionnelle détecte les changements de l'oxygénation sanguine, dus à une

augmentation du métabolisme dans les zones cérébrales activées. C'est un outil extrêmement puissant d'investigation pour la recherche dans les sciences cognitives et la réalisation d'une cartographie cérébrale. Elle permet entre autre, de repérer et ainsi de préserver des zones cérébrales fonctionnelles importantes lors d'interventions neurochirurgicales.

La figure 17 illustre les séquences IRM classiques utilisées dans le diagnostic et la caractérisation des tumeurs cérébrales, obtenues chez un patient toulousain sain.

- L'imagerie spectroscopique détecte les noyaux magnétiques autres que les protons de l'eau. Les lactates, quelques acides aminés et plusieurs autres petits métabolites peuvent être mesurés au sein d'un tissu vivant par la détection de leurs noyaux d'hydrogène. C'est un moyen d'étude biochimique in vivo unique et non invasif (Figure 18).

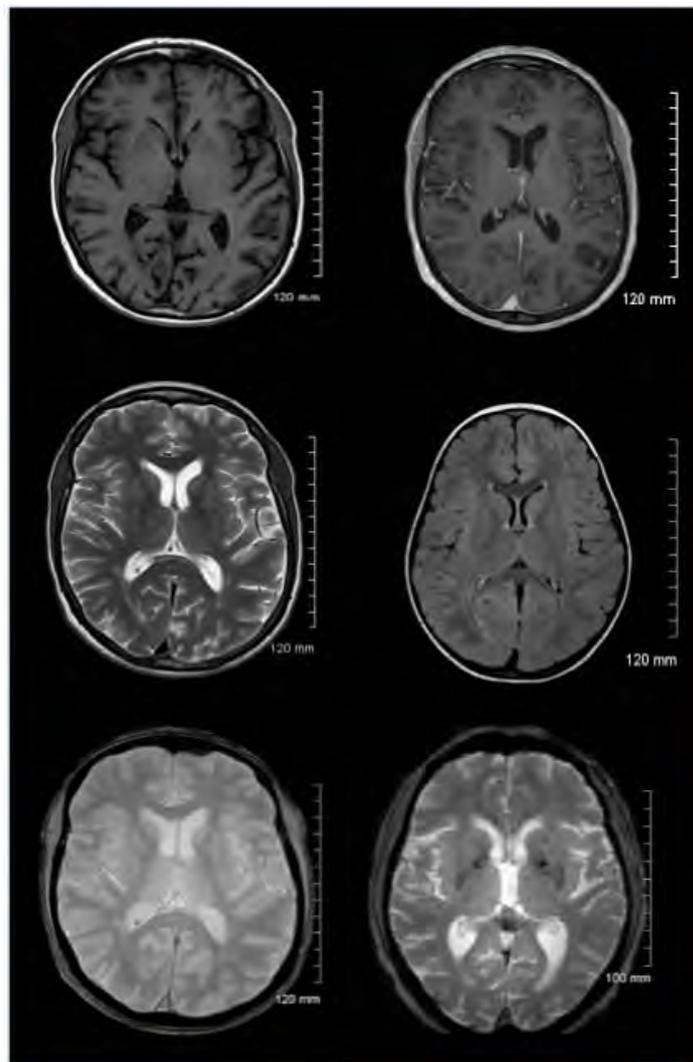


Figure 17 : Exemples de quelques séquences IRM utiles en imagerie cérébrale (patient sans pathologie cérébrale du CHU Toulouse)

De gauche à droite et de haut en bas : coupes axiales T1 sans produit de contraste, T1 avec injection de gadolinium, T2, T2 Flair, T2 écho de gradient, T2 étoile.

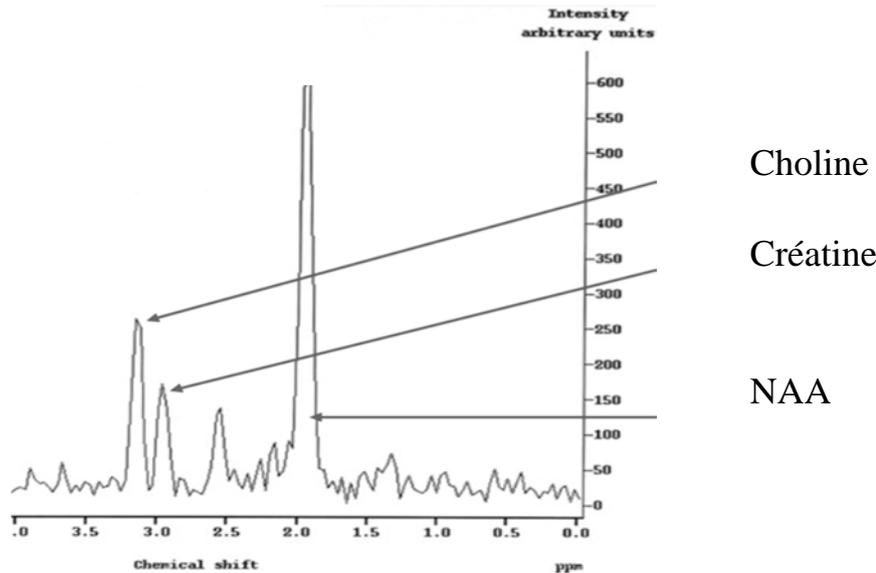


Figure 18 : Exemple de spectre ^1H cérébral normal obtenu avec un temps d'écho long (270ms), figurant certains métabolites utiles dans la prise en charge des gliomes de l'adulte (Imagerie multi-modale des tumeurs cérébrales - Société française de radiologie - Pr Cotton)

b) Bilan initial IRM et difficultés diagnostiques :

L'examen de référence pour le diagnostic et la caractérisation non invasive des tumeurs gliales est l'IRM cérébrale sans, puis avec injection de gadolinium, en absence de contre-indication. Le développement du réseau IRM sur le territoire français permet la plupart du temps la réalisation d'une acquisition standard et d'acquisitions dédiées à la perfusion et la spectroscopie.

- IRM standard :

Elle doit fournir une séquence T1, T1 gadolinium, T2, T2 Flair, parfois une séquence de diffusion et parfois une séquence d'analyse perfusionnelle.

Nous pouvons schématiquement retenir qu'un gliome de bas grade présente un caractère localisé ou diffus au sein de la substance blanche, en tout cas homogène. L'œdème péri-lésionnel est généralement minime. Il se présente en hyposignal T1, hypersignal T2, sans signal de diffusion suspect et sans prise de contraste.

Les tumeurs de haut grade ont tendance à prendre le contraste à l'injection de gadolinium et avoir une diffusion positive.

Une prise de contraste hétérogène en cocarde est en faveur d'un glioblastome.

Il est à noter que les oligodendrogliomes peuvent comporter des calcifications périphériques (90 % des cas), ce qui gêne parfois l'analyse IRM car elles génèrent des artefacts.

- IRM de perfusion :

Un rVSC < 1,5 évoque un gliome de bas grade, une gliomatose ou une métastase.

Un rVSC entre 1,5 et 4 est en faveur d'un gliome anaplasique (grade III).

Un rVSC > 4 est retrouvé dans les glioblastomes malins, les hémangioblastomes et les

métastases hyper vascularisées (rénales, par exemple) (63).

- Spectroscopie IRM :

Une augmentation de la Choline et donc du rapport Cho/Cr témoigne de l'augmentation du métabolisme membranaire, de la myéline et de l'inflammation. La valeur normale de ce rapport est entre 0,8 et 1,2.

Une baisse du N-Acetyl-Aspartate et donc du rapport NAA/Cr témoigne de la souffrance neuronale. La valeur normale de ce rapport est située entre 1,5 et 2,5.

Les gliomes de bas grade présentent une augmentation modeste de la Choline et du myo-inositol. La créatine est le plus souvent normale et les lipides sont absents.

Pour les gliomes de haut grade, la choline et le myo-inositol sont élevés. Le NAA et la Cr sont diminués. La présence de lipides et lactates traduit des phénomènes ischémiques (métabolisme anaérobie) et une infiltration macrophagique (64).

- Séquences de diffusion :

Les gliomes de bas grade présentent des coefficients apparents de diffusion (ADC) faibles et plus variables dans les oligodendrogliomes que dans les astrocytomes (41).

La diffusion est en général positive pour les gliomes de haut grade.

La figure 19 montre un exemple d'astrocytome de grade II à l'IRM, pris en charge au CHU de Toulouse. La figure 20 illustre l'aspect IRM d'un glioblastome traité au CHU de Toulouse. Nous pouvons résumer les caractéristiques IRM dans le tableau 5.

	Gliomes de bas grade	Gliomes de haut grade
Aspect	Homogène – pas ou peu de réaction oedémateuse	Hétérogène – réaction oedémateuse
T1	Hyposignal	Hyposignal
T1 gadolinium	Absente ou punctiforme	Positive le plus souvent
T2	Hypersignal	Hypersignal
T2 Flair	Hypersignal	Hypersignal
Diffusion	Négative	Positive
rVSC	< 1,5	Entre 1,5 et 4
Cho et Cho/Cr	Normales ou augmentation modeste	Elevées
NAA et NAA/Cr	Le plus souvent normales	Diminuées
Myoinositol	Normal ou augmentation modeste	Augmenté
Lipides libres	Absents	Apparition
Glx/Glu	Augmenté pour les oligodendrogliomes	Augmenté pour les oligodendrogliomes

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques IRM des gliomes de haut et bas grade

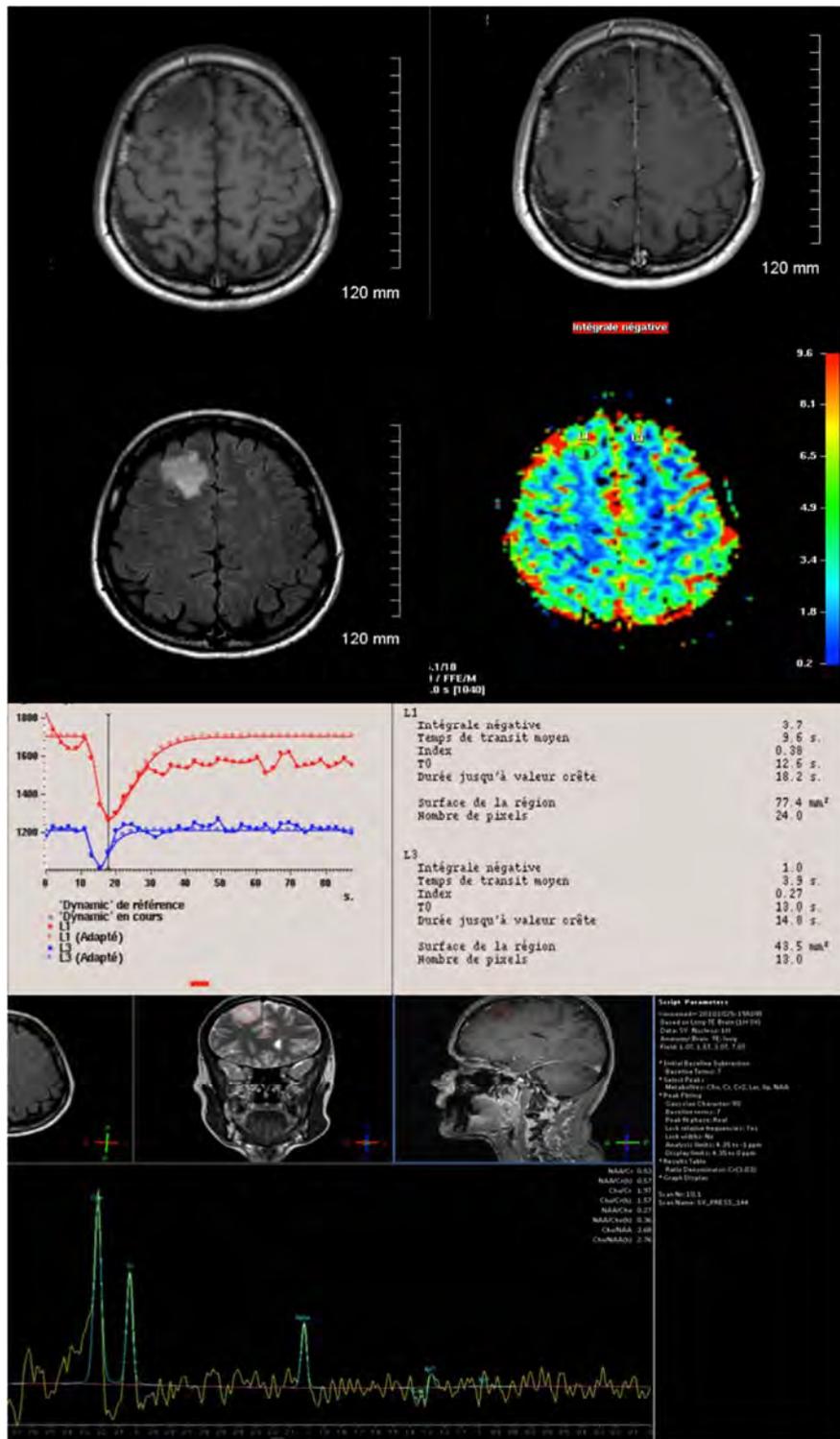


Figure 19: Astrocytome de grade II frontal droit découvert sur épilepsie (CHU Toulouse)
 De gauche à droite et de haut en bas : T1 sans injection, T1 avec injection de gadolinium, T2 Flair, images de perfusion, courbes de perfusion, valeurs de perfusion et spectroscopie.

- On obtient un hyposignal T1, un hypersignal T2, un rehaussement punctiforme unique et non significatif après injection de gadolinium dans la portion antérieure de la tumeur.
- Perfusion : augmentation modérée du volume sanguin cérébral dans la zone tumorale avec un ratio estimé entre 3 et 4.
- SpectroIRM : augmentation modérée de la Choline, réduction de la NAA, en faveur d'un pattern tumoral glial de bas grade.

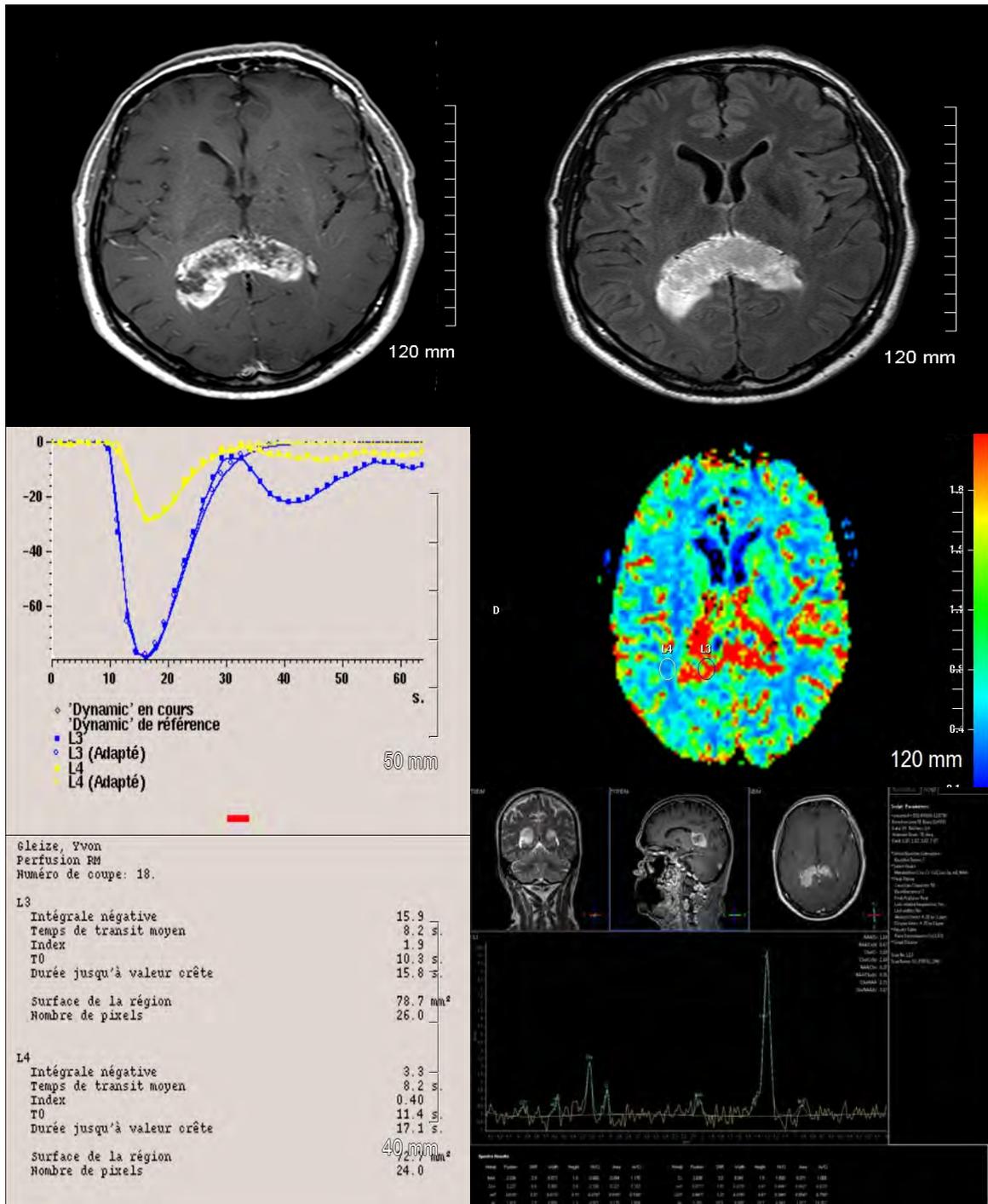


Figure 20 : Crise épileptique chez un patient de 50 ans, permettant le diagnostic d'un glioblastome du splénium du corps calleux (CHU Toulouse)

De gauche à droit et de haut en bas : T1 avec un injection de gadolinium, T2 Flair, courbes de perfusion, image de perfusion, valeurs de perfusion et spectroscopie.

- On obtient une lésion expansive et infiltrante du corps calleux, en hypersignal hétérogène T1 et T2, avec rehaussement hétérogène à l'injection de gadolinium, avec extension au gyrus cingulaire postérieur
- Perfusion : néoangiogenèse avec un ratio rVSC élevé, à 5 fois le parenchyme sain
- Spectroscopie : pic de la Choline, pic des lipides et discrète diminution de NAA, compatibles avec une lésion anaplasique en partie nécrotique.

L'IRM possède des sensibilités et spécificités parfois limitées. La détermination du grade tumoral est en fait très complexe lors du bilan initial. Une étude récente sur 127 patients suspectés atteints de gliomes de bas grade par l'IRM comptait en fait seulement 71 gliomes de bas grade lors de l'analyse anatomo-pathologique (65).

Le paramètre le plus confondant est la prise de contraste. En effet, environ 15% des gliomes de bas grade présentent une prise de contraste lors du bilan standard (66).

Il existe donc parfois des erreurs de détermination du grade tumoral lors du bilan diagnostique.

L'évaluation du pronostic des patients porteurs de gliomes est également complexe lors de l'IRM initiale. Des études testent la valeur pronostique et prédictive des différents indicateurs IRM utilisés en routine, mais la plus part reste encore controversée (67–69).

Nous développerons ces difficultés dans le prochain chapitre et dans le travail de recherche.

c) **Surveillance IRM et difficultés :**

La surveillance par IRM se fait en parallèle du suivi clinique. En général, l'évaluation par résonance magnétique se fait juste avant la consultation avec le neuro-oncologue, afin qu'il puisse adapter le prise en charge le plus rapidement possible. Le référentiel Oncomip préconise la réalisation d'une IRM cérébrale au 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème} mois, puis tous les six à douze mois suivant le contexte. Cette surveillance est accrue pour les gliomes de haut grade, avec une imagerie cérébrale trimestrielle de façon prolongée.

Tout symptôme clinique suspect nécessite une IRM cérébrale rapide, afin de ne pas retarder un éventuel changement thérapeutique.

En routine, la surveillance IRM souffre de certaines difficultés chez un patient pris en charge récemment par chirurgie +/- RTE +/- chimiothérapie. En effet, les anomalies IRM transitoires sont classiques à la fois en post-chirurgical, en post-radiothérapie externe et même à la suite de la chimiothérapie.

Les critères de réponses aux traitements sont clairement établis et nécessitent idéalement une analyse rigoureuse par un neuro-radiologue expérimenté. La classification clinico-radiologique de Macdonald (70) (Tableau 6) est utilisable mais n'est pas adaptée pour la surveillance des gliomes de bas grades, du fait de l'absence de prise de contraste.

Il est actuellement reconnu l'intérêt des critères RANO (Response Assesment in Neuro Oncologie). Ces derniers sont actuellement la référence pour les neuro-radiologues (71) (Tableau 7).

Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> - Disparition de toute prise de contraste sur deux IRM consécutives à 1 mois d'intervalle - Et arrêt des corticoïdes - Et état neurologique stable ou s'améliorant
Réponse partielle	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution \geq à 50 % du produit des diamètres de la prise de contraste sur deux IRM consécutives à 1 mois d'intervalle - Et posologie des corticoïdes stable ou en diminution - Et état neurologique stable ou s'améliorant
Progression	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation \geq à 25 % du produit des diamètres de la prise de contraste - et/ou apparition de nouvelles lésions - et/ou posologie des corticoïdes en augmentation - ou aggravation neurologique
Stabilité	Toutes les autres situations

Tableau 6 : Classification clinico-radiologique de Macdonald

	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression
Prise de gadolinium	Absence	Diminution \geq à 50%	Régression < à 50% ou progression < à 25%	Augmentation > à 25%
T2 Flair	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Augmentation
Nouvelles(s) lésion(s)	Absence	Absence	Absence	Présence
Stéroïdes	Absence	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Non applicable
Statut clinique	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Altéré
Nécessité pour réponse	Tous	Tous	Tous	Tous

Tableau 7 : Critères RANO

Des modifications post-thérapeutiques à l'IRM, peuvent rendre difficile la surveillance et laissent parfois envisager à tort une récurrence tumorale (72) (73). Les anomalies IRM observées sont liées à la rupture de la BHE, la radionécrose et les réactions cytotoxiques post-opératoires. On parle couramment de « pseudo-progression ». Elle concerne environ 30% des patients et est en augmentation, maintenant que la radio-chimiothérapie concomitante et la radio-chirurgie stéréotaxique sont largement utilisées (71). Elle apparaît dans les six mois post-radiothérapie externe et s'avère plus fréquente dans les gliomes méthylés sur le promoteur de MGMT.

Radiologiquement, la pseudo-progression se caractérise par l'apparition ou la majoration de la prise de contraste à l'IRM, souvent caverneuse et au niveau d'une lésion peu solide. S'y rajoute une majoration en volume des anomalies T1, T2 et Flair. Néanmoins, elle ne présente pas, en tout cas de façon théorique, de néoangiogenèse sur les séquences de perfusion. En général, la prise de contraste est à distance de la lésion initiale et dans le champ de radiothérapie.

Lorsqu'une pseudo-progression est suspectée, on réalise une surveillance rapprochée. La stabilité ou l'amélioration de l'aspect IRM, au fil du temps, sont rassurantes et éloignent les diagnostics de progression ou transformation anaplasique.

La figure 21 illustre un cas de radio-nécrose suivie durant 5 mois à l'IRM.

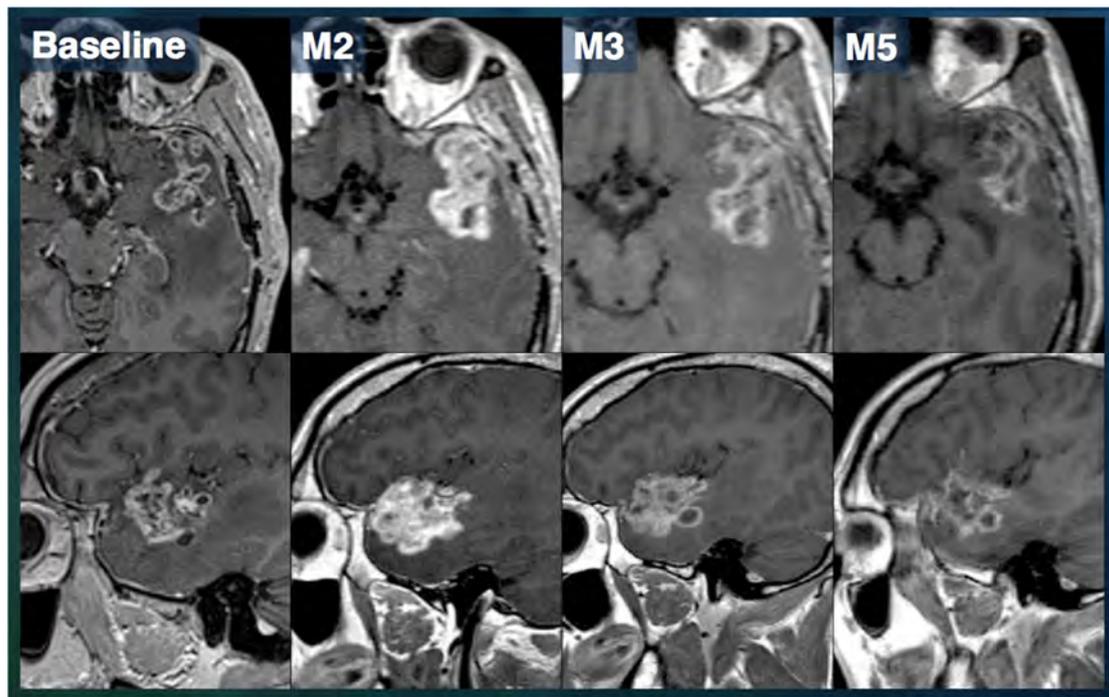


Figure 21 : Suivi IRM T1 avec injection de Gadolinium d'un patient de 43ans, traité par chirurgie et radiothérapie, pour un oligodendrogliome de grade III

On observe une majoration initiale du volume des anomalies avec une prise de contraste également majorée. Au fil des IRM de surveillance, une régression des anomalies s'opère (M2, M3, M5 = 2^{ème} mois, 3^{ème} mois, 5^{ème} mois).

En haut : coupe axiales, en bas : coupe sagittales

(41^{ème} congrès de la société française de neuroradiologie)

D'autres traitements médicaux peuvent également être responsables d'une modification de l'imagerie. La cortisone et ses dérivés entraînent une diminution de la taille de la tumeur, de son infiltration et de l'œdème périphérique (74). Malheureusement, le sevrage des patients est souvent difficilement envisageable, dans le cadre d'une surveillance.

Une autre difficulté rencontrée durant la surveillance IRM d'un gliome de bas grade est son évolution lente et très progressive. D'une IRM à l'autre, la majoration en taille ou en prise de contraste n'est pas majeure ; il est alors nécessaire de comparer l'IRM, pas simplement à l'IRM précédente mais aux plus anciennes.

3. Place de la médecine nucléaire :

A - Tomographie par émission mono-photonique (TEMP) :

Les deux radiopharmaceutiques utilisés pour cette modalité d'imagerie sont le Thallium 201 et le MIBI technétium.

- Le Thallium 201 est un analogue du potassium pénétrant dans la cellule par la pompe Na/K ATPase. Sa fixation dans le tissu tumoral nécessite une rupture la barrière hémato-encéphalique. Une acquisition précoce est réalisée afin d'évaluer la perméabilité de la BHE et une acquisition tardive permet d'évaluer l'activité tumorale.

- Le MIBI (methoxy-isobutyl-isonitrile) marqué au technétium 99m est un cation lipophile traceur de la viabilité cellulaire. Il est également utilisé avec une acquisition précoce et une acquisition tardive.

Ces deux radiopharmaceutiques TEMP sont par définition plus intéressants pour les tumeurs gliales agressives avec effraction vasculaire. Néanmoins la TEMP est de moins en moins utilisée du fait d'un manque de résolution spatiale, d'une amélioration de l'accès aux caméras TEP et de l'émergence de nouveaux traceurs TEP permettant l'exploration des gliomes de bas grade.

B - Tomographie par émission de positons (TEP):

a) Bases physiques :

La tomographie par émission de positons repose sur l'utilisation de molécules (le traceur) marquées par un émetteur β^+ (le marqueur). L'émetteur, après un court parcours dans la matière, donne naissance à deux photons anti-colinéaires dits photons d'annihilation. Ces deux photons de 511 keV chacun, sont émis à 180° l'un de l'autre. L'imagerie TEP TDM utilise ce phénomène d'annihilation pour produire une image.

Les photons gamma sont détectés par une couronne de détecteurs placés en anneau autour du patient, permettant le repérage du lieu de désintégration.

Les isotopes principalement utilisés sont le fluor 18 et le carbone 11. Ils n'entraînent aucune modification des molécules marquées et permettent donc l'analyse du métabolisme physiologique de ces molécules.

La caméra utilisée est couplée à un appareil TDM, permettant le repérage anatomique ainsi que les mesures nécessaires à la correction de l'auto-atténuation des photons gamma émis par les tissus du patient (calcul des densités tissulaires en unités Hounsfield, UH). La figure 22 représente le phénomène d'annihilation.

Le traceur le plus utilisé en pratique courante est un analogue du glucose marqué au fluor 18. Utilisé couramment en oncologie, il met en évidence les modifications du métabolisme glucidique de la cellule tumorale par rapport à la cellule saine (hypermétabolisme glucidique, hyper-expression du transporteur du glucose).

Il existe, nous le verrons par la suite, d'autres traceurs et d'autres isotopes radioactifs

utilisés en particulier dans les pathologies cérébrales. Nous étudierons d'ailleurs dans la deuxième partie de ce travail la TEP TDM à la ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine. La place de la médecine nucléaire dans la prise en charge des tumeurs cérébrales demeure mal connue et reste bien souvent limitée pour le moment à la recherche fondamentale. Nous envisagerons dans la deuxième partie de ce travail la place de la ^{18}F -FET dans la prise en charge initiale des gliomes.

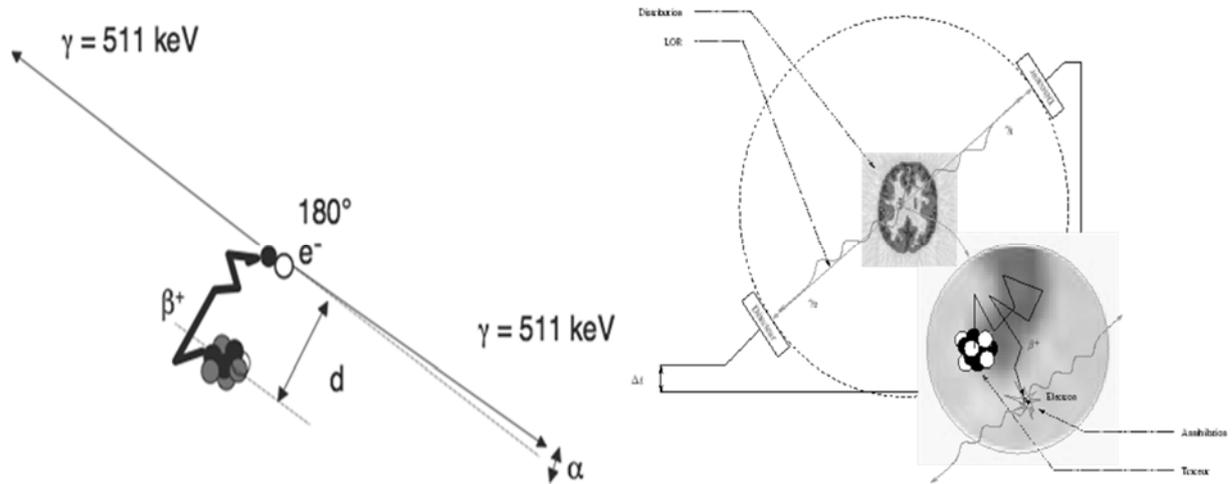


Figure 22 : Modélisation de l'annihilation du positon à la base de l'imagerie TEP (à gauche) et schéma et illustration de l'imagerie hybride par TEP TDM pour l'imagerie cérébrale (à droite)

(Encyclopédie Médico-Chirurgicale 35-310-A-10)

b) Différents radiopharmaceutiques :

La TEP TDM a trouvé ses premières applications oncologiques dans la prise en charge des tumeurs cérébrales. Il est donc tout naturel de trouver une masse importante de données dans la littérature concernant la pathologie tumorale gliale. Nous allons considérer les différents radiopharmaceutiques et leurs applications respectives. Nous envisagerons également dans une dernière partie, les nouveautés à venir en imagerie moléculaire.

- Traceur du métabolisme glucidique : le ^{18}F -FDG :

L'imagerie des tumeurs cérébrales était la première application de la TEP au ^{18}F -FDG en oncologie (75). Néanmoins, elle ne fournit qu'un faible contraste entre la tumeur et le tissu cérébral sain. En effet, il existe dans le tissu cérébral sain un important métabolisme glucidique lié à l'activité neuronale.

L'indication principale de la TEP au ^{18}F -FDG est l'élimination d'une récurrence tumorale. La TEP au ^{18}F -FDG a une sensibilité d'environ 85% et une spécificité entre 40% et 94%, en ce qui concerne la distinction entre radio-nécrose et processus tumoral (76). Le moment optimal pour effectuer la TEP au ^{18}F -FDG n'est pas connu

(89). On considère en général, qu'elle ne doit pas être effectuée moins de 6 semaines après l'achèvement de la radiothérapie.

La TEP au ^{18}F -FDG permet également le diagnostic efficace d'une transformation anaplasique au sein d'un gliome de bas grade (78) ou des récurrences des gliomes de haut grade (Figure 23).

L'utilisation pour la délimitation des volumes tumoraux à irradier est admise (79). Peu de données sont néanmoins disponibles concernant la définition des marges de radiothérapie.

La faiblesse du traceur ^{18}F -FDG concerne les gliomes de bas grade qui possèdent un faible métabolisme et donc un faible contraste avec le tissu sain (80) (81).

L'analyse en parallèle de l'IRM améliore grandement les performances de la TEP au ^{18}F -FDG (82) (Figure 24).

Une étude a montré que la TEP au ^{18}F -FDG réalisée tardivement entre trois et huit heures après l'injection améliore la distinction entre tumeur et matière grise normale (81), en augmentant le contraste (14) (Figure 25).

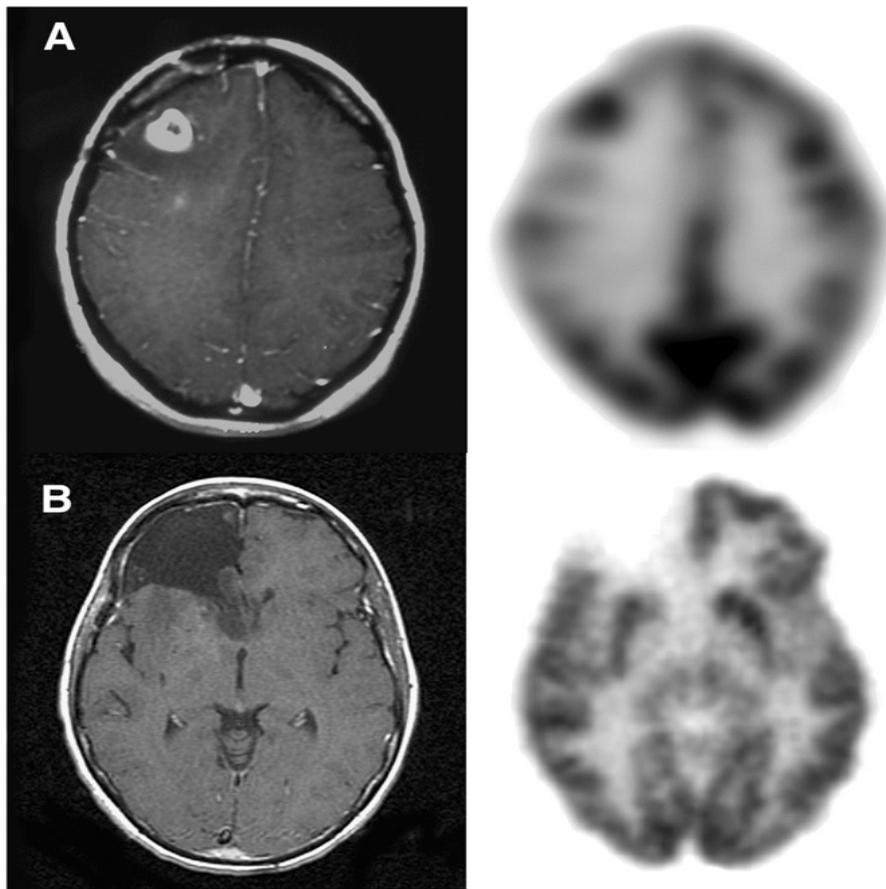


Figure 23 : Evaluation de la récurrence par TEP au ^{18}F -FDG (83)

A : Récidive sous la forme d'une transformation anaplasique d'un astrocytome de grade II opéré et traité par radiothérapie. Intense hyperfixation du ^{18}F -FDG au niveau d'une lésion prenant le gadolinium à l'IRM

B : Récidive d'un oligodendrogliome de grade II. Aucune majoration de fixation de ^{18}F -FDG

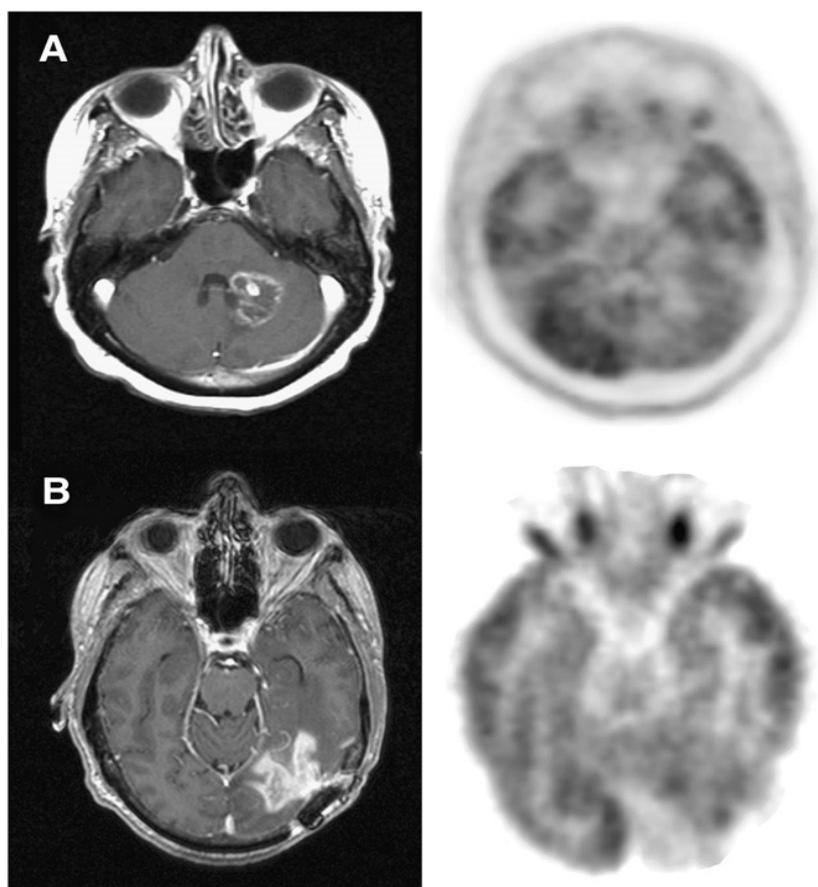


Figure 24 : Analyse TEP au ^{18}F -FDG et IRM :

A : Patiente de 45ans avec nécrose post-radique. L'IRM retrouve dans le cadre de la surveillance l'apparition d'une prise de contraste. La TEP au ^{18}F -FDG montre une légère absorption ne dépassant pas le bruit de fond du tissu cérébral controlatéral. La radionécrose est donc retenue et cette lésion IRM a régressé au cours du suivi.

B : Patient de 55ans avec glioblastome récurrent. L'IRM montre une nouvelle lésion prenant le contraste. La TEP au ^{18}F -FDG montre une hyperfixation modérée supérieure au tissu cérébral adjacent (au niveau des régions où siège le rehaussement IRM). La chirurgie a démontré la récurrence locale du glioblastome avec Ki-67 de 40% (14).

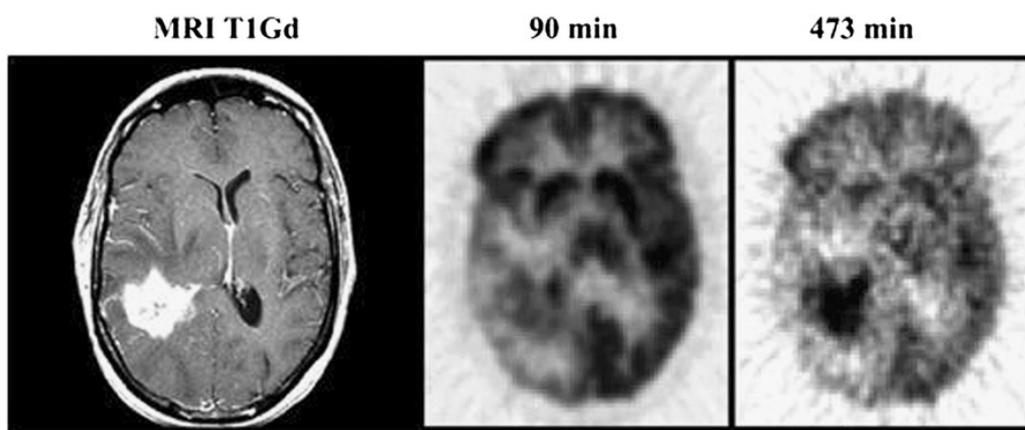


Figure 25 : Glioblastome temporal droit

Coupes axiales : T1 gadolinium (image de gauche) montrant une prise de contraste et TEP au ^{18}F -FDG à différents temps montrant une majoration du contraste entre 90 et 473min (84).

Acides aminés et traceurs nucléosidiques :

Les acides aminés et les analogues d'acides aminés sont particulièrement intéressants pour l'imagerie TEP des tumeurs cérébrales en raison de leur forte absorption dans le tissu tumoral et une faible absorption dans le tissu cérébral normal (Figure 28).

¹¹C-MET (¹¹C-méthionine) :

La plupart des études de TEP ont été réalisées avec l'acide-aminé ¹¹C-méthionine (48) (50) (53). Bien qu'efficace pour le diagnostic positif initial, la TEP à la ¹⁸F-FET n'a pas montré une efficacité unanime dans la différenciation entre gliome de haut et bas grade. Certains auteurs rappellent que le profil cinétique de la fixation (acquisition dynamique) est utile pour la distinction de ces deux types tumoraux (85)

Cet acide aminé possède une bonne sensibilité et permet une bonne délimitation tumorale (86) et une aide à la biopsie (87).

L'apport de la TEP à la MET a également été démontré lors du suivi de ces patients en tant que facteur pronostique (avec un pronostic significativement meilleur pour les fixations faibles de MET) (88).

Bien que les résultats cliniques soient convaincants, l'utilisation de ¹¹C-méthionine reste limitée à quelques centres équipés d'un cyclotron en raison de la courte demi-vie du ¹¹C (20 min). Par conséquent, de nombreuses tentatives de marquage au fluor 18 sont en cours.

¹⁸F-FET (¹⁸F-Fluoro-ethyl-L-tyrosine) :

Son faible poids moléculaire facilite son transport dans le cerveau indépendamment d'une rupture de la BHE et malgré son mauvais caractère lipophile. Son transport à travers la membrane cellulaire se fait par un transporteur spécifique d'acides aminés : LAT1. Le sous-type LAT2 est un transporteur pour les cellules non-cancéreuses (89).

Cet acide aminé a déjà été évalué dans différentes applications d'oncologie clinique. Sa captation est bonne dans les gliomes de haut et bas grade ce qui aide au diagnostic.

La TEP à la ¹⁸F-FET est reconnue pour avoir considérablement amélioré l'efficacité diagnostique des biopsies ciblées. Le diagnostic tumoral par biopsie est de 68% (IRM seule) et 97% (IRM + TEP à la ¹⁸F-FET) (90).

Une étude récente portant sur 33 patients atteints de gliomes de grade II démontre que la captation de la FET pourrait être intégrée dans l'évaluation pronostique de ces tumeurs (91).

Le diagnostic de récurrence est évalué dans l'étude de Pérez-Larraya en 2014, sur 53 patients suspects de récurrence clinique. Tous les patients avaient subi une chirurgie et divers traitements adjuvants. Les 42 patients en récurrence chirurgicalement prouvée avaient une augmentation de la fixation de la ¹⁸F-FET. Seulement 11 patients sans récurrence avaient une hyperfixation modérée des marges de chirurgie. Dans cette étude, une fixation intense et focale de la ¹⁸F-FET était considérée comme suspecte de récurrence, alors qu'une fixation modérée et diffuse autour de la cavité de résection était considérée comme une séquelle thérapeutique bénigne (14) (figure 26). Le meilleur seuil pour le rapport SUVmax tumoral/péri-lésionnel permettant le diagnostic de récurrence a été fixé à 2,0 (92).

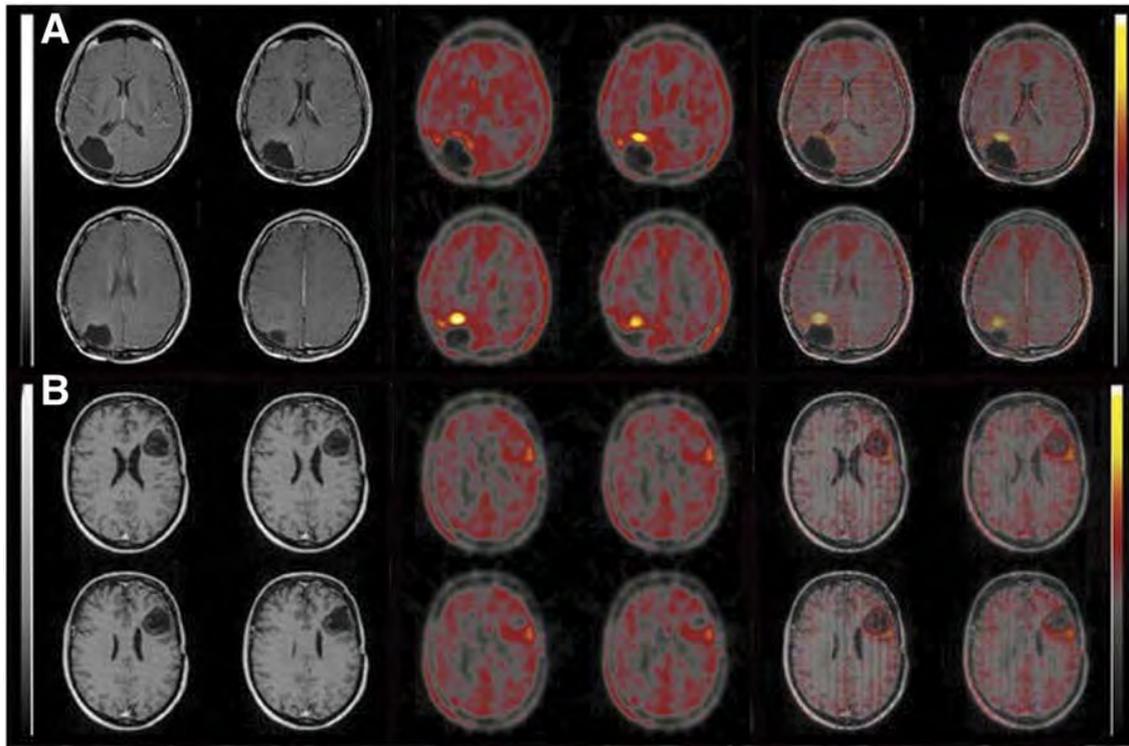


Figure 26 : coupes axiales IRM (images de gauche), TEP à la ^{18}F -FET (images du milieu) et fusion IRM-TEP (images de droite), à la recherche d'une récurrence gliale (83)

A : Astrocytome anaplasique en récurrence, prouvée par biopsie, 20 mois après le diagnostic initial. L'IRM, ne montrant pas de prise de contraste, est considérée comme normale. La TEP à la ^{18}F -FET montre une hyperfixation focale de la marge chirurgicale antérieure, avec un SUV maximal de 3,0 et un rapport de 4,0 par rapport à la substance blanche homolatérale.

B : Astrocytome de grade II opéré et traité par radiothérapie. Suspicion de récurrence à 67 mois du diagnostic initial, dédouanée par biopsies multiples. L'IRM montre une prise de contraste modérée au niveau de la marge chirurgicale postérieure. La fixation ^{18}F -FET est modérée et diffuse avec un SUVmax de 1,7 et un ratio de 1,75 par rapport à la substance blanche péri-lésionnelle.

^{18}F -FDOPA (^{18}F -fluorodopamine) :

C'est un analogue d'acide aminé aromatique converti en dopamine en intracérébral (neurotransmetteur de la famille des catécholamines). Comme la ^{18}F -FET, la ^{18}F -FDOPA passe à travers la membrane cellulaire en utilisant le transport d'acides aminés LAT (93). Elle possède une autorisation de commercialisation en France et est disponible pour la détection des récurrences tumorales. En effet, son absorption est plus élevée dans les tumeurs de bas grade que le ^{18}F -FDG (94) (Figure 27).

De nombreuses études tentent de montrer sa valeur prédictive sur la récurrence (95).

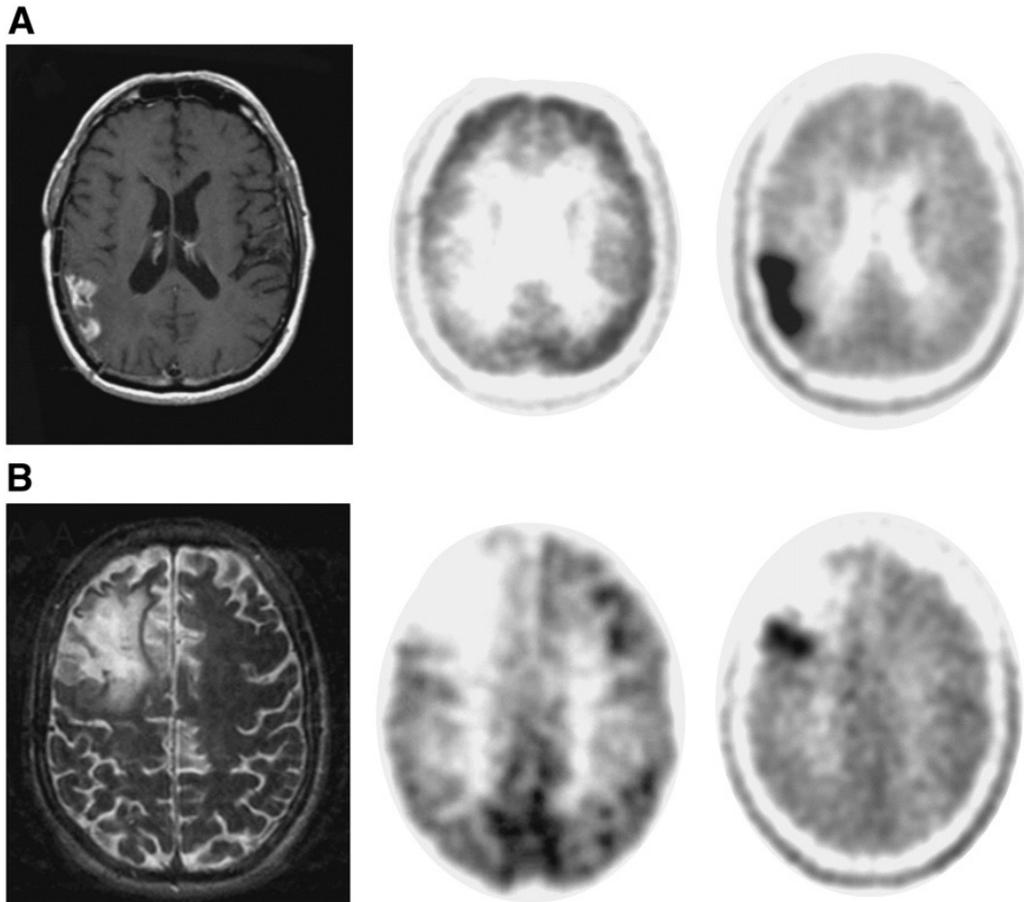


Figure 27 : Coupes axiales IRM (images de gauche), ^{18}F -FDG TEP (images du milieu) et ^{18}F -DOPA TEP dans l'évaluation de la récurrence gliale (83)

A: récurrence de glioblastome

B: récurrence d'oligodendrogliome grade II

^{18}F -FLT (3'-(^{18}F)- Fluoro-3'-deoxythymidine) :

La ^{18}F -FLT est le radiopharmaceutique nucléosidique le plus largement utilisé. Ce traceur radioactif permet de mesurer l'activité de thymidine-kinase cellulaire. Cette activité semble être proportionnelle à la prolifération tumorale et à l'expression de Ki67 (96). L'absorption se fait par le transporteur ENT notamment ENT1 qui est le plus abondant dans le système nerveux central (97). De nombreuses études cliniques montrent l'importance de ce radiopharmaceutique pour la détection tumorale et l'évaluation de la réponse thérapeutique des gliomes. Toutefois, ce radiotracer semble avoir une sensibilité inférieure à la FET. La FLT nécessite en partie une altération de la BHE afin de pénétrer dans le tissu cérébral, ce qui suggère que l'accumulation ^{18}F -FLT reflète également l'inflammation (97). Malgré tout la FLT semble avoir une bonne valeur pronostique (98).

Actuellement, ce radiopharmaceutique est disponible uniquement dans le cadre d'essais cliniques.

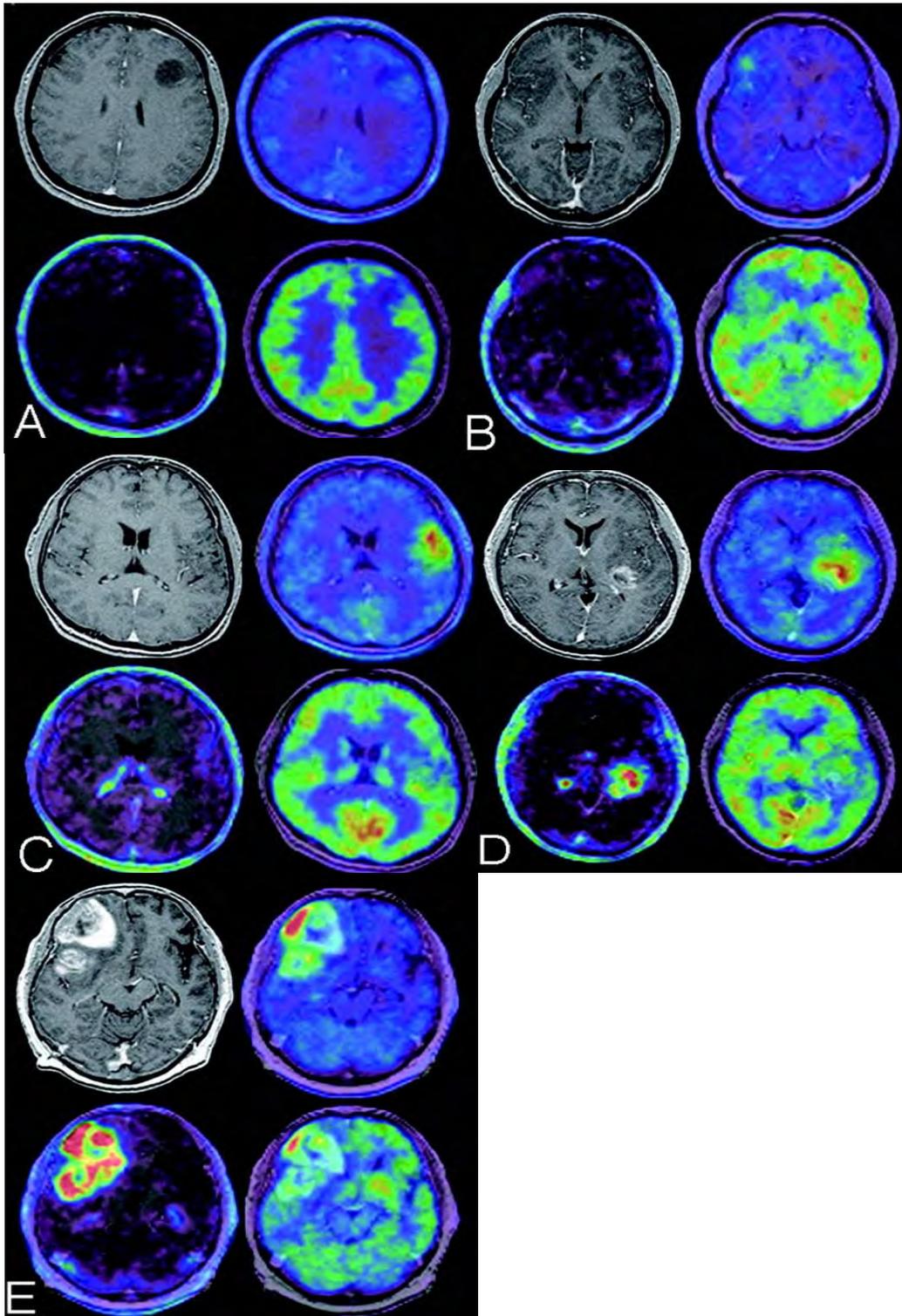


Figure 28 : Iconographie en coupes axiales des différents radiopharmaceutiques TEP dans différents types de gliomes (99)

Images en haut à gauche : séquences IRM pondérées T1 avec injection de gadolinium; Images en haut à droite : TEP ^{11}C -MET fusionnées avec IRM ; Images en bas à gauche : TEP ^{18}F -FCholine fusionnées avec IRM ; Images en bas à droite : TEP ^{18}F -FDG fusionnées avec IRM.

A-astrocytome diffus ; B-oligoastrocytome ; C-oligodendrogliome ; D-astrocytome anaplasique ; E-glioblastome multiforme.

c) Autres pistes, autres traceurs :

D'autres radiopharmaceutiques sont actuellement au stade de recherche fondamentale, par exemple la ^{18}F -FMISO pour évaluer l'hypoxie tumorale et les traceurs ciblant la voie de l'intégrine RGD.

^{18}F -FCH (^{18}F -fluorocholine) :

La croissance cellulaire est corrélée à la prolifération membranaire. La choline est une petite molécule précurseur de la synthèse des phospholipides membranaires (100). Ce n'est pas un traceur idéal pour les gliomes car l'inflammation ne peut être différenciée de tissu tumoral (101) et que sa captation cérébrale est fortement affectée par les perturbations de la BHE (102). Ce radiopharmaceutique a l'autorisation de commercialisation en France pour la détection du cancer de la prostate et est facilement disponible.

^{18}F -FMISO (^{18}F -Fluoromisonidazole) :

Le ^{18}F -FMISO est un radiopharmaceutique TEP révélateur de l'hypoxie (103). L'hypoxie tumorale est liée à des anomalies durant l'angiogenèse et à la diminution de la diffusion tissulaire de l'oxygène. Elle est directement associée à la progression tumorale et à la résistance à la radiothérapie (104).

L'hyperfixation du ^{18}F -fluoromisonidazole est retrouvée dans les gliomes de haut grade, mais pas dans les gliomes de bas grade (105).

Aucune corrélation n'a encore été démontrée avec l'expression du marqueur d'angiogenèse VEGF-R (106).

Ainsi, le fluoromisonidazole pourrait avoir un rôle dans la décision thérapeutique initiale et le suivi du traitement (107) (Figure 29).

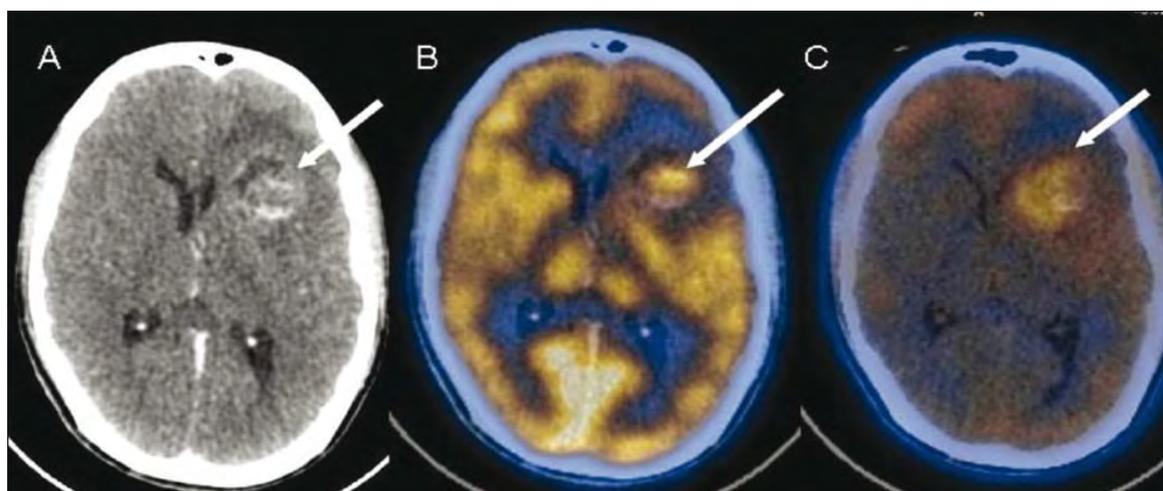


Figure 29 : Astrocytome anaplasique frontal gauche

A : Scanner avec injection de produit de contraste, montrant une lésion solide kystique avec prise de contraste hétérogène

B : TEP TDM au ^{18}F -FDG montrant une fixation du traceur dans la partie solide de la lésion

C : TEP TDM au ^{18}F -FMISO montrant une hyperfixation diffuse évocatrice d'une importante hypoxie tumorale. (Mathew D'Souza, Indian journal of radiology and imaging, 2011)

¹⁸F-Intégrine-FRGD :

Les intégrines sont des glycoprotéines impliquées dans les rapports entre cellule et matrice. Une des applications est l'utilisation de ces molécules comme traceur de l'angiogenèse afin de sélectionner les patients relevant d'un traitement par anti-angiogéniques.

⁶⁸Ga-DOTA-TOC :

Le ⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octréotide est un analogue de la somatostatine. Il était initialement étudié dans les méningiomes parce qu'il révèle l'expression du récepteur de la somatostatine de type 2. Il est en cours d'évaluation dans les gliomes.

IV - PROBLEMATIQUE ACTUELLE : DIAGNOSTIC ET EVALUATION PRONOSTIQUE DES GLIOMES AU BILAN INITIAL :

Comme nous l'avons vu précédemment, la prise en charge des gliomes est complexe. Cette complexité s'explique :

Premièrement par la difficulté à obtenir le diagnostic exact du grade histologique tumoral. En effet, nous avons abordé les difficultés de la biopsie ciblée, de l'hétérogénéité histologique des gliomes et les difficultés de lecture anatomo-pathologique. Le diagnostic de certitude est bien sûr le préalable à une prise en charge efficace.

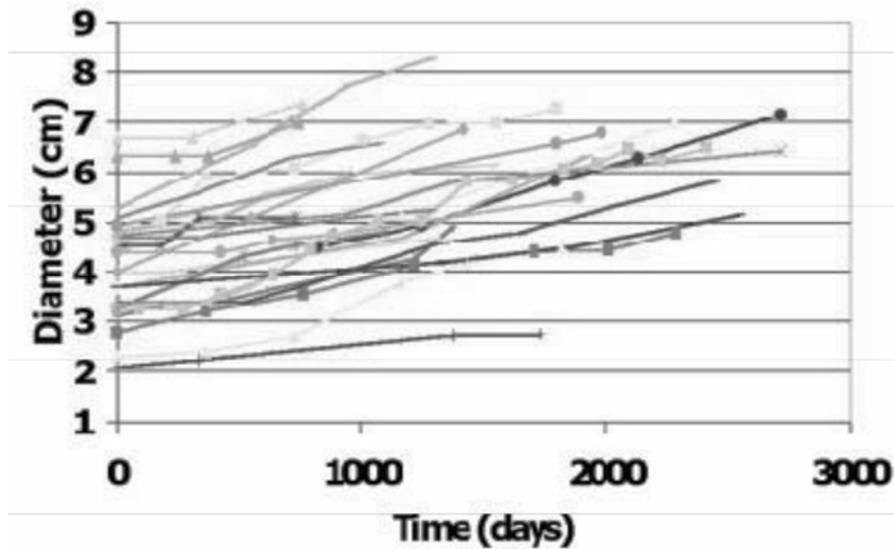
Quelle est la place de la médecine nucléaire dans cette problématique ?

Deuxièmement par le comportement tumoral des gliomes. Il est très différent du comportement des autres tumeurs solides ; c'est particulièrement vrai pour les gliomes de bas grade infiltrant. En effet, la progression lente et quasiment inévitable vers des tumeurs de plus haut grade est une particularité des tumeurs gliales.

Le travail de Pallud et coll. en 2006 a permis de distinguer deux groupes pronostiques au sein d'une population de gliomes de grade II, suivant la vitesse de croissance tumorale (> ou < à 8mm/an) (Figure 30).

N'existe-t-il pas des informations pronostiques lors du bilan initial qui aideraient le clinicien à distinguer ces populations de pronostics différents?

Quelle peut être la place de la médecine nucléaire dans l'évaluation pronostique lors du bilan initial de la tumeur ?



*Figure 30: Illustration de la variabilité interindividuelle concernant la croissance volumique des gliomes de bas grade
(Mandonnet, Ann Neurol, 2003)*

1. Concept de « médecine personnalisée » et d' « hétérogénéité tumorale » en neuro-oncologie :

Dans les années 1950, l'avancée des connaissances ne permettait pas de connaître parfaitement la physiopathologie des affections cancéreuses. Les médecins utilisaient les traitements grâce à leurs connaissances empiriques. Un nouveau concept naît des observations cliniques d'un urologue de Chicago, Charles Huggins. En bloquant la production endogène de testostérone, il a permis la rémission de certains adénocarcinomes prostatiques. Il démontre par là qu'il est possible de cibler de façon élective un sous-type de cancer, en se basant sur des observations cliniques, physiologiques et moléculaires.

Cette expérience est le prélude de la « médecine personnalisée ». La prise en charge s'adapte aux caractéristiques tumorales moléculaires, génétiques, épigénétiques et aux caractéristiques du patient.

Notre capacité à caractériser la cellule tumorale a augmenté de façon exponentielle ces dernières années, grâce aux progrès médico-techniques. Nous percevons donc mieux la diversité tumorale, ce qui permet des considérations ambitieuses quant à l'évaluation diagnostique, pronostique, prédictive et thérapeutique.

De plus, la compréhension des tumeurs cérébrales de l'adulte est rendue encore plus complexe par l'hétérogénéité intra-tumorale de la tumeur. En effet, une tumeur présente différents contingents histologiques dont le comportement et la réponse aux traitements s'avèrent différents.

2. Hétérogénéité histopathologique : facteurs pronostiques et prédictifs :

La différenciation entre facteurs pronostiques et facteurs prédictifs dans l'affection tumorale gliale est difficile. Le terme « pronostic » vise à indiquer un effet sur le résultat qui est indépendant des interventions thérapeutiques. Le terme « prédictif » signifie qu'un facteur retrouvé au sein de la tumeur permet d'affirmer qu'un traitement va être plus efficace qu'un autre dans ce type tumoral.

Pour les tumeurs solides, ces notions se réfèrent le plus souvent à la biologie, l'anatomo-pathologie et à la génétique tumorale. La compréhension correcte de ces deux notions prend tout son sens dans la discussion sur les conséquences du statut 1p/19q, O6-méthylguanine méthyltransférase (MGMT) et isocitrate déshydrogénase (IDH).

a) Gliomes de bas grade :

Les facteurs pronostiques bien établis sont histo-cliniques.

- Type histologique :

Les oligodendrogliomes ont un meilleur pronostic que les astrocytomes tandis que les oligoastrocytomes ont un pronostic intermédiaire.

- Codéletion 1p/19q :

La codéletion 1p/19q est le seul facteur pronostique moléculaire identifié à ce jour pour les gliomes de bas grade (108) (Figure 31).

- Mutations IDH :

Les mutations IDH1 et IDH2 sont depuis peu de temps envisagées comme des facteurs pronostiques favorables indépendants (109).

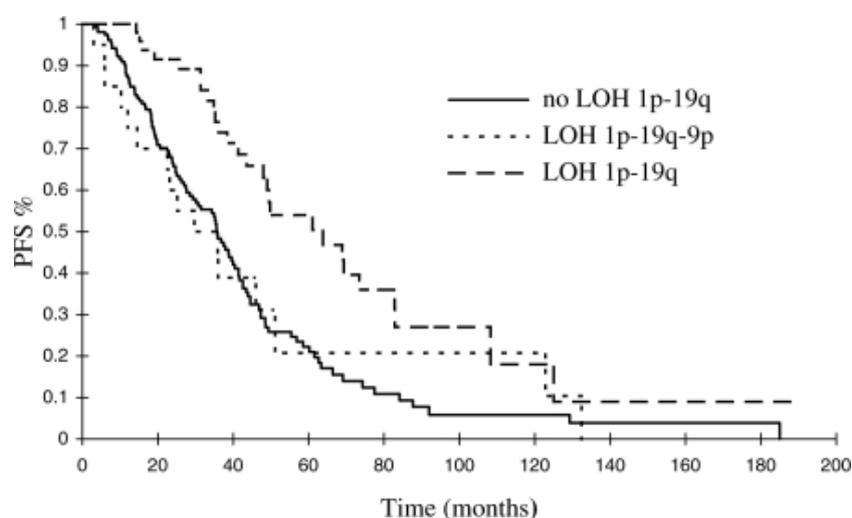


Figure 31 : Avantage pronostique conféré par une codéletion 1p/19q sur la survie sans récurrence dans une population de gliomes de bas grade (108)

b) Gliomes de haut grade :

Outre les facteurs cliniques classiques, sont identifiés des facteurs pronostiques histologiques et moléculaires :

- Type histologique :

Un phénotype oligodendrogial est de meilleur pronostic qu'un phénotype mixte. Un phénotype mixte est lui-même de meilleur pronostic qu'un phénotype astrocytaire.

- La codélétion 1p/19q :

Cette codélétion constitue une véritable signature moléculaire des oligodendrogliomes anaplasiques et est associée à un sous-groupe de meilleur pronostic. C'est aussi un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie de type PCV, probablement au témozolomide et à la radiothérapie externe, même si cette dernière notion est moins établie. Une étude européenne de 2006 a étudié et prouvé que la codélétion 1p/19q définissait un sous groupe favorable d'oligodendrogliome (Figure 32).

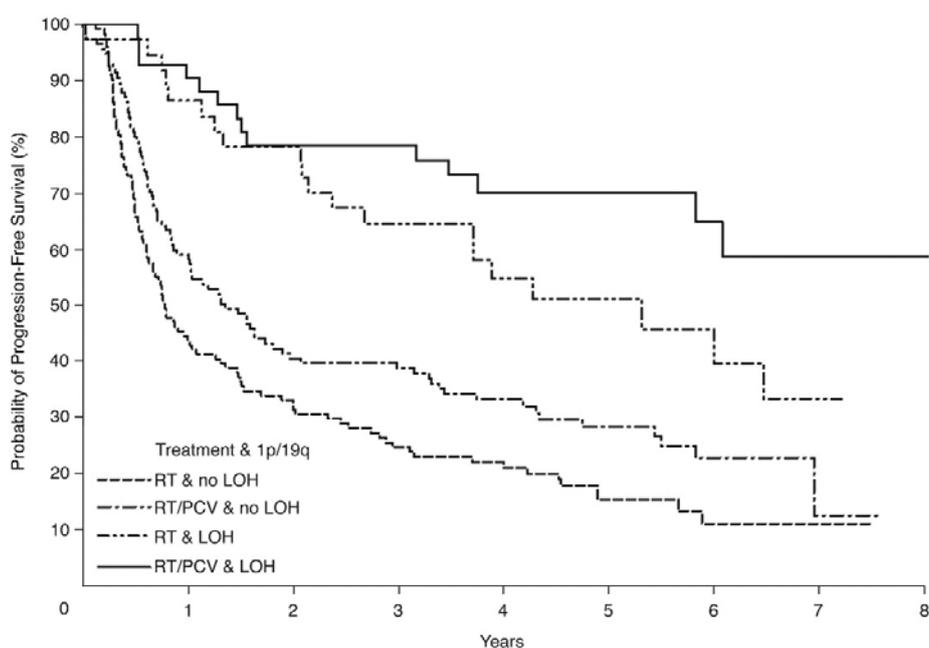


Figure 32 : Survie sans progression des groupes avec et sans codélétion 1p/19q suivant le traitement (radiothérapie ou radio-chimiothérapie)

LOH (co-délétion 1p/19q) ; RT (radiothérapie) ; PCV (Procarbazine-Lomustine-Vincristine) (EORTC, JCO 2006)

- Les mutations EGFR :

Dans les astrocytomes de grade IV ou les glioblastomes, les anomalies de l'EGFR sont fréquemment retrouvées, notamment l'expression d'un variant spécifique, le variant III (EGFRvIII). Sa valeur pronostique est discutée et fait l'objet de nombreux travaux. L'expression de l'EGFRvIII et de PTEN semble être un facteur de réponse aux inhibiteurs de l'EGFR, utilisés en essai thérapeutique dans les glioblastomes.

- La méthylation du promoteur de MGMT (O6-méthylguanine-ADN-méthyltransférase) :

C'est un facteur prédictif de la réponse aux alkylants. La perte d'expression de cette enzyme de réparation de l'ADN par régulation épigénétique est associée à une meilleure réponse au témozolomide et à une augmentation de la survie dans les glioblastomes. Le statut MGMT est désormais un facteur de stratification dans de nombreux essais cliniques.

- Les mutations IDH1 et IDH2 :

Les gliomes présentant une mutation IDH1 ou, moins fréquemment, une mutation IDH2, sont associés à un meilleur pronostic par rapport à leurs homologues de type sauvage (110).

3. Clinique

Facteurs pronostiques cliniques largement acceptés par la communauté des neuro-oncologues.

- L'âge au moment du diagnostic : un âge supérieur à 40 ans lors du diagnostic est considéré comme péjoratif (111). Plus la maladie se déclare tardivement, plus la survie est abaissée et plus la possibilité de prise en charge ambitieuse l'est également.

- La symptomatologie : la présence de symptômes est un élément de mauvais pronostic. Les symptômes épileptiques et les déficits neurologiques préopératoires sont particulièrement péjoratifs (98) (112).

- L'état général : le stade OMS de l'état général au bilan initial est bien sûr déterminant pour la suite de la prise en charge et le pronostic du patient. L'état général est également évaluable par l'indice de performance de Karnofsky (Annexe 16) et l'indice de performance ECOG (Annexe 17). Ainsi, un index de performance élevé (Karnofsky >70 ou ECOG <2) est de meilleur pronostic.

4. IRM

- La taille de la tumeur :

Les résultats de la neuro-imagerie donnent peu de critères spécifiques aux tumeurs gliales. En effet, un volume tumoral important est associé à un mauvais pronostic, comme dans la plus part des cancers solides. Pour les gliomes de bas grade, on considère que la taille limite est 5 à 6 cm, au-delà les patients entrent dans le groupe de mauvais pronostic. Certaines études évoquent le volume de 10mL (113).

- Le franchissement de la ligne médiane :

C'est le critère morphologique particulièrement intéressant et approprié pour l'évaluation des gliomes de bas grades. En effet, ce sont souvent de volumineuses tumeurs infiltrantes. Le franchissement de la ligne médiane cérébrale est corrélé à la survie globale et sans récédive.

- La cinétique de croissance :

Lors des réévaluations la vitesse de croissance des volumes tumoraux est bien sûr inversement corrélée à la survie (114) (Figure 33).

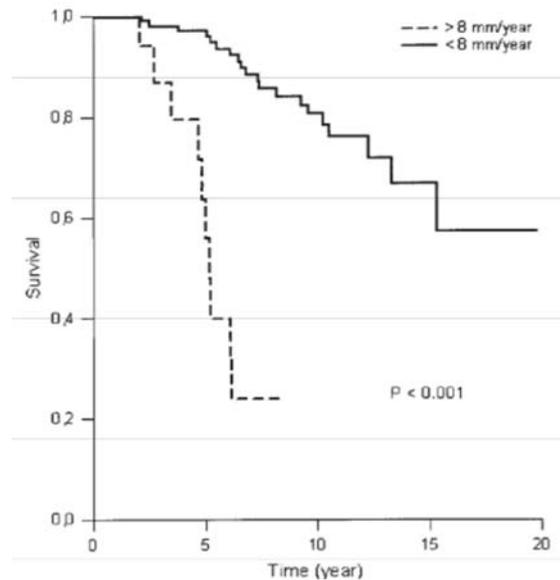


Figure 33 : Cinétique de croissance tumorale et survie (Pallud et al, Ann Neurol 2006)

- La prise de contraste à l'injection de gadolinium :

Il existe des données contradictoires dans la littérature, pour savoir si la prise de contraste est associée à un mauvais pronostic (68) (67). La plupart des équipes considèrent ce paramètre comme hautement négatif concernant le pronostic.

- Le paramètre de perfusion :

Sur l'IRM de perfusion, une faible rCBV est corrélée avec une survie globale et sans récurrence plus longue (69).

5. Place de la TEP TDM à la ¹⁸F-FET, rationnel de notre étude :

a) FET : brève description pharmacologique :

La possibilité de marquage de la tyrosine au Fluor18 permet une synthèse et une distribution avec les mêmes modalités que celles suivies pour l'obtention de ¹⁸F-FDG, ce qui fait de la FET, à l'instar du FDG, un traceur disponible et utilisable par l'ensemble des centres TEP.

- **Propriétés pharmacodynamiques :**

La ¹⁸F-fluoro-éthyltyrosine est un analogue d'acide aminé qui est capté par un système de transport identique à celui de l'acide aminé FET. Le transport via le système L

(115) se fait à travers la paroi cellulaire, mais n'est pas incorporé dans les protéines. Ce système de transport est accru uniquement dans les tumeurs et non dans les cellules inflammatoires. C'est ce qui explique la spécificité de la ^{18}F -Fluoro-éthyltyrosine pour les tumeurs (116) (117).

- Pharmacocinétique :

La ^{18}F -Fluoro-éthyltyrosine (Figure 34) est excrétée dans l'urine. Hormis dans la vessie, on trouve une faible absorption ($\text{SUV} < 1.6$) dans les organes sains. Dans les tumeurs, le comportement cinétique dépend du grade de la tumeur. Dans les tumeurs bénignes, la concentration du traceur augmente en continu dans l'heure qui suit l'injection alors qu'elle retombe après une phase initiale dans les tumeurs malignes.

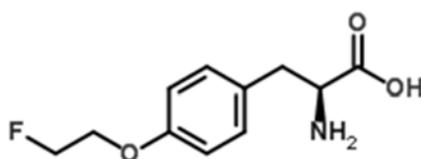


Figure 34 : Schéma moléculaire de la ^{18}F -Fluoro-éthyltyrosine
(Leung K, *Molecular Imaging and Contrast Agent Database*, 2004-2013)

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'imagerie TEP à la ^{18}F -FET a démontré son intérêt dans plusieurs indications concernant la prise en charge des gliomes, tous grades confondus. On insistera sur les bons résultats au moment du bilan initial (diagnostic, évaluation du grade, orientation biopsique) et dans l'évaluation de la reprise évolutive.

Il faut cependant relever le manque de données dans la littérature sur l'intérêt de cette technique d'imagerie dans la population spécifique des gliomes de bas grade.

Quelle est la place de la TEP TDM à la ^{18}F -FET lorsqu'un patient débute sa prise en charge avec un diagnostic à l'IRM de gliome de bas grade?

b) Problématique diagnostique et pronostique et enjeux cliniques : place de la TEP TDM à la ^{18}F -FET, en conditions réelles :

Problématique diagnostique :

Plusieurs études se sont d'ores et déjà intéressées à ce radiopharmaceutique dans l'évaluation des gliomes, avec des résultats prometteurs. L'étude de Weber et coll. a comparé les données de la TEP MET avec celles de la TEP FET chez 16 patients atteints de tumeurs cérébrales, avec des rapports de captation tumorale identiques (118).

Depuis ces travaux, plusieurs études ont été publiées avec des résultats encourageants concernant l'utilisation de la TEP ^{18}F -FET, en particulier sur sa valeur diagnostique (119). Ces études s'intéressent principalement aux gliomes de haut grade.

Certains auteurs signalent une amélioration de la spécificité diagnostique lorsque les données TEP FET sont associées à celles de l'IRM spectroscopique (119).

Peu d'études se sont concentrées spécifiquement sur l'intérêt de la FET dans l'évaluation des gliomes de grade II.

L'étude de Popperl et coll. sur 54 patients a retrouvé des captations de FET différentes selon le grade de malignité avec des ratios de captation de $2,16 \pm 0,98$ pour les 20 gliomes de bas grade (120).

Peu d'informations sont disponibles sur la valeur de la TEP à la ^{18}F -FET lorsqu'une IRM diagnostic a diagnostiqué un gliome de bas grade. Néanmoins, les analyses descriptives de la littérature démontrent qu'il n'est pas rare qu'un gliome de haut grade soit pris pour un gliome de bas grade à l'IRM.

Quelle est la place de la TEP TDM à la ^{18}F -FET, lorsque le bilan IRM initial est en faveur d'un gliome de bas grade ? Peut-elle avoir l'ambition de compléter le bilan diagnostique initial en réduisant le taux d'erreurs diagnostiques ?

Problématique pronostique :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'évolution de deux gliomes histologiquement identiques est variable, ceci est lié à ses particularités moléculaires. De plus, deux patients présentant à la biopsie des gliomes histologiquement identiques, évoluent différemment. Ceci est lié à l'hétérogénéité de la masse tumorale. Ces constatations sont particulièrement vraies pour la vitesse de croissance des gliomes de bas grade. On parle communément de « pentes de croissance individuelles ».

Peu de données scientifiques sont fournies par la littérature concernant la valeur pronostique de l'imagerie TEP TDM à la ^{18}F -FET lors de l'évaluation initiale des gliomes.

Quelle est la place de la TEP à la ^{18}F -FET, dans l'évaluation pronostique lors du bilan initial ?

SECONDE PARTIE :
TRAVAIL DE RECHERCHE

I - INTRODUCTION :

La prise en charge des gliomes nécessite une évaluation initiale rigoureuse. L'IRM cérébrale standard complétée d'une acquisition multimodale est actuellement la seule technique d'imagerie recommandée dans le bilan initial local. Comme nous l'avons décrit précédemment, l'IRM présente des limites en particulier concernant les performances diagnostiques, l'évaluation du grade tumoral et l'évaluation pronostique.

L'avenir de la prise en charge en neuro-oncologie comme dans d'autres disciplines médicales est l'utilisation de plusieurs modalités d'imagerie, afin d'obtenir une évaluation globale du cancer.

La notion d'hétérogénéité tumorale est cruciale dans la pathologie tumorale gliale et justifie encore un peu plus cette nécessité de bilan multimodal.

L'objectif ambitieux est de parvenir à la prise en charge personnalisée, d'« un » patient et d'« une » tumeur.

L'amélioration du diagnostic positif et de la caractérisation en grade du gliome lors du bilan initial est primordiale. En effet, nous savons que le bilan standard classique est parfois responsable d'un « up staging » ou d'un « down staging » du gliome.

L'évaluation pronostique est également primordiale, afin d'adapter la prise en charge thérapeutique, les modalités de surveillance, etc.

Quelle est au sein de cet objectif ambitieux, la place de la TEP TDM à la ^{18}F -FET. L'objectif du travail qui suit, est de préciser les performances diagnostiques et pronostiques, de cet examen, lorsque l'IRM du bilan initial est en faveur d'un gliome hémisphérique de bas grade.

II - METHODOLOGIE :

Le travail de recherche qui suit est réalisé sur la population d'une étude multicentrique appelée « FET II », dont le promoteur est le centre hospitalo-universitaire de Toulouse, l'investigateur principal est le Professeur Pierre Payoux et l'investigateur coordinateur est le Dr Alexandra Bénouaich-Amiel. Cette étude a permis d'inclure 83 patients.

Le travail qui suit est une étude prospective, ouverte, non randomisée et monocentrique, réalisée au centre hospitalo-universitaire de Toulouse.

1. Population :

a) Critères d'inclusion :

L'étude est proposée à l'ensemble des patients, pris en charge pour suspicion de gliome de bas grade, fondée sur les données cliniques et radiologiques (IRM

morphologique) et chez qui une confirmation histologique est planifiée. L'ensemble des critères doivent être présents :

- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Diagnostic de gliome de grade II évoqué sur les données cliniques et IRM morphologique,
- Réalisation d'une IRM cérébrale pré opératoire en condition de neuro-navigation (séquences axiales T2, Flair, T1, T1 après injection de gadolinium) dans un délai de un mois avec la TEP TDM à la ¹⁸F-FET,
- Examen histologique planifié dans un délai de un mois avec la TEP TDM à la ¹⁸F-FET, par exérèse (complète ou partielle) ou par biopsie,
- Patient ayant signé un consentement éclairé,
- Absence de contre-indication à la TEP TDM,
- Absence de contre-indications à l'IRM.

b) Critères d'exclusion :

- Gliome de grade II ayant déjà reçu un traitement spécifique par radiothérapie et ou chimiothérapie,
- Femme enceinte ou allaitante,
- Poids supérieur à 120 Kg,
- Contre-indication à la TEP TDM,
- Contre-indication à l'injection de gadolinium,
- Contre indication à l'IRM (corps étrangers magnétiques, pace-maker, insuffisance rénale sévère),
- Patient sous tutelle ou curatelle,
- Absence de couverture par la sécurité sociale.

c) Modalités de recrutement :

Les patients sont recrutés à l'issue de la procédure diagnostique habituellement utilisée et validée, pour les gliomes de grade II (évaluation pré thérapeutique et validation d'une prise en charge par une réunion de concertation pluridisciplinaire).

Tous les patients présentant les critères d'éligibilité se sont vus proposer une participation à l'étude, par l'intermédiaire du médecin référent clinicien (neurologue, neuro-oncologue, oncologue, neurochirurien).

Les patients acceptant le principe de cette étude sont ensuite orientés vers le médecin investigateur de l'étude, afin que les modalités du protocole leurs soient expliquées.

Lors de cet entretien les critères d'inclusion et d'exclusion sont vérifiés, les conditions de l'examen, les contraintes et l'objectif poursuivis sont détaillés au patient.

Un formulaire de consentement éclairé leur est remis (Annexe 18).

2. Déroulement de l'étude :

a) Visites d'inclusion :

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont vérifiés lors de cette visite. Un test de grossesse urinaire (dosage qualitatif de β HCG) est réalisé chez toutes les patientes non ménopausées.

Un délai de réflexion minimum entre l'information et la signature du consentement est respecté (ce délai, variable selon les patients, est compatible avec les contraintes liées à la réalisation de l'étude à savoir, la possibilité d'organiser un examen par Tomographie par Emission de Positons avant la date fixée par le chirurgien pour la réalisation de l'acte chirurgical)

Le consentement éclairé est obtenu lors de cette visite et le patient (sous réserve de la négativité du test de grossesse) est alors inclus dans l'étude.

b) Prise en charge initiale :

- Une IRM morphologique préopératoire en condition de neuro-navigation après injection de gadolinium est réalisée dans un délai maximum de un mois avec l'examen TEP.

- La TEP TDM à la ^{18}F -FET est réalisée avant tout geste chirurgical, avant confirmation histologique et avant tout traitement spécifique (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Le délai entre TEP et IRM ne doit pas dépasser un mois.

- Obtention du diagnostic histologique :

Dans le cadre du protocole, la confirmation histologique peut être effectuée aussi bien lors d'une biopsie que lors d'une exérèse de la lésion.

Celle-ci doit être obtenue dans un délai de un mois maximum après la réalisation de la TEP à la ^{18}F -FET.

Le choix de la technique opératoire est fait par le chirurgien et au mieux des intérêts du patient (selon la taille et la localisation tumorale, la proximité de zone fonctionnelle et après avoir informé le patient des différentes options thérapeutiques).

c) Suivi des patients :

Les patients bénéficient du suivi habituel dans la prise en charge des gliomes de grade II. Ce suivi est coordonné par leur médecin référent. Il implique habituellement une évaluation clinique et IRM régulière (tous les 3 à 6 mois selon les pratiques et l'évolution clinique du patient).

Les données de suivi de ces patients sont colligées dans le dossier source, en marge du protocole FET II afin de réaliser le travail qui suit (notamment les données concernant les traitements choisis, la date de récurrence, la date de décès, etc.).

d) Contraintes liées à l'étude :

Il n'y a pas de période d'exclusion au cours de laquelle le patient ne pourra participer à une autre recherche. Le patient n'est pas inscrit au fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches médicales, géré par le ministère de la santé. Les frais de transports de patients sont pris en charge en cas de demande (sauf si patient est déjà hospitalisé pour une autre raison au moment de l'inclusion et de la réalisation du TEP).

3. Conditions de réalisation de la TEP TDM à la ^{18}F -FET :**a) Obtention du traceur ^{18}F -FET :**

La ^{18}F -FET est synthétisée sur site par la radiopharmacie du CHU de Toulouse, sous la responsabilité du Dr Mathieu Tafani, radiopharmacien. La synthèse du radiopharmaceutique est effectuée selon la même méthode décrite par Wester et coll.

Cette méthode a été évaluée et validée dans notre centre lors de l'étude AOL 2004 : 04 055 02.

b) Réalisation de la TEP à la ^{18}F -FET :

La TEP TDM à la ^{18}F -FET est réalisée avant tout geste chirurgical, avant confirmation histologique et avant tout traitement spécifique (chimiothérapie et/ou radiothérapie). Le délai entre TEP et IRM ne doit pas dépasser 30 jours. Le patient doit être à jeun d'au moins 4 heures.

Après la mise en place d'un cathéter veineux au pli du coude, le patient est allongé sous la caméra, sa tête maintenue au moyen d'une têtère et des sangles, laissant les yeux, la bouche et les oreilles dégagés. Afin de s'assurer de l'absence de mouvement en cours d'examen, des repères sont tracés sur la peau en regard des faisceaux laser de repérage.

Le protocole d'imagerie proprement dit débute par une acquisition d'une image de transmission permettant de mesurer les coefficients d'atténuation.

Une fois cette première acquisition réalisée et sans modification de la position de la tête du sujet, 2,6 MBq/kg (maximum 185 MBq) de ^{18}F -FET sont injectés par le cathéter veineux périphérique.

L'acquisition est de 20 minutes en « List-Mode ».

Pour chaque patient, l'acquisition TEP ^{18}F -FET corrigée de l'atténuation est recalée puis fusionnée sur la séquence T2Flair de l'IRM sur console Siemens (Logiciels 3DTM et True DTM), en utilisant une méthode tridimensionnelle basée sur l'information mutuelle.

c) Analyse des données de la TEP ¹⁸F-FET :

- Analyse qualitative visuelle :

Cette analyse est faite en deux temps : sans connaissance des acquisitions IRM réalisées puis avec fusion des acquisitions TEP à la ¹⁸F-FET et IRM (séquence Flair de délimitation tumorale).

- Analyse quantitative dans la zone tumorale définie selon l'IRM :

Une analyse quantitative est réalisée dans la zone définie sur la base de l'IRM morphologique et de nouveau effectuée après fusion d'images TEP ¹⁸F-FET avec l'acquisition IRM.

La zone tumorale sur l'IRM sera déterminée selon les critères standards actuels de délimitation tumorale c'est-à-dire selon l'hypersignal FLAIR en IRM.

- Au sein de la zone tumorale la captation de FET est mesurée : volume tumoral, SUVmax, SUV min, SUV moyen.

- Une zone, dont le SUVmax correspond à 75 % de la captation maximale de la tumeur, est définie. Les données recueillies dans cette zone sont : volume 75% du SUVmax, SUVmax, SUVmin, SUVmoyen.

- Une zone, dont le SUVmax correspond à 85 % de la captation maximale de la tumeur, est définie. Les données recueillies dans cette zone sont : volume 85% du SUVmax, SUVmax, SUVmin, SUVmoyen.

Le choix des volumes d'intérêt (75% et 85% SUVmax) permet de révéler les zones les plus hyperfixantes de la tumeur.

- Analyse quantitative cérébrale controlatérale saine :

Une VOI de 15cm³ représentant le bruit de fond controlatéral est tracée. Cette VOI doit éviter les noyaux gris centraux, les structures osseuses, les tissus sous-cutanés et le cervelet.

Les mesures réalisées sont les mêmes que pour la zone tumorale.

- Analyse quantitative cérébelleuse saine :

Une VOI de 15cm³ représentant le bruit de fond cérébelleux est déterminée. Elle doit éviter les régions osseuses et le tissu cérébral en visant une zone médiane.

Les mesures réalisées seront les mêmes que pour la zone tumorale et le bruit de fond controlatéral.

d) Analyse quantitative dans les zones définies :

Le ratio de captation entre tumeur et zone considérée comme saine (cérébrale ou cérébelleuse) est calculé : rapport SUVmax tumoral/SUVmoyen de bruit de fond et rapport SUVmax tumoral/SUVmoyen fosse postérieure.

e) Analyse inter et intra- observateur :

Afin d'évaluer la reproductibilité de l'examen, nous réalisons une seconde évaluation TEP (diagnostic visuel et paramètres quantitatifs) par l'observateur initial (que nous nommerons dans les résultats : V1 et V2).

Nous réalisons également une troisième mesure par un second observateur, médecin spécialisé en médecine nucléaire du CHU de Toulouse.

4. Conditions de réalisation de l'IRM :

a) Conditions de réalisation de l'IRM :

Une IRM morphologique préopératoire en condition de neuro-navigation après injection de gadolinium est réalisée dans un délai de un mois avec l'examen TEP. Des séquences axiales T2 (3 mm), Flair (épaisseur si possible inférieure ou égale à 3 mm), T1 sans et après injection de gadolinium doivent être disponibles.

b) Analyse des données de l'IRM morphologique :

Les zones suspectes d'être tumorales sur l'IRM morphologique sont déterminées de façon standard sur l'hyper signal FLAIR. Une mesure du volume tumoral à l'IRM est réalisée.

L'existence de prise de contraste ne remet pas obligatoirement en cause le diagnostic de gliome de grade II mais les zones prenant le contraste sont souvent considérées comme plus suspectes de malignité et de ce fait sont souvent ciblées, lors des biopsies. Ces zones, lorsqu'elles existent, sont signalées pour l'analyse statistique.

c) Analyse des données en cas de compléments d'imagerie IRM :

De nombreux centres effectuent, en routine, des compléments d'imagerie IRM chez les patients suspects de gliomes de grade II (IRM spectroscopique, séquence de diffusion, perfusion). Ces examens ne sont pas obligatoires dans le cadre du protocole FET II cependant, lorsqu'elles sont présentes, les données recueillies sont incluses dans l'analyse statistique.

5. Condition d'obtention du diagnostic histologique :

a) Rappel sur la procédure usuelle d'obtention du diagnostic histologique lors de la prise en charge pratique de ces patients :

A l'heure actuelle le diagnostic de certitude ne peut être posé que par l'analyse histologique d'un fragment tissulaire. L'examen anatomopathologique représente le gold standard diagnostique (malgré les difficultés liées aux biais d'échantillonnage de ces tumeurs très hétérogènes). Les prélèvements tumoraux sont obtenus par voie chirurgicale par biopsie ou exérèse.

Les biopsies sont ciblées sur les zones définies comme suspectes en IRM et généralement effectuées lors d'une procédure stéréotaxique.

Un minimum de 3 prélèvements étagés est généralement effectué par le chirurgien afin d'obtenir suffisamment de tissu pour être informatif et limiter les biais d'échantillonnage.

b) Procédure d'obtention du diagnostic histologique pour les patients inclus dans le protocole :

Dans le cadre du protocole, la confirmation histologique pourra être effectuée aussi bien lors d'une biopsie stéréotaxique que lors d'une exérèse.

Celle-ci devra être obtenue dans un délai de un mois maximum après la réalisation de la TEP à la ^{18}F -FET.

Le chirurgien dispose de l'ensemble des données d'imagerie disponibles, notamment TEP ^{18}F -FET et IRM.

Le choix de la technique opératoire est déterminé par le chirurgien selon la taille, la localisation tumorale, la proximité des zones fonctionnelles et après avoir informé le patient des différentes options thérapeutiques.

Ce choix est fait en accord avec les pratiques habituelles de l'équipe chirurgicale.

c) Analyse histologique :

L'analyse anatomo-pathologique est l'examen gold-standard pour le diagnostic des gliomes.

Chaque prélèvement est identifié par un numéro et analysé dans les laboratoires de référence selon les critères OMS 2007. Les prélèvements sont analysés « en aveugle » sans que le médecin pathologiste ait connaissance des données d'imagerie métabolique.

Une grille de lecture est remise à chaque centre (Annexe 15). Il s'agit de la grille de lecture CRFS tumeur gliale de l'adulte validée par la Société Française de Neuropathologie.

Une relecture des lames selon la même méthodologie est organisée dans le service de

neuropathologie du CHU de Toulouse par le Pr Emmanuelle Uro-Coste. L'analyse de la délétion chromosomique 1p/19q, méthylation du promoteur MGMT, mutation IDH1 ne sont pas obligatoires dans le protocole FET II. Elles sont colligées et analysées quand elles sont réalisées.

d) Suivi des patients :

La prise en charge des patients est adaptée au grade de la lésion et respecte les référentiels de traitement des gliomes : radiothérapie, chimiothérapie, soins de support. L'étude de suivi est donc réalisée dans les conditions cliniques réelles.

La prise en charge standard nécessite la réalisation régulière d'une IRM et l'évaluation clinique par un neuro-oncologue. A Toulouse cette surveillance est le plus souvent réalisée par le Dr Alexandra Benouaich-Amiel et le Pr Elizabeth Moyal. Cette surveillance est progressivement espacée (tous les 3mois en post-chirurgical puis tous les 6mois à distance).

- Deux paramètres sont en général évalués et colligés dans le dossier médical lors du suivi IRM : la modification du volume tumoral (évoquant une progression tumorale) et l'apparition de zones suspectes de transformation en grade III ou IV de malignité (souvent devant l'apparition de nouvelles prises de contraste et/ou l'apparition de nécrose).

- L'altération de l'état général, l'apparition ou l'intensification des symptômes (épilepsie, déficit neurologique, nécessité d'une corticothérapie ou de majoration des posologies) sont également considérés comme des signes indirects d'évolution de la maladie : récurrence ou transformation de haut grade.

Ces critères clinico-radiologiques de surveillance sont résumés par les critères RANO (Tableau 7). Bien que ne faisant pas partie de l'étude FET II, ces données sont colligées et permettront l'analyse de la valeur pronostique de l'examen TEP TDM à la ¹⁸F-FET.

6. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU de Toulouse, avec l'aide du Dr Benoît Lepage.

7. Objectifs de l'étude :

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la pratique quotidienne et la littérature révèle parfois des discordances entre le diagnostic IRM et le diagnostic gold standard anatomo-pathologique. Hors le parcours de soin classique du patient

début par la réalisation d'une IRM. Celle-ci oriente la prise en charge biopsique et thérapeutique. Une meilleure caractérisation initiale préopératoire permettrait une meilleure prise en charge des patients.

Le premier objectif de notre travail est la recherche de critères visuels (analyse qualitative) ou de paramètres chiffrés (analyse quantitative) sur l'examen TEP TDM à la ^{18}F -FET, capables de compléter l'évaluation en grade faite par l'IRM lors du bilan initial.

L'évolution des gliomes de grade II se fait dans 80 % des cas, sous la forme de récurrences et de transformations anaplasiques. Ces deux modes évolutifs se font en parallèle et causent à terme le décès du patient. La médiane de survie de ces patients est estimée à environ 7-8 ans ; mais la variabilité individuelle est très grande.

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'évaluation pronostique des gliomes lors du diagnostic est difficile. Les seules données de l'imagerie morphologique IRM ne permettent pas de prédire la rapidité d'apparition des récurrences et des transformations anaplasiques.

Le second objectif de l'étude est donc d'évaluer la valeur pronostique lors du bilan initial, de la TEP TDM à la ^{18}F -FET seule et associée aux données de l'imagerie IRM.

III - RESULTATS :

1. Caractéristiques de la population :

Au total, 30 patients ont été pris en charge dans l'étude entre novembre 2010 et juin 2014. 7 patients n'ont pu bénéficier de l'ensemble du bilan pré-chirurgical et ont donc quitté l'étude. La population étudiée comptait 10 hommes soit 43,5% de l'effectif et 13 femmes soit 56,5% de l'effectif. L'âge moyen à l'inclusion était de 44,6 ans. L'état général était bon pour tous les patients (OMS 0).

Il y avait au total 13 patients au diagnostic histologique de gliome de bas grade (56,5%) et 10 patients au diagnostic de gliome de haut grade (43,5%) dont 1 glioblastome. Il y avait 10 oligodendrogliomes, 5 oligoastrocytomes, 4 gangliogliomes, 1 astrocytome, 1 glioblastome et 2 gliomes de diagnostic histologique impossible mais en faveur de néoplasie de bas grade.

Le traitement était adapté aux recommandations en vigueur. Plus de 95% de la population a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. 100% des patients porteurs d'un gliome de haut grade ont bénéficié d'une radiothérapie externe et 67% d'une chimiothérapie. Un seul patient atteint d'un gliome de bas grade n'a pas eu une exérèse, du fait d'une gliomatose diffuse. Environ 28% des gliomes de bas grade ont été traités par radiothérapie et ces mêmes patients ont également été traités par chimiothérapie (Tableau 9).

La fin de la période de suivi correspond à juin 2015. Le suivi moyen pour l'ensemble de la population est de 30 mois et 33 mois pour la population de gliomes de bas grade. La description des patients est présentée dans le tableau 8.

La figure 35 illustre le diagramme de flux des patients pris en charge dans l'étude

	N (%)	Moyenne (écart-type)	Remarques
Sexe			
H	10 (43,5)	-	-
F	13 (56,5)	-	-
Age à l'inclusion	-	44,65 (14,6)	-
OMS 0 au diagnostic	23 (100%)	-	-
Mode de révélation			
Récidive	4 (17,4%)	-	-
Entrée dans la maladie	19 (82,6%)	-	-
Lésion unique	23 (100%)	-	-
Type histologique			
Gliome de haut grade	10 (43,5%)	-	-
Grade 3	9	-	-
Grade 4	1	-	-
Gliome de bas grade	13 (56,5%)	-	-
Grade 1	2	-	-
Grade 2	10	-	-
Indéterminée	1	-	Gliome de bas grade mais difficile à typer

Tableau 8: Caractéristiques de la population à l'inclusion

Traitement	Population globale	Population de gliomes de haut grade	Population de gliomes de bas grade
Chirurgie	22 (95,6%)	9 (100%)	13 (93%)
Radiothérapie	13 (56,5)	9 (100%)	4 (28,5%)
Chimiothérapie	9 (39,1%)	6 (67%)	3 (21,5%)

Tableau 9 : Mode de prise en charge en fonction du grade tumoral

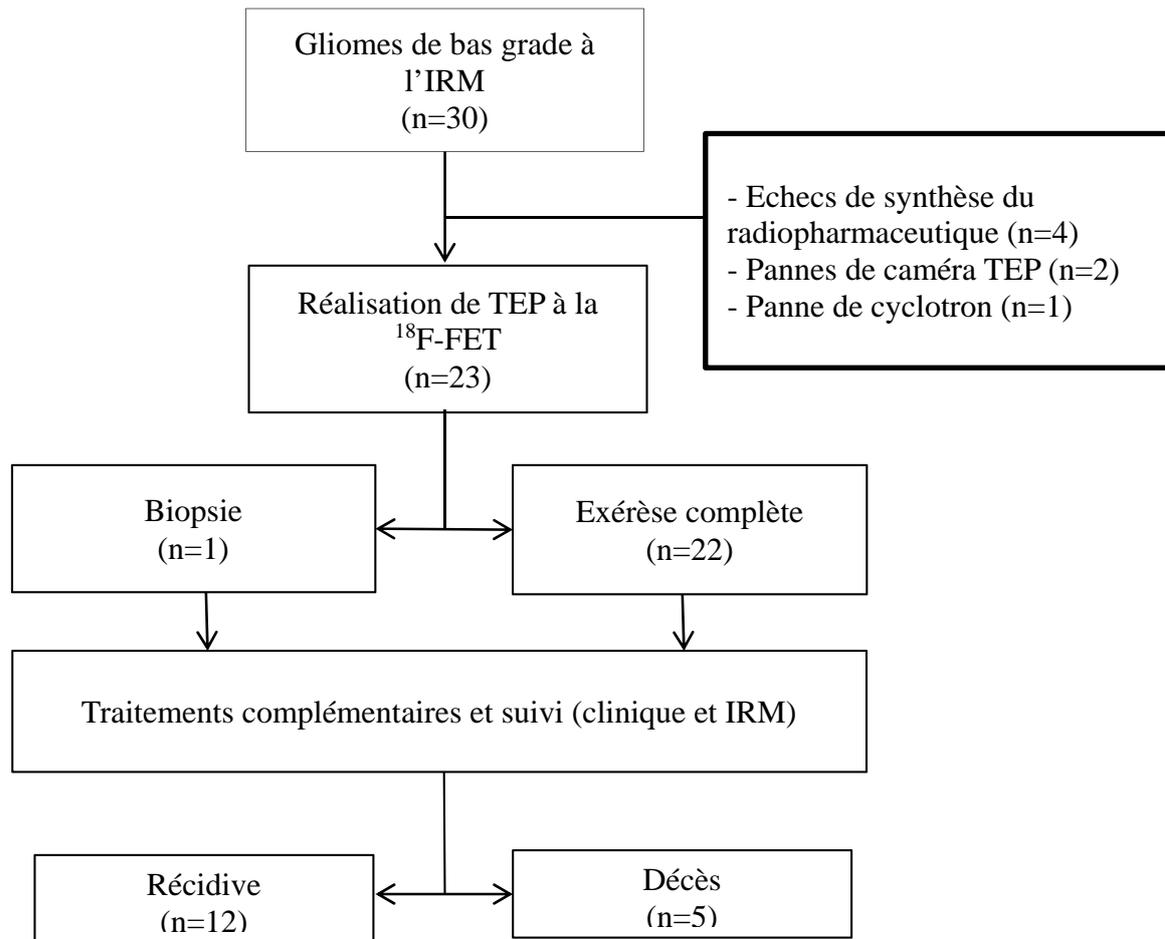


Figure 35 : Diagramme de flux de l'étude

2. Résultats :

Deux travaux parallèles ont été menés durant l'étude statistique. Premièrement l'évaluation des performances diagnostiques et deuxièmement l'évaluation des performances pronostiques de l'examen TEP TDM à la ^{18}F -FET, réalisé après une IRM cérébrale en faveur d'un gliome de bas grade.

A - Performances diagnostiques :

a) Performances diagnostiques de la TEP TDM à la ^{18}F -FET :

- Analyse qualitative :

L'analyse qualitative visuelle a obtenu une sensibilité de 80% (IC95% [44,4%-

97,5%]) et une spécificité de 76,9% (IC95% [46,2%-95,0%]). Ces performances diagnostiques étaient homogènes dans l'ensemble de la population. Pour la population globale l'examen TEP à la ^{18}F -FET réalisait un diagnostic correct pour 18/23 patients (soit 78,3%). Dans la population de gliomes de bas grade le diagnostic était correct pour 10/13 patients (soit 77%) et dans la population de gliomes de haut grade pour 8/10 patients (soit 80%).

L'analyse visuelle a donc permis de rétablir le diagnostic de gliome de haut grade pour 8 gliomes faussement classés bas grade à l'IRM. Dans 3 autres cas, la TEP ^{18}F -FET était faussement en faveur de gliomes de haut grade.

Il était néanmoins impossible de comparer les valeurs de sensibilités ou de spécificité de l'IRM et de la TEP car cette étude est réalisée sur des patients sélectionnés sur les résultats de l'IRM.

- Analyse quantitative :

Concernant les indicateurs quantitatifs, les meilleures performances pour diagnostiquer un gliome de haut grade étaient observées avec :

- Le rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral (AUROC=0,677). Le rapport moyen pour l'ensemble des patients était 2,48 (écart type 0,76), pour les gliomes de haut grade 2,62 (écart type 0,73) et pour les gliomes de bas grade 2,37 (écart type 0,8) ; ($p = 0,15$).

- Le rapport SUVmax tumoral / SUV moy fosse postérieure (AUROC=0,685). Le rapport moyen pour l'ensemble des patients était 2,38 (écart type 0,89), pour les gliomes de haut grade 2,56 (écart type 0,9) et pour les gliomes de bas grade 2,24 (écart type 0,89) ; ($p = 0,14$).

- Le rapport SUVmax tumoral / SUVmax fosse postérieure (AUROC = 0,669). Le rapport moyen pour l'ensemble des patients était 1,35 (écart type 0,53), pour les gliomes de haut grade 1,45 (écart type 0,55) et pour les gliomes de bas grade 1,26 (écart type 0,52) ($p = 0,17$).

Une valeur élevée du volume 85% SUVmax de la tumeur était associée avec une probabilité augmentée de gliome de bas grade (la relation est inversée par rapport aux autres indicateurs), avec une AUROC = 0,677.

Le tableau 10 indique les performances diagnostiques des principaux indicateurs issus de la TEP pour le diagnostic de gliomes de haut grade versus gliomes de bas grade.

Les courbes ROC pour chaque indicateur TEP sont représentées dans la figure 36.

La figure 37 illustre le travail de mesure sur le patient numéro 29 (gangliogliome anaplasique) et la figure 38 illustre le travail de mesure sur le patient numéro 24 (oligodendrogliome de grade II).

L'annexe 19 détaille les valeurs de sensibilité, spécificité, pourcentage de patients correctement classés et les rapports de vraisemblance positive et négative, pour chaque seuil « cut-off » possible du rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral. Le même travail a été réalisé pour tous les paramètres TEP.

Indicateurs TEP	Ensemble		gold standard anatomo-pathologie						Sensibilité et Spécificité				
			bas grade		haut grade		p†	Se et Sp	IC95%				
	n	%	n	%	n	%			inf	sup			
Diagnostic visuel													
bas grade	12	52,2%	10	76,9%	2	20,0%	0,012	80,0%	44,4%	97,5%			
haut grade	11	47,8%	3	23,1%	8	80,0%		76,9%	46,2%	95,0%			
	Ensemble			gold standard anatomo-pathologie						Courbe ROC			
				bas grade		haut grade		p‡	AUROC	IC95%			
	n	moy	écart type	n	moy	écart type	n			moy	écart type	inf	sup
SUVmax tumeur	23	2,75	1,14	13	2,67	1,17	10	2,84	1,15	0,51	0,581	0,334	0,827
Volume 75% (en cm ³)	23	1,79	2,16	13	1,49	1,48	10	2,17	2,86	0,42	0,600	0,359	0,841
Volume 85% SUVmax tumeur*	23	0,291	0,431	13	0,404	0,540	10	0,145	0,156	0,15	0,677	0,451	0,903
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral	23	2,48	0,76	13	2,37	0,80	10	2,62	0,73	0,15	0,677	0,447	0,907
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy fosse postérieure	23	2,38	0,89	13	2,24	0,89	10	2,56	0,90	0,14	0,685	0,442	0,927
Rapport SUVmax tumoral/SUVmax BF	23	1,68	0,72	13	1,71	0,86	10	1,65	0,54	0,42	0,600	0,352	0,848
Rapport SUVmax tumoral/SUVmax FP	23	1,35	0,53	13	1,26	0,52	10	1,45	0,55	0,17	0,669	0,435	0,904

† test exact de Fisher ; ‡ test de Wilcoxon-Mann Withney

* l'interprétation de la courbe ROC est inversée : une valeur élevée est en faveur d'un diagnostic de bas grade (cette inversion est prise en compte pour le calcul de l'aire sous la courbe ROC pour qu'elle soit > 50%)

Tableau 10 : Performances diagnostiques des indicateurs issus de la TEP pour le diagnostic de gliome de bas grade versus gliome de haut grade

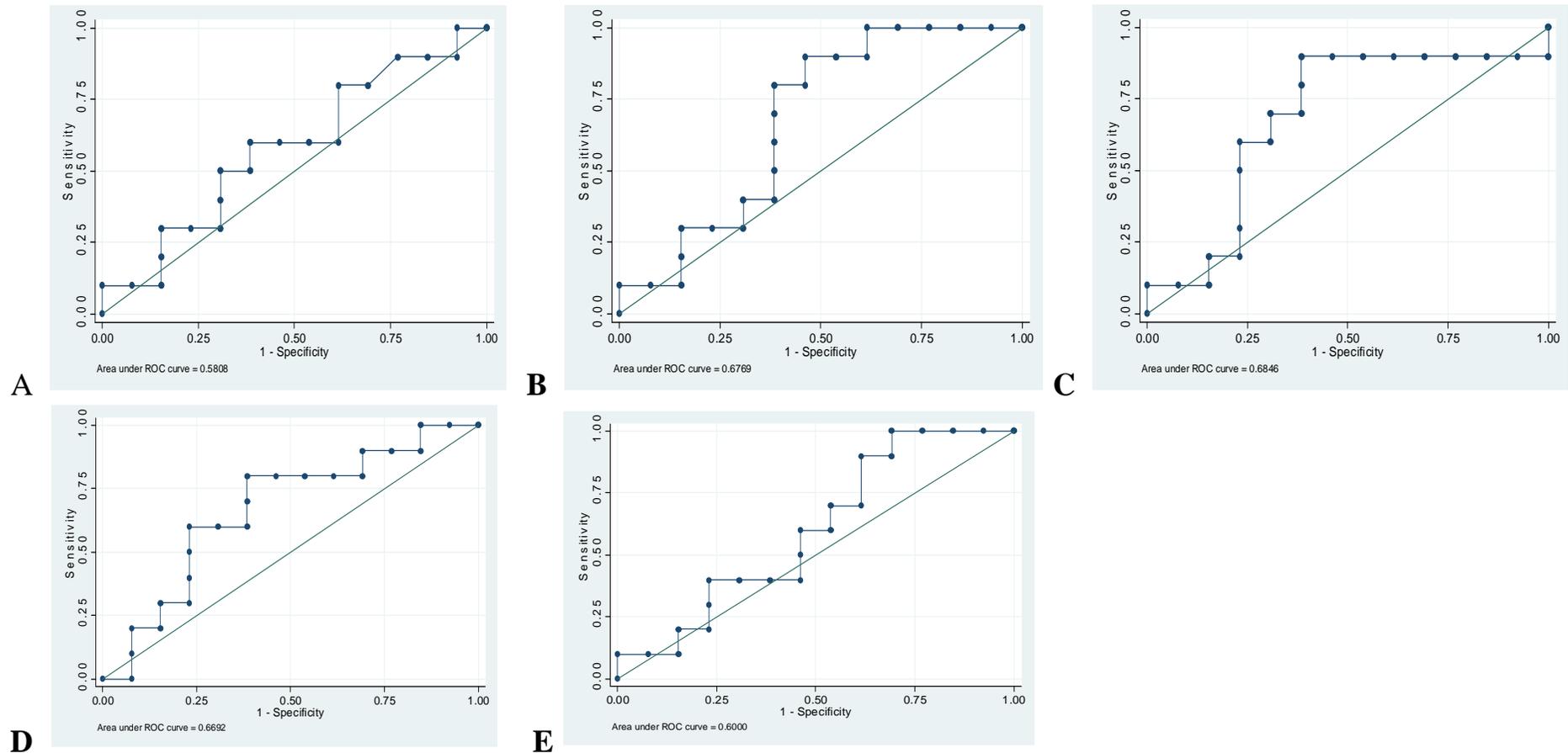


Figure 36 : Courbes ROC pour les indicateurs quantitatifs de la TEP TDM à la ^{18}F -FET (diagnostic de gliome de haut grade pour une valeur quantitative plus élevée)

SUVmax (A) ; Rapport SUVmax / SUVmoy bruit de fond controlatéral (B) ; Rapport SUVmax / SUVmoy de la fosse postérieure (C) ; Rapport SUVmax / SUVmax de la fosse postérieure (D) ; Volume 75% du SUVmax tumoral (E)

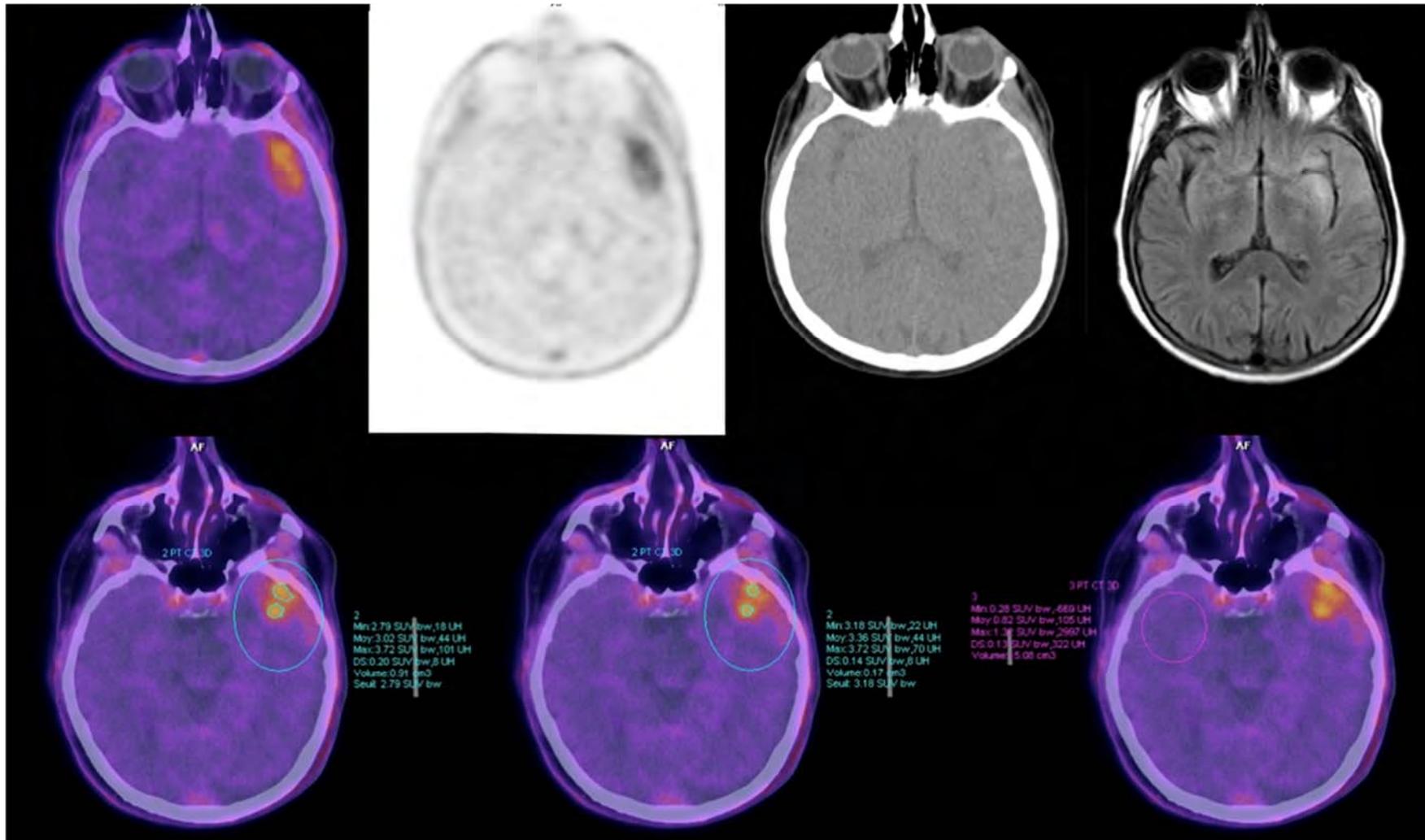


Figure 37 : Illustration en coupes axiales d'un gangliogliome anaplasique (patient 29) considéré positif à la TEP ^{18}F -FET par les 2 observateurs
 - Première ligne de gauche à droite : fusion TEP-TDM, TEP, scanner sans produit de contraste, T2 Flair
 - Seconde ligne de gauche à droite : mesure du volume 75% SUVmax, mesure du volume 85% SUVmax, mesure du SUVmoy controlatéral

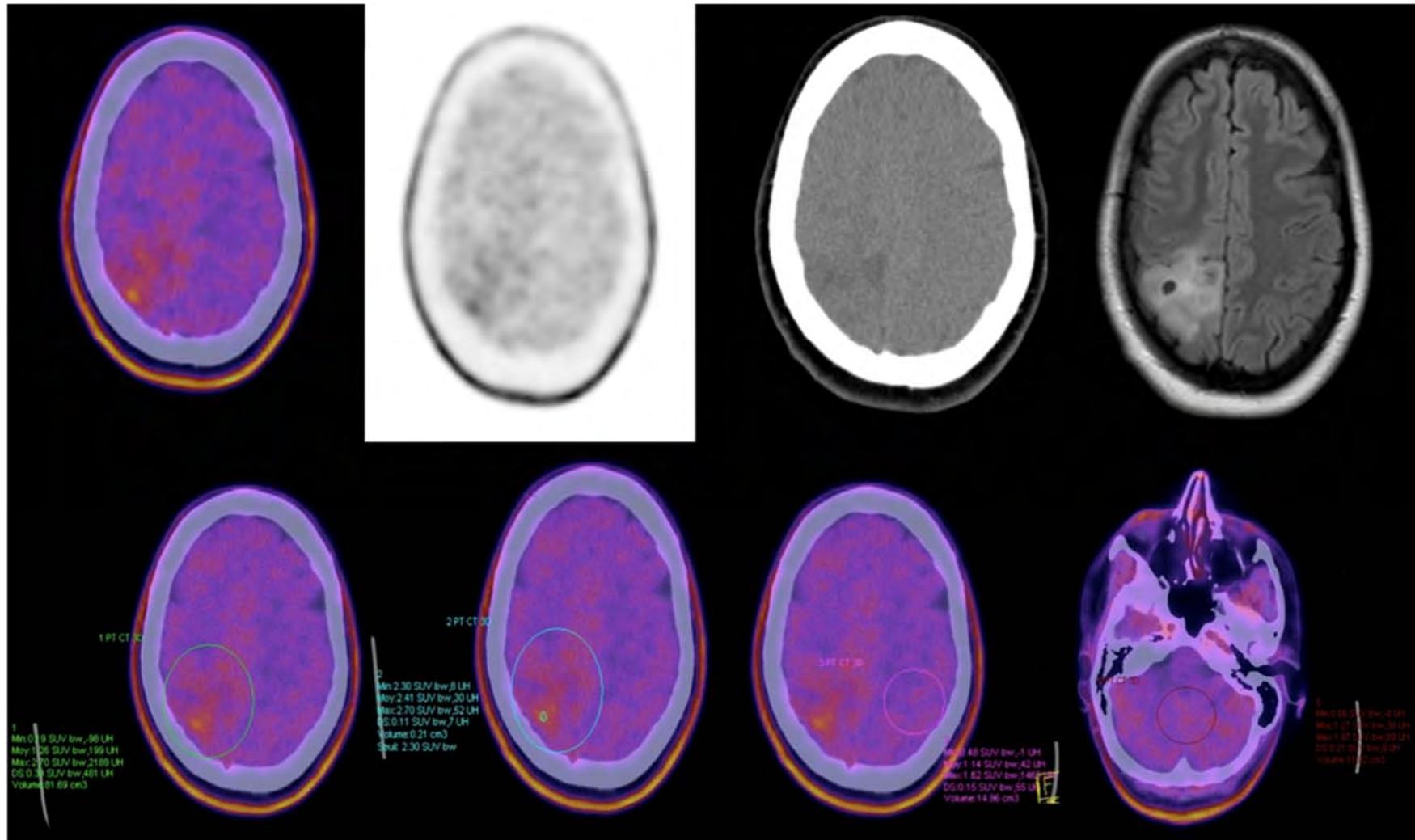


Figure 38 : Illustrations en coupes axiales d'un oligodendrogliome grade II (patient 24) considéré négatif à la TEP ^{18}F -FET par les 2 observateurs
 - Première ligne de gauche à droite : fusion TEP-TDM, TEP, scanner sans produit de contraste, T2 Flair
 - Seconde ligne de gauche à droite : mesure du SUVmax lésionnel, mesure volume 85% SUVmax, mesure SUVmoy controlatéral, mesure SUVmoy FP

Indicateurs IRM	Ensemble		gold standard anatomo-pathologie						Sensibilité et Spécificité				
	n	%	bas grade		haut grade		p†	Se et Sp	IC95%				
			n	%	n	%			inf	sup			
Diagnostic visuel													
bas grade	23	100,0%	13	100,0%	10	100,0%	-	0,0%	0,0%	30,8%			
haut grade	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		100,0%	75,3%	100,0%			
Prise de gadolinium													
absent	19	82,6%	13	100,0%	6	60,0%	0,02	40,0%	12,2%	73,8%			
présent	4	17,4%	0	0,0%	4	40,0%		100,0%	75,3%	100,0%			
	Ensemble			gold standard anatomo-pathologie						Courbe ROC			
	n	moy	écart type	bas grade			haut grade			p‡	AUROC	IC95%	
				n	moy	écart type	n	moy	écart type			inf	sup
vol FLair (mm3)	22	25888,5	25576,8	13	24434,2	19697,9	9	27989,2	33567,7	0,76	0,462	0,189	0,734

† test exact de Fisher ;

‡ test de Wilcoxon-Mann Withney

Tableau 11 : Performances diagnostiques des indicateurs issus de l'IRM pour le diagnostic de gliome de haut grade versus gliome de bas grade

B - Performances pronostiques lors du bilan initial:

L'analyse des performances pronostiques de la TEP TDM à la ^{18}F -FET a été orientée par les questions posées par les neuro-oncologues. En effet, la question pour le clinicien est double : la survie globale du patient et la survie sans récurrence.

a) Suivi des patients :

Sur l'ensemble de l'effectif, 12 patients ont présenté une récurrence gliale selon les critères RANO. Pour 8 d'entre eux la récurrence était exclusivement radiologique et pour 4 la récurrence était mixte (radiologique et clinique). 5 des 23 patients sont décédés, 4 d'entre eux étaient atteints initialement d'un gliome de haut grade. Les détails de ces récurrences et décès sont donnés dans le Tableau 12.

	Ensemble de la population	Gliomes de bas grade	Gliomes de haut grade	Remarques
Récurrences	12	6	6	
Récurrences exclusivement cliniques	0	0	0	
Récurrences exclusivement radiologiques	8	4	4	Le plus souvent majoration en taille et apparition d'une prise de gadolinium
Récurrences mixtes	4	2	2	Le plus souvent réapparition de crises ou majoration de leurs fréquences
Décès	5	1	4	

Tableau 12 : Détails des événements, récurrences et décès

b) Performances pronostiques concernant le risque de décès :

- **Performances pronostiques des indicateurs issus de la TEP :**

- Dans la population globale :

Aucune médiane de survie n'a pu être calculée dans l'analyse globale, car à la fin de la période d'observation 78,3% des patients étaient encore en vie. Pour les indicateurs

quantitatifs, leur distribution a été transformée en une variable binaire autour de la valeur médiane pour équilibrer au mieux les patients.

Aucun des paramètres TEP mesurés ou calculés n'était statistiquement associé à un risque de décès significatif dans l'analyse sur l'ensemble de la population globale. On observait néanmoins des tendances globales. Certains paramètres TEP bien que non statistiquement significatifs étaient en faveur d'un risque supérieur de décès :

- Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy fosse postérieure : le temps de survie jusqu'à 25% de décès était de 35,8 mois (pour un rapport entre 1,08 à 2,17) et 32,4 mois (de 2,32 à 4,33) ($p=0,48$).

- Volume 85% du SUVmax tumoral : le temps de survie jusqu'à 25% de décès était de 35,8 mois (de 0,01 à 0,16cm³) et 32,4 mois (de 0,17 à 1,95cm³) ($p=0,56$).

- Dans le groupe des gliomes de haut grade :

Les mêmes tendances étaient observées et de façon plus marquée pour le groupe de gliome de haut grade, mais sans obtenir de significativité statistique :

- Volume 85% du SUVmax tumoral : le temps de suivi jusqu'à 25% de décès était de 35,8 mois (de 0,01 à 0,16cm³) et 11,7 mois (de 0,17 à 1,95cm³) ($p=0,54$).

- Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy de la fosse postérieure : temps de suivi jusqu'à 25% de décès était de 35,8 mois (pour un rapport entre 1,08 à 2,17) contre 19,5 mois (de 2,32 à 4,33) et le temps de suivi jusqu'à 50% de décès était respectivement de 35,8 mois contre 32,4 mois ($p=0,55$).

Les performances pronostiques des principaux indicateurs de la TEP sont détaillées dans les annexes 20 (population globale) et 22 (gliomes de haut grade).

Les courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan-Meier sont représentées dans les annexes 21 (population globale) et 23 (gliomes de haut grade).

• **Performances pronostiques des indicateurs anatomo-pathologiques :**

Seule l'absence d'IDH1 était en faveur d'un risque significativement augmenté de décès dans l'analyse de la population globale et la population de gliomes de haut grade. L'absence de codélétion 1p/19q était également un facteur de risque significatif de décès mais seulement dans la population de gliomes de haut grade.

- IDH1 : le temps de survie jusqu'à 25% de décès était de 19,5 mois, jusqu'à 50% de décès était de 32,4 mois et jusqu'à 75% de décès était de 35,8 mois ($p=0,01$) dans la population globale. L'association était également significative dans le groupe des gliomes de haut grade ($p=0,03$).

- Codélétion 1p/19q : les valeurs de survie étaient respectivement de 19,5 ; 19,5 et 32,4 ($p=0,05$), dans le groupe des gliomes de haut grade.

Les performances pronostiques des indicateurs anatomo-pathologiques sont détaillées dans les annexes 24 (population globale) et 25 (gliomes de haut grade).

- **Performances pronostiques des indicateurs issus de l'IRM :**

Aucun de ces indicateurs ne semblait clairement associé au risque de décès, on note une petite tendance non significative pour le volume tumoral. Pour ce dernier, la distribution a été transformée en une variable binaire autour de la valeur médiane pour équilibrer au mieux les patients. Plus il était élevé, plus le risque de décès semblait élevé ($p=0,34$ dans la population globale et $p=0,29$ pour les gliomes de haut grade).

Les performances pronostiques des indicateurs de l'IRM sont détaillées dans les annexes 26 et 27.

c) Performances pronostiques concernant le risque de récurrence gliale :

- **Performances pronostiques des indicateurs issus de la TEP :**

Aucun de ces indicateurs n'était significativement associé au risque de récurrence à la fois dans l'analyse de la population générale et l'analyse du groupe des gliomes de bas grade. Certains paramètres TEP TDM à la ^{18}F -FET semblaient néanmoins indiquer un risque de récurrence supérieur.

- Dans la population globale :

Aucun de ces indicateurs n'était significativement associé au risque de récurrence. Les tendances globales faisaient émerger :

- SUV max / SUVmax du bruit de fond controlatéral : le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 12 mois (pour un rapport entre 1,03 à 1,4) contre 7,8 mois (de 1,43 à 3,39) ($p=0,28$).

- Volume 85% du SUV max tumoral : le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 15 mois (0,01 à 0,16mm³) contre 7,8 mois (de 0,17 à 1,95mm³) ($p=0,32$).

- SUV max / SUVmoy de la fosse postérieure : le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 12 mois (pour un rapport de 1,08 à 2,17) contre 7,2 mois (de 2,32 à 4,33) ($p=0,35$).

- SUV max / SUVmoy du bruit de fond controlatéral : le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 12 mois (pour un rapport de 1,69 à 2,32) contre 7,2 mois (de 2,34 à 4,53). Le temps de survie jusqu'à 50% de récurrence était respectivement de 25,8 contre 22,4 mois ($p=0,59$).

- Pour les gliomes de bas grade :

- Volume 85% du SUV max tumoral : le temps de survie avant 25% de récurrence était de 22,4 mois (de 0,01 à 0,16mm³) contre 7,8 mois (de 0,17 à 1,95mm³) ; ($p=0,48$).

- SUV max / SUVmax du bruit de fond controlatéral : la tendance était la même que dans la population globale mais l'association était moins forte. Le temps de survie avant 25% de récurrence était de 12 mois contre 7,8 ($p=0,76$).

Les performances pronostiques des indicateurs de la TEP sont détaillées dans les annexes 28 (population globale) et 30 (population de gliomes de bas grade).

Les courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan-Meier sont représentées dans les annexes 29 (population globale) et 31 (population de gliomes de bas grade).

• **Performances pronostiques des indicateurs anatomo-pathologiques :**

Seule l'absence d'IDH1 était en faveur d'un risque significativement augmenté de récurrence dans l'étude de l'ensemble de la population. En l'absence de cette mutation, le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 7,2 mois contre 12,7 mois en présence de la mutation ($p=0,05$). Il n'y avait pas de relation statistique du même ordre pour la population de gliomes de bas grade mais la tendance restait présente.

On observait également une tendance à un risque augmenté en l'absence de codélétion 1p/19q, également dans la population globale, avec un temps jusqu'à 25% de récurrence de 7,2 mois ($p=0,11$). L'association statistique précédente n'était pas retrouvée dans l'analyse en sous groupe.

Les performances pronostiques des indicateurs anatomo-pathologiques sont détaillées dans les annexes 32 (population globale) et 33 (population de gliomes de bas grade).

• **Performances pronostiques des indicateurs issus de l'IRM :**

Aucun des indicateurs ne semblait statistiquement associé au risque de récurrence, à la fois dans l'analyse globale et l'analyse sur la population de gliomes de bas grade. 3 paramètres avaient tendance à prédire un risque supérieur de récurrence :

- Le volume IRM Flair était statistiquement le plus associé à un risque de récurrence, en particulier pour les gliomes de bas grade.

Pour la population globale le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 12,7 mois (de 1180 à 12846mm³) contre 7,2 (de 15886 à 94242mm³) ($p=0,5$). Pour les gliomes de bas grade l'association était plus forte ($p=0,28$).

- La présence d'une prise de gadolinium avait tendance à grever le pronostic avec un temps de survie jusqu'à 25% de récurrence de 7,2 mois contre 12 mois en l'absence de rehaussement et un temps de survie jusqu'à 50% de récurrence respectivement de 19,7 mois contre 25,5 mois ($p=0,59$).

Ce paramètre n'a pu être évalué que pour la population globale, car aucun gliome de

bas grade ne présentait de prise de gadolinium.

- La présence d'une perfusion considérée comme positive était également un facteur de mauvais pronostic non statistiquement significatif concernant le risque de récurrence. Dans la population globale, le temps de survie jusqu'à 25% de récurrence était de 5 mois en présence d'une perfusion positive contre 12 mois en absence et le temps de survie jusqu'à 50% de récurrence était respectivement de 19,7 mois contre 25,8 mois ($p=0,6$).

Les performances pronostiques des indicateurs de l'IRM sont détaillées dans les annexes 34 (population globale) et 35 (population de gliomes de bas grade).

d) **Reproductibilités inter et intra-observateur :**

- **Reproductibilités du diagnostic visuel de la TEP :**

Concernant l'évaluation du diagnostic visuel sur la TEP, nous avons observé plusieurs discordances entre les deux observateurs. L'accord est retrouvé pour 15 patients (soit 65% des patients). Le principal désaccord concernait 8 patients. La comparaison de ces données au gold standard permettait de constater que le désaccord concernait principalement les gliomes de haut grade. 5 d'entre eux étaient classés à juste titre haut grade par l'observateur 1. Dans 1 cas un bas grade était retenu par l'observateur 1 à juste titre. 1 patient était classé bas grade à juste titre par l'observateur 2 (Tableau 13).

Nous avons néanmoins observé une bonne reproductibilité intra-observateur ($\kappa = 1$) (Tableau 14).

		Observateur 2		
		bas grade	haut grade	total
Observateur 1	bas grade	11	1	12
	haut grade	7	4	11
	total	18	5	23

Tableau 13 : Reproductibilité inter-observateur du diagnostic visuel TEP à la $^{18}\text{F-FET}$

		Observation 2		
		bas grade	haut grade	total
Observation 1	bas grade	12	0	12
	haut grade	0	11	11
	total	12	11	23

Tableau 14 : Reproductibilité intra-observateurs du diagnostic visuel TEP à la $^{18}\text{F-FET}$

- **Reproductibilité des indicateurs quantitatifs de la TEP :**

Pour évaluer la reproductibilité des indicateurs quantitatifs issus de la TEP, des figures de Bland et Altman ont été réalisées (représentant en ordonnées la différence entre les deux mesures répétées et en abscisse la moyenne des deux mesures répétées).

Les indicateurs classiques associés aux figures de Bland et Altman ont été estimés :

- La moyenne de la différence ([observateur1 - observateur2] ou [1^{ère} observation - 2^{ème} observation]).

- Les limites de concordances (limits of agreement) qui décrivent la dispersion des différences (égales à la [différence moyenne] +/- 1,96*[écart type des différences]).

Graphiquement, on peut également rechercher une variation du biais systématique ou une variation de l'erreur de mesure.

Globalement, il n'y a pas eu de biais significatif de reproductibilité intra ou inter-observateur concernant les principales mesures quantitatives TEP (notamment celles ayant obtenues les meilleures performances diagnostiques et pronostiques. Les désaccords intra et inter-observateurs étaient rares et toujours parmi les valeurs les plus élevées.

- le SUVmax tumoral / SUVmoy du bruit de fond controlatéral : en inter observateur le biais systématique moyen était de -0,2 (IC95% [-0,48 ; +0,09]) et le biais de concordance moyen était de -1,52 à 1,13. En intra observateur le biais systématique moyen était de -0,121 (IC95% [-0,398 ; +0,156]) et le biais de concordance moyen était de -1,403 à 1,161.

- le SUVmax tumoral / SUVmoy de la fosse postérieure : en inter observateur le biais systématique moyen était de -0,28 (IC95% [-0,67 ; +0,1]) et le biais de concordance moyen était de -2,06 à 1,49. En intra observateur le biais systématique moyen était de -0,14 (IC95% [-0,402 ; +0,121]) et le biais de concordance moyen était de -1,349 à 1,069.

On retrouvait un biais de reproductibilité inter observateur pour le SUVmax, notamment pour les valeurs les plus élevées. Il n'y avait néanmoins pas de biais de reproductibilité intra observateur.

Les indicateurs de reproductibilité inter-observateurs sont détaillés dans l'annexe 36 et intra-observateurs dans l'annexe 37.

Les figures de Bland et Altman évaluant la reproductibilité inter-observateur et intra-observateur des principaux indicateurs quantitatifs TEP figurent dans l'annexe 38.

IV - DISCUSSION :

Dans ce travail nous avons évalué les valeurs diagnostiques et prédictives des paramètres qualitatifs et quantitatifs de la TEP TDM à la ^{18}F -FET, lors d'un bilan initial en faveur d'un gliome de bas grade à l'IRM. Cette approche a pour avantage de reproduire une situation clinique rencontrée par le neuro-oncologue lorsqu'il reçoit un patient au diagnostic IRM de gliome de grade II. Elle permet également d'envisager le rôle de la TEP à la ^{18}F -FET en complément de l'acquisition IRM.

1. Caractéristiques de la population et de l'étude :

- Le mode de sélection des patients et objectifs de l'étude :

Le point fort ce travail est sa réalisation en conditions réelles d'exercice de la médecine. En effet, le recrutement de la population est effectué au sein d'une population hospitalière au décours du bilan initial classique de neuro-oncologie. Dans notre travail nous nous sommes intéressés exclusivement aux patients atteints de gliomes classés bas grade à l'IRM. Notre position était ainsi, d'envisager la TEP FET non pas comme concurrente mais comme complémentaire de l'IRM dans le bilan des gliomes de grade II (121) (122).

- Caractéristiques de la population :

Le nombre de patients dans notre étude était relativement faible, ce qui a pu créer un manque de puissance statistique. Une étude avec plus de patients serait à envisager.

Le mode de sélection des patients sur les résultats de l'IRM crée une population relativement homogène en terme d'imagerie. Le risque est ainsi de diminuer la possibilité d'observer des différences statistiquement significatives avec une autre modalité d'imagerie (ici TEP).

Il n'existe pas de différence majeure concernant les caractéristiques de la population sélectionnée. Le groupe est par contre hétérogène concernant le type histologique. En effet, la population est composée d'environ 44% d'oligodendrogliomes, 22% d'oligoastrocytomes et 17% de gangliogliomes. Il n'existe pas dans la littérature de données sur la fixation de la ^{18}F -FET suivant le type histologique glial.

- Diagnostic « gold-standard » :

Dans notre étude tous les patients ont eu une preuve histologique. Celle-ci était rigoureusement effectuée à moins d'un mois de la réalisation de la TEP. Le gliome n'a ainsi théoriquement pas eu le temps d'évoluer entre la TEP et la preuve anatomopathologique. Ce n'est pas toujours le cas dans les études sur les gliomes de bas grade.

L'étude s'étant réalisée sur plusieurs années, les techniques d'histologie disponibles ont évolué. Il est actuellement organisé une relecture anatomo-pathologique centralisée des patients de l'étude, afin que tous bénéficient d'un diagnostic posé par le même médecin anatomopathologiste et selon les mêmes modalités. Cette relecture est par exemple l'occasion d'homogénéiser les tests immuno-histologiques réalisés (codéletion 1p/19q, mutation IDH, etc.).

- Protocole de l'étude :

Le protocole n'impose pas la prise en charge thérapeutique. Les patients bénéficient donc du traitement adapté au grade de la maladie et le suivi respecte les habitudes des équipes médicales. C'est un travail mimant les conditions réelles de la pratique médicale.

Cette attitude est différente de celle des études disponibles dans la littérature. Ces dernières évaluent les performances pronostiques de la TEP chez des patients sélectionnés sur le grade au « test gold standard » (l'histologie), avec des parcours thérapeutiques et de surveillance stricts préétablis (123).

Dans notre étude l'analyse est réalisée sur l'ensemble de la population (haut et bas grade) puis en sous-groupes. Ces conditions d'étude sont particulièrement intéressantes pour l'évaluation des performances pronostiques de la TEP ^{18}F -FET.

- Choix des paramètres quantitatifs TEP :

Dans notre travail nous avons utilisé un nouveau paramètre quantitatif TEP. En effet, les paramètres habituellement évalués ont été relevés : SUVmax, rapport SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral, volumes tumoraux, etc. (121) (124). Mais en plus, nous avons testé un paramètre quantitatif faisant intervenir la fixation de la fosse postérieure : le rapport SUVmax tumoral normalisé par le bruit de fond de la fosse postérieure.

Ce nouveau paramètre permet premièrement d'éviter les structures cérébrales hyperfixant physiologiquement la ^{18}F -FET (parfois de façon plus intense que le gliome lui-même).

Deuxièmement, les gliomes infiltrants traversent parfois la ligne médiane. Ils majorent alors faussement les valeurs du bruit de fond controlatéral. L'atteinte bi-hémisphérique n'est pas exceptionnelle, elle était présente chez 4 patients dans notre étude. Le rapport SUVmax tumoral/ SUV moy controlatéral est alors caduque.

Dans ce travail, nous avons décidé d'utiliser des VOI de 15cm^3 dans le bruit de fond controlatéral et dans la fosse postérieure. Les noyaux gris centraux, les structures osseuses et les tissus sous-cutanés présentent parfois une captation FET importante. Une VOI de 15cm^3 permet d'éviter le plus souvent ces structures.

L'acquisition TEP réalisée dans notre étude est une acquisition en « list mode ». Nous n'avons pas réalisé d'acquisition dynamique. Peut être que comme dans d'autres études, les paramètres dynamiques auraient pu améliorer les performances à la fois diagnostiques et pronostiques (125).

L'analyse d'autres données TEP ^{18}F -FET comme les paramètres d'hétérogénéité tumorale aurait pu être intéressante, compte tenu du faible nombre de données

bibliographiques à ce sujet (126).

2. Performances diagnostiques :

- Concernant l'analyse qualitative de la TEP à la ^{18}F -FET :

Les résultats sont en accord avec l'hypothèse initiale formulée. Nous avons relevé des valeurs de sensibilité de 80% et des valeurs de spécificité d'environ 77%. Cette performance est quelque peu inférieure aux meilleures données de la bibliographie.

Les meilleurs résultats TEP à la ^{18}F -FET sans acquisition dynamique décrivent une sensibilité de 0.94 (95% - IC 0.79-0.98) et une spécificité de 0.88 (95% - IC 0.37-0.99) (123). Ces performances inférieures peuvent s'expliquer en partie par le mode de sélection des patients. En effet, ici les patients ont tous une IRM en faveur d'un gliome de bas grade ce qui peut créer un biais de sélection.

Une étude rétrospective récente étudiant la valeur diagnostique de la TEP à la ^{18}F -FET sur une population de gliomes classés bas grade à l'IRM retrouve une sensibilité un peu supérieure de 95 %, une spécificité identique de 72 %, une VPP de 74 % et une VPN de 95 % (65). Cette meilleure performance sur la sensibilité peut s'expliquer en partie par l'utilisation d'une acquisition dynamique en plus de l'acquisition classique. Dans plusieurs études, l'acquisition dynamique améliore les performances diagnostiques (85).

Un résultat important à relever est que l'analyse visuelle TEP FET dans notre travail a permis de rétablir le diagnostic de gliome de haut grade pour 8 gliomes faussement classés bas grade à l'IRM. Il y a eu ici un intérêt certain de la TEP à la ^{18}F -FET en complément de l'IRM.

- Concernant l'analyse quantitative de la TEP à la ^{18}F -FET :

Aucun paramètre mesuré ou calculé n'a démontré une performance statistiquement significative pour le diagnostic différentiel entre gliome de haut grade et gliome de bas grade. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure (AUROC 0,685 ; $p=0,14$) et le rapport SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral (AUROC 0,677 ; $p=0,15$).

- Il est intéressant de constater que les meilleurs résultats sont obtenus avec le rapport SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure. Nous ne pouvons comparer à d'autres études car il n'existe pas de données disponibles dans la bibliographie sur ce paramètre. Il est probable que l'absence de fixation parasite dans le cervelet améliore la sensibilité de ce paramètre.

- En ce qui concerne le rapport SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral, les résultats sont meilleurs que dans d'autres études. L'AUROC est par exemple évalué à 0,59 dans une étude de 2006 (127). Il est néanmoins inférieur à une étude prospective récente sur 152 patients qui retrouve une AUROC à 0,903 (128).

Dans notre travail, la valeur moyenne de ce rapport est retrouvée à 2,37 pour les gliomes de bas grade et 2,62 pour les gliomes de haut grade. Pour les gliomes de haut grade, le rapport est inférieur aux données d'une étude toulousaine qui l'évalue à 3,15 (129) (128). Pour les gliomes de bas grade, le rapport est supérieur à ce qui est observé dans d'autres études récentes, par exemple 1,65 dans une étude prospective

publiée en mai 2015 (128).

- Nos résultats décevants concernant le SUVmax tumoral (AUROC=0,58) sont également retrouvés dans d'autres études, par exemple dans une étude sur 45 gliomes tous grades confondus qui retrouve une AUROC pour le SUVmax de 0.60, une sensibilité de 73% et une spécificité de 54% (127). Nos résultats confirment les données de la littérature donnant un poids plus important aux rapports (SUVmax lésionnel / bruit de fond).

- De nombreux travaux relèvent la difficulté à obtenir une biopsie représentative du grade le plus élevé de ces tumeurs hétérogènes. Nous avons ainsi constaté qu'une valeur élevée du volume 85% du SUVmax tumoral était en faveur d'un gliome de bas grade. L'hypothèse initiale et les données de la bibliographie ont plutôt tendance à envisager et objectiver le contraire (130) (131). Une des hypothèses pouvant expliquer ce résultat est que la biopsie ait été réalisée dans une zone qui n'était pas la plus hyperfixante en TEP et pas représentative du contingent de plus haut grade du gliome.

Pour chaque paramètre quantitatif, il est possible de faire varier le « cut-off » afin de privilégier la sensibilité ou la spécificité. Dans notre étude la TEP est effectuée après un examen IRM en faveur d'un gliome de bas grade. L'objectif diagnostique de la TEP est donc de ne pas méconnaître un gliome de haut grade non diagnostiqué par l'IRM. La sensibilité de la TEP TDM ¹⁸F-FET doit alors être favorisée pour le rattrapage des potentielles mauvaises caractérisations en grade de l'IRM.

- Concernant l'analyse IRM :

Il est intéressant de constater que l'IRM commet plusieurs diagnostics erronés concernant le grade. Nous avons déjà évoqué une étude récente sur 127 patients suspectés atteints de gliomes de bas grade par l'IRM qui comptait en fait seulement 71 gliomes de bas grade lors de l'analyse anatomo-pathologique. Le taux de mauvais diagnostics étaient donc d'environ de 45% (65). Dans notre travail 10 patients sur 23 (soit 43%) sont classés bas grade à l'IRM alors qu'ils sont en fait haut grade au gold standard. De cette constatation naît l'intérêt d'une imagerie TEP complémentaire.

La comparaison des performances diagnostiques de l'IRM et de la TEP dans notre étude est délicate. En effet, il existe un biais de comparaison car les patients sont sélectionnés sur les résultats de l'une des deux techniques (l'IRM). Les gliomes de haut grade de l'étude sont donc soit de phénotype IRM non classique, soit le fruit d'une erreur diagnostique du radiologue. Il n'est donc pas possible de déterminer des valeurs fiables de sensibilité et spécificité mais il est quand même intéressant de confronter les résultats TEP et IRM de façon descriptive.

Le rehaussement de la tumeur à l'injection du produit de contraste est le principal paramètre diagnostique IRM en faveur d'un gliome de haut grade (Tableau 7). La prise de gadolinium était présente chez 4 patients (soit 17,4% des cas). Ces 4 patients présentaient effectivement un gliome de haut grade. Les 6 autres patients atteints de gliomes de haut grade ne présentaient pas de prise de gadolinium (soit 60% des cas).

Il est intéressant de constater que pour les 4 gliomes rehaussés par le gadolinium, la TEP à la ¹⁸F-FET était en faveur d'un gliome de haut grade. Cela oriente vers une complémentarité diagnostique des deux techniques, décrite dans la littérature (65).

Le seul paramètre quantitatif IRM étudié est le volume tumoral. Ce paramètre n'est

pas efficace pour le diagnostic en grade des gliomes de l'étude. Ce résultat est cohérent avec les descriptions de la littérature. En effet, ce paramètre n'est pas habituellement retenu comme paramètre diagnostique mais plutôt comme paramètre pronostique (113).

Il est également important de rappeler que le diagnostic IRM (permettant l'inclusion dans l'étude) a été posé sur l'IRM d'inclusion. Cette IRM n'a pas toujours été réalisée dans un centre expert, par un neuro-radiologue spécialiste. Ce mode de recrutement des patients a peut être sélectionné des patients avec une IRM non typique de gliome de bas grade. Une relecture IRM centralisée pourrait être faite afin d'éliminer ce biais de comparaison.

3. Performances pronostiques :

L'analyse des performances pronostiques de la TEP TDM à la ^{18}F -FET a été orientée par les questions posées par les neuro-oncologues. En effet, la question pour le clinicien est double : la survie globale du patient et la survie sans récurrence.

La première question concerne particulièrement les patients porteurs de gliomes de haut grade qui possèdent une espérance de vie limitée.

L'évaluation de la survie sans récurrence est précieuse pour les patients porteurs de gliomes de bas grade, qui présentent une longue espérance de vie et récidivent quasiment inévitablement. L'évaluation de la performance pronostique de la TEP à la ^{18}F -FET sur la récurrence des gliomes de bas grade n'est pas étudiée dans les travaux publiés.

Pour répondre à ces deux interrogations nous avons réalisé les analyses sur la population globale et sur les deux sous-groupes.

Nous avons également décidé de comparer les paramètres TEP aux paramètres anatomo-pathologiques et IRM, connus pour leur valeur pronostique.

- Concernant les paramètres de la TEP à la ^{18}F -FET :

Il est difficile de comparer les résultats de notre étude à ceux des autres travaux publiés, car à la fin de notre période de suivi plus de 50% des patients étaient encore en vie. Une période de suivi plus longue et un nombre de patients plus important permettraient d'obtenir des médianes de survie chiffrées. Nous n'avons donc pu démontrer que des tendances pronostiques sans significativité statistique.

Dans notre travail les meilleurs paramètres prédictifs du risque de récurrence sont également les meilleurs paramètres prédictifs du risque de décès. Ils sont valables dans l'analyse sur la population globale, le sous-groupe de gliomes de bas grade et le sous-groupe de gliomes haut grade. On peut retenir que les meilleures tendances prédictives sont obtenues avec le rapport SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure et le volume 85% SUVmax tumoral.

- Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature pour le SUVmax tumoral/SUVmoy de la fosse postérieure. Il est important de relever que ce rapport

possède également la meilleure performance diagnostique dans la première partie de notre étude.

- Concernant le volume tumoral hyperfixant la ^{18}F -FET, une étude de février 2014 sur 28 patients ne montrait pas de lien statistique entre volume hyperfixant et la survie globale (132). Néanmoins la méthode de mesure du volume hyperfixant dans cette étude était différente de la notre. En effet, les auteurs ont évalué la survie globale en fonction du volume de la région dont le SUV était $\geq 2,2$ et de la région dont le SUV était $< 2,2$.

- Les résultats sur la valeur pronostique du SUVmax et du rapport SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral sont décevants par rapport aux données de la bibliographie (130).

Une des hypothèses pour expliquer ces résultats est le faible temps de suivi pour les derniers patients inclus (juin 2014). Ainsi, certains patients présentent des taux de fixation relativement élevés mais sans événement (récidive ou décès) objectivé à la fin de la période d'observation.

La seconde hypothèse à envisager est la difficulté à définir la date de récurrence chez un patient. En effet, la récurrence est actuellement reconnue quand un des critères de RANO est observé. En pratique il faut souvent plusieurs critères cliniques et radiologiques afin de diagnostiquer une récurrence et il faut surtout une période d'observation suffisante. Le diagnostic radiologique de récurrence est en fait souvent porté après plusieurs IRM consécutives suspectes.

- Concernant les résultats IRM :

Il sont cohérents avec les données publiées (113) et présentent les mêmes tendances. Ainsi, un volume tumoral important a tendance à sélectionner les patients à risque de décès et de récurrence, notamment les patients atteints de gliomes de bas grade. Les résultats moins patents concernant les gliomes de haut grade peuvent s'expliquer par le mode de sélection des patients. En effet les gliomes de haut grade de l'étude (considérés bas grade à l'IRM) ont potentiellement une faible agressivité. Il aurait probablement fallu un effectif de patients plus important pour arriver à obtenir une corrélation proche de la significativité.

- Concernant les paramètres anatomo-pathologiques :

Ils montrent dans cette étude leur supériorité pronostique à la fois sur la survie globale et sur le risque de récurrence.

Ainsi, de façon cohérente à la bibliographie l'absence de mutation IDH1 et l'absence de codéletion 1p/19q sont des facteurs de risque significatifs de décès dans la population de gliomes de haut grade (respectivement $p=0,03$ et $p=0,05$) (133) (108).

Concernant le risque de récurrence, seule l'absence de mutation IDH1 est considérée comme un facteur de risque statistiquement significatif dans la population globale ($p=0,05$).

4. Reproductibilité :

La TEP à la ^{18}F -FET n'est pas un examen réalisé en pratique clinique courante. Il est donc intéressant d'étudier le comportement de deux observateurs face à ce nouvel examen. Nous avons réalisé dans ce travail une double lecture : visuelle et quantitative.

- Concernant le diagnostic visuel :

Il existe une très bonne reproductibilité intra-observateur. Par contre on observe des différences en inter-observateur. Il est utile de remarquer que les discordances sont essentiellement présentes sur les gliomes de haut grade (dans 5 discordances sur 8). Ces patients n'avaient pas des SUVmax très élevés mais avaient des rapports SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure et SUVmax tumoral/SUVmoy du bruit de fond controlatéral en faveur de gliomes de haut grade. Une des hypothèses pour expliquer les différences inter-observateur est que l'observateur faisant le mauvais diagnostic ait favorisé le paramètre d'intensité de fixation (SUVmax) au contraste avec le bruit de fond (rapports SUVmax/SUVmoy du bruit de fond controlatéral ou fosse postérieure). C'est sans doute un des paramètres à prendre en compte afin d'améliorer la lecture de l'examen. Il serait utile de réitérer la lecture chez l'observateur 2 afin d'évaluer l'amélioration du diagnostic.

- Concernant la reproductibilité des paramètres quantitatifs :

On observe la même tendance, c'est à dire une faible différence en intra-observateur, mais une dispersion plus large des mesures en inter-observateur. Il est intéressant de constater que l'observateur 2 a tendance à sous-estimer les valeurs de SUVmax d'autant plus qu'elles sont élevées.

Une explication possible est que l'observateur 1 a intégré dans le volume d'intérêt, des structures fixant physiologiquement la ^{18}F -FET. C'est par exemple le cas du striatum ou des tissus sous-cutanés. On observe d'ailleurs que cette dispersion inter-observateur est moins importante pour le rapport SUVmax/SUVmoy fosse postérieure. Cela montre une fois de plus l'intérêt de normaliser le SUVmax lésionnel par la fosse postérieure plutôt que par le bruit de fond controlatéral.

Une seconde explication pourrait être retrouvée dans le mode de délimitation de la VOI tumorale. Il est possible que l'un des observateurs ait privilégié l'analyse conjointe IRM+TEP. En effet, certaines zones hyperfixantes à la TEP ^{18}F -FET n'étaient pas en hypersignal Flair et inversement. Ainsi, il est possible que certaines zones FET positive mais Flair négative aient été exclues de l'analyse. Cette constatation pose la question de l'analyse combinée IRM-TEP : doit-elle être faite par fusion d'image (chaque examen influençant les résultats de l'autre) ou doit-on faire une lecture indépendante des deux examens ?

V - CONCLUSION

L'amélioration du diagnostic et l'évaluation du pronostic sont primordiales en neuro-oncologie et particulièrement dans la prise en charge des gliomes. L'IRM standard est actuellement le seul examen d'imagerie recommandée dans le bilan initial des gliomes. Il commet néanmoins dans certaines études jusqu'à 30% de diagnostics erronés concernant le grade tumoral.

D'autre part, les facteurs pronostiques radiologiques connus sont parfois pris en défaut, notamment dans les gliomes de bas grade.

Les acides aminés utilisés en TEP ont prouvés leurs performances diagnostiques dans la pathologie gliale, mais il reste de nombreux travaux à mener concernant les performances pronostiques.

Notre travail avait pour objectif d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique de la TEP TDM à la ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine, dans les gliomes hémisphériques de l'adulte classés bas grade à l'IRM dans un parcours de soin classique.

Nous avons pu observer une bonne performance diagnostique de la TEP à la ^{18}F -FET dans la détermination du grade tumoral. L'analyse visuelle a ainsi permis de rétablir le diagnostic de gliome de haut grade pour 35% des patients, faussement classés bas grade à l'IRM. Il est donc possible d'améliorer le diagnostic avant biopsie par la réalisation d'une TEP à la ^{18}F -FET.

Concernant les paramètres TEP quantitatifs, aucun paramètre mesuré ou calculé n'a démontré une performance statistiquement significative pour le diagnostic différentiel entre gliome de haut grade et gliome de bas grade. On peut néanmoins observer les meilleurs résultats pour les rapports SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure et SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral.

Nous n'avons par ailleurs pas pu montrer des résultats significatifs concernant les performances pronostiques. On observait néanmoins une tendance pronostique des paramètres quantitatifs de la TEP à la ^{18}F -FET, concernant le risque de récurrence et de décès. Notre travail portait sur un faible effectif de patients, la réalisation d'une étude de plus grande ampleur permettrait de conclure avec une meilleure puissance statistique.

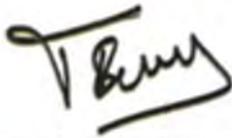
Les meilleurs paramètres prédictifs du risque de récurrence sont également les meilleurs paramètres prédictifs du risque de décès. Ils sont efficaces dans l'analyse sur la population globale, le sous-groupe de bas grade et le sous-groupe de haut grade. On peut retenir que les meilleures tendances prédictives sont obtenues avec le rapport SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure et le volume 85% SUVmax tumoral.

Ainsi, le nouveau paramètre SUVmax lésionnel / SUVmoy de la fosse postérieure, jusque là non exploré dans les précédents travaux sur le même sujet, apparaît intéressant à la fois à but diagnostique et pronostique lors du bilan initial.

L'exploration TEP TDM à la ^{18}F -FET en neuro-oncologie doit se positionner comme un complément d'informations diagnostique et pronostique dans le bilan pré-chirurgical des gliomes classés bas grade à l'IRM. Notre travail confirme la

complémentarité de l'IRM et de la TEP. Cette dernière ne doit pas être posée en concurrente de l'IRM. Des travaux ultérieurs pourraient explorer l'intérêt des paramètres TEP d'hétérogénéité tumorale, peu étudiés sur les gliomes.

Vu et permis d'imprimer
A Toulouse, le 14/9/2015



Pr Isabelle BERRY

Faculté de Médecine Rangueil
Biophysique Médicale - CHU Rangueil
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032
31059 TOULOUSE Cedex

16-07-15
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil



E. SERRANO

ANNEXES

ANNEXES

TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE

Astrocytic tumours

Pilocytic astrocytoma	9421/1 ¹
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Diffuse astrocytoma	9400/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Gliomatosis cerebri	9381/3

Oligodendroglial tumours

Oligodendroglioma	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3

Oligoastrocytic tumours

Oligoastrocytoma	9382/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3

Ependymal tumours

Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Cellular	9391/3
Papillary	9393/3
Clear cell	9391/3
Tanycytic	9391/3
Anaplastic ependymoma	9392/3

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1*
Choroid plexus carcinoma	9390/3

Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma	9430/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1*

Neuronal and mixed neuronal-glial tumours

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma	9412/1
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1*
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1*
Papillary glioneuronal tumour	9509/1*
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1*
Paraganglioma	8680/1

Tumours of the pineal region

Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	9395/3*

Embryonal tumours

Medulloblastoma	9470/3
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3*
Anaplastic medulloblastoma	9474/3*
Large cell medulloblastoma	9474/3
CNS primitive neuroectodermal tumour	9473/3
CNS Neuroblastoma	9500/3
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/3
Medulloepithelioma	9501/3
Ependymblastoma	9392/3
Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/3

TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/0
Cellular	9560/0
Plexiform	9560/0
Melanotic	9560/0
Neurofibroma	9540/0
Plexiform	9550/0

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (614A) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours and /1 for borderline or uncertain behaviour.

* The italicised numbers are provisional codes proposed for the 4th edition of ICD-O. While they are expected to be incorporated into the next ICD-O edition, they currently remain subject to change.

Perineurioma		Haemangiopericytoma	9150/1
Perineurioma, NOS	9571/0	Anaplastic haemangiopericytoma	9150/3
Malignant perineurioma	9571/3	Angiosarcoma	9120/3
Malignant peripheral		Kaposi sarcoma	9140/3
nerve sheath tumour (MPNST)		Ewing sarcoma - PNET	9364/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Primary melanocytic lesions	
MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3	Diffuse melanocytosis	8728/0
Melanotic MPNST	9540/3	Melanocytoma	8728/1
MPNST with glandular differentiation	9540/3	Malignant melanoma	8720/3
		Meningeal melanomatosis	8728/3
TUMOURS OF THE MENINGES		Other neoplasms related to the meninges	
Tumours of meningotheial cells		Haemangioblastoma	9161/1
Meningioma	9530/0	LYMPHOMAS AND HAEMATOPOIETIC	
Meningothelial	9531/0	NEOPLASMS	
Fibrous (fibroblastic)	9532/0	Malignant lymphomas	9590/3
Transitional (mixed)	9537/0	Plasmacytoma	9731/3
Psammomatous	9533/0	Granulocytic sarcoma	9930/3
Angiomatous	9534/0		
Microcystic	9530/0	GERM CELL TUMOURS	
Secretory	9530/0	Germinoma	9064/3
Lymphoplasmacyte-rich	9530/0	Embryonal carcinoma	9070/3
Metaplastic	9530/0	Yolk sac tumour	9071/3
Chordoid	9538/1	Choriocarcinoma	9100/3
Clear cell	9538/1	Teratoma	9080/1
Atypical	9539/1	Mature	9080/0
Papillary	9538/3	Immature	9080/3
Rhabdoid	9538/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Anaplastic (malignant)	9530/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Mesenchymal tumours		TUMOURS OF THE SELLAR REGION	
Lipoma	8850/0	Craniopharyngioma	9350/1
Angiolipoma	8861/0	Adamantinomatous	9351/1
Hibernoma	8880/0	Papillary	9352/1
Liposarcoma	8850/3	Granular cell tumour	9582/0
Solitary fibrous tumour	8815/0	Pituicytoma	9432/1*
Fibrosarcoma	8810/3	Spindle cell oncocytoma	
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3	of the adenohypophysis	8291/0*
Leiomyoma	8890/0	METASTATIC TUMOURS	
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		
Osteosarcoma	9180/3		
Osteochondroma	9210/0		
Haemangioma	9120/0		
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1		

Annexe 1 : Classification OMS de 2007 des tumeurs cérébrales (2)

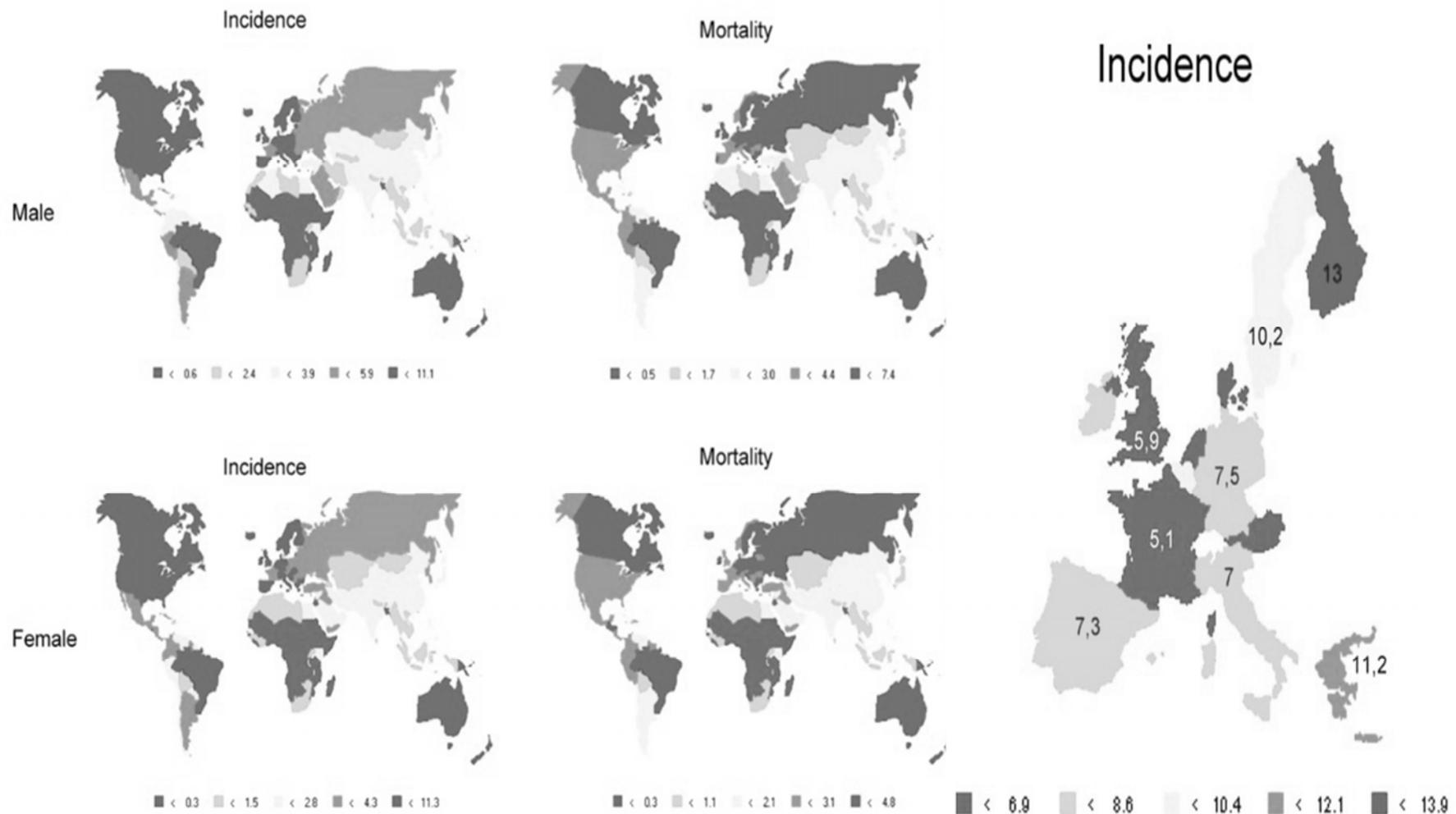
Rare central nervous system (CNS) cancers	EU overall Observed Cases 1995- 2002	Sex				Age								Estimated cases in EU27 per year N		
		Male		Female		0-19		20-39		40-59		60+				
		Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE	Rate	SE			
Glial tumour of CNS and pineal gland	43,037	5.4	<0.1	6.3	<0.1	4.5	<0.1	1.2	<0.1	2.5	<0.1	7.0	<0.1	12.1	0.1	26,610
Astrocytic tumours of CNS	38,588	4.8	<0.1	5.7	<0.1	4.0	<0.1	0.9	<0.1	2.0	<0.1	6.2	<0.1	11.6	0.1	23,859
Oligodendroglial tumours of CNS	2,845	0.4	<0.1	0.4	<0.1	0.3	<0.1	0.1	<0.1	0.3	<0.1	0.6	<0.1	0.4	<0.1	1759
Ependymal tumours of CNS	1604	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	992
Non-glial tumour of CNS and pineal gland	1805	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.6	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1116
Embryonal tumours of CNS	1755	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.6	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1085
Choroid plexus carcinoma of CNS	50	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.0	<0.1	0.0	<0.1	0.0	<0.1	31

Annexe 4 : Incidence des gliomes

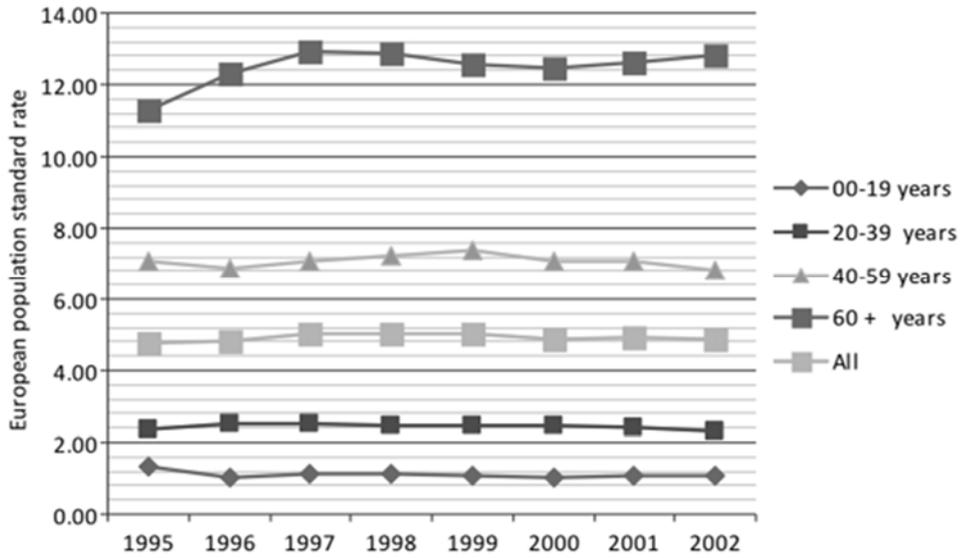
Rare central nervous system (CNS) cancers	Region ^a										EU overall	
	Northern Europe		Central Europe		Eastern Europe		Southern Europe		United kingdom and Ireland		Adj. rate	SE
	Adj. rate	SE	Adj. rate	SE	Adj. rate	SE	Adj. rate	SE	Adj. rate	SE		
Glial tumour of CNS and pineal gland	5.3	0.1	4.8	0.1	3.5	0.1	4.4	0.1	5.7	<0.1	5.0	<0.1
Astrocytic tumours of CNS	4.6	0.1	4.2	0.1	3.1	0.1	3.8	0.1	5.1	<0.1	4.4	<0.1
Oligodendroglial tumours of CNS	0.4	<0.1	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.4	<0.1	0.4	<0.1
Ependymal tumours of CNS	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1	0.2	<0.1
Non-glial tumour of CNS and pineal gland	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1
Embryonal tumours of CNS	0.3	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1	0.2	<0.1	0.3	<0.1
Choroid plexus carcinoma of CNS	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

^a Northern Europe (Iceland, Norway, Sweden), Central Europe (Austria, Belgium, France, Germany, the Netherlands, Switzerland), Eastern Europe (Poland, Slovakia), Southern Europe (Italy, Malta, Slovenia, Portugal, Spain).

Annexe 5 : Incidence des gliomes par région normalisée par l'âge (incidence exprimée pour 100 000habitants/an) (9)



Annexe 6: Incidence des tumeurs gliales dans le monde (pour 100 000 habitants/an), à gauche et incidence européenne des tumeurs gliales (pour 100 000 habitants/an), à droite (11)



Annexe 7 : Evolution de l'incidence des gliomes de l'adulte par groupe d'âge (pour 100 000 habitants/an) (1)

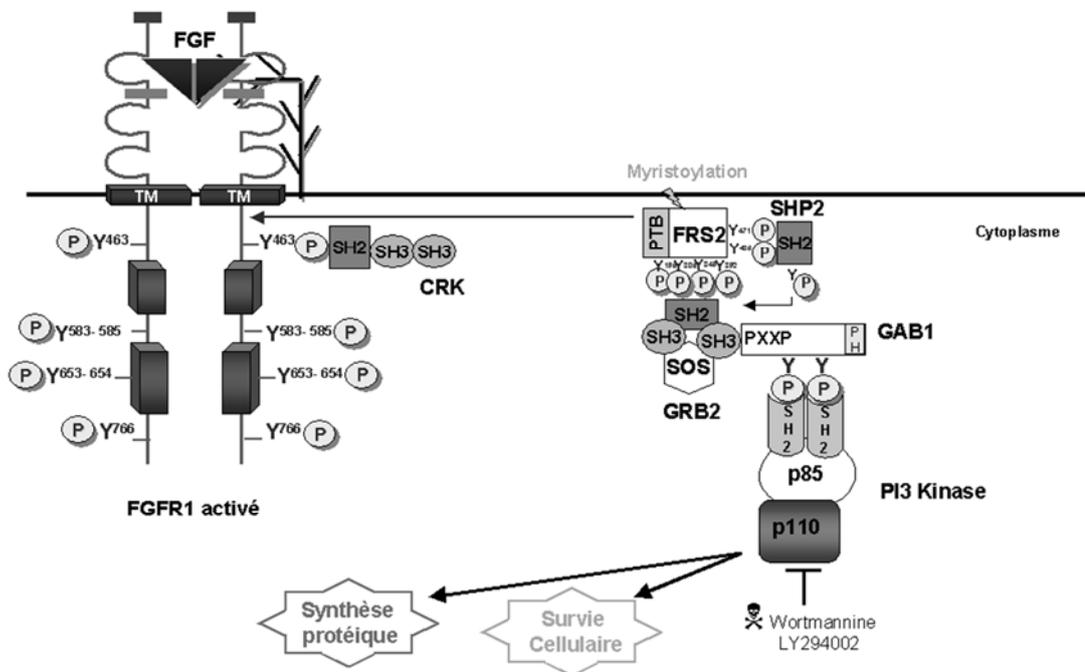
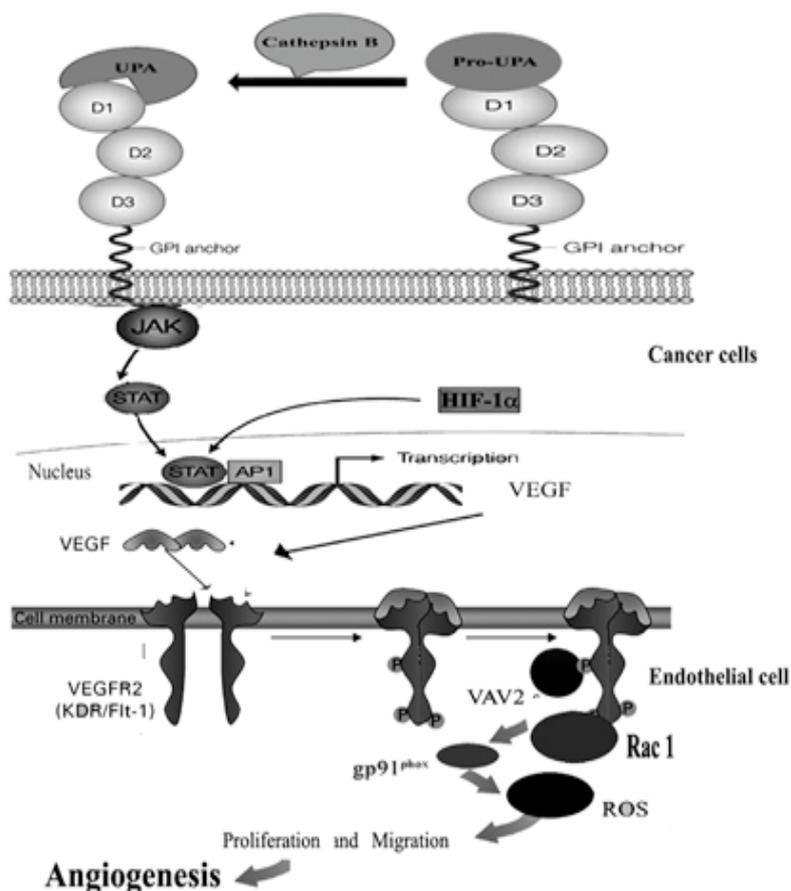
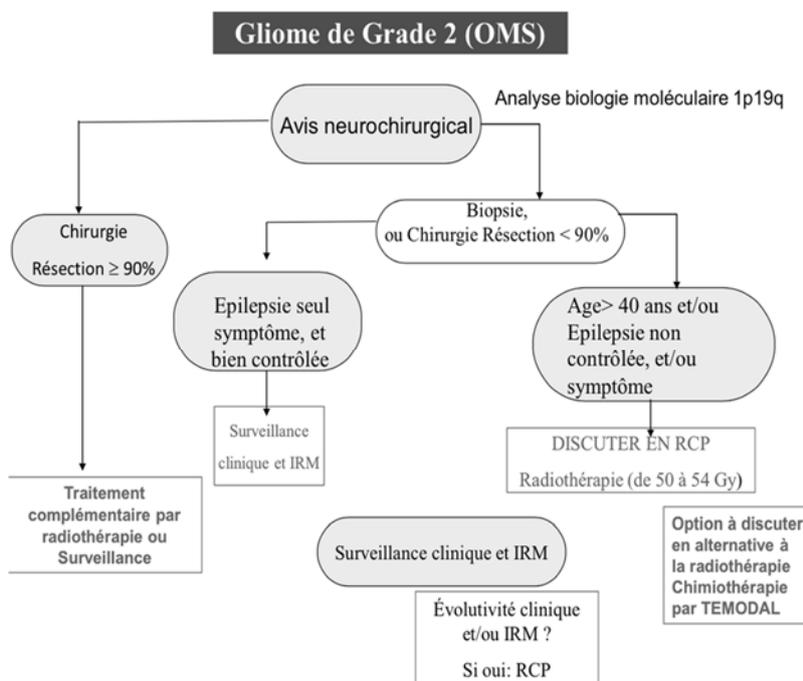


Figure 19: Activation de la voie PI3 Kinase lors de l'activation de FGFR1 par son ligand

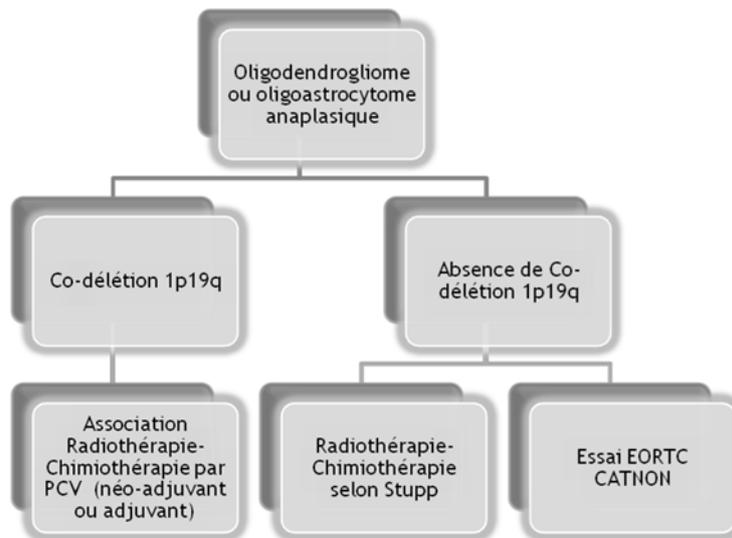
Annexe 8 : Schéma des voies FGF(134)



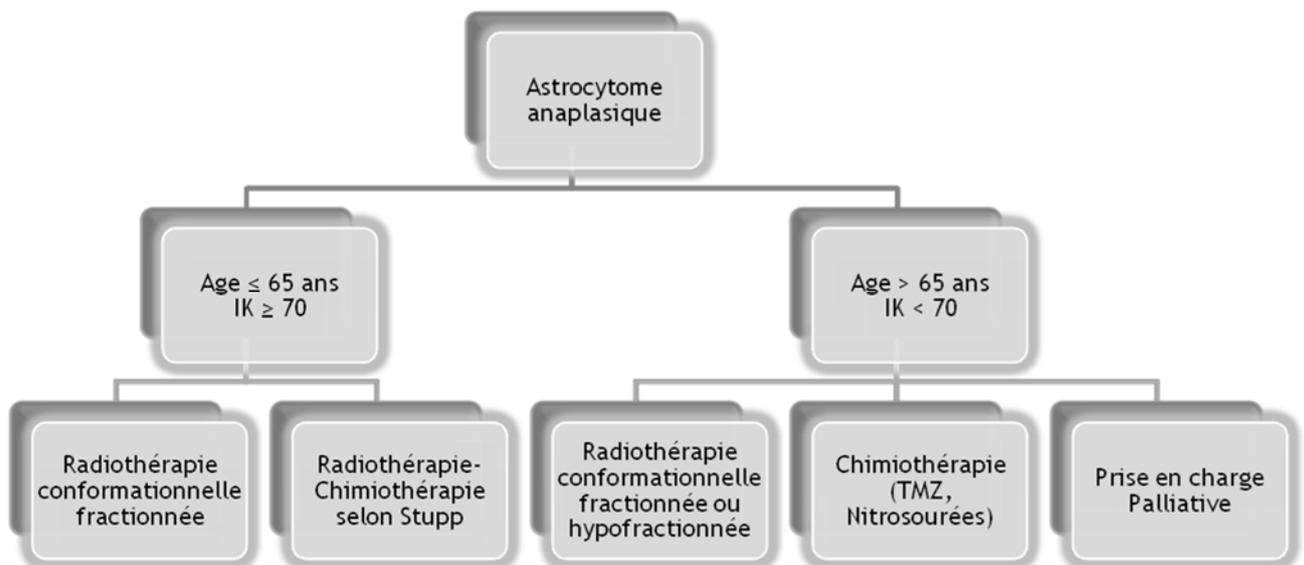
Annexe 9 : Schéma des voies VEGF(135)



Annexe 10 : Algorithme de prise en charge des gliomes de grade II (Référenciel ONCOMIP de Midi-Pyrénées)

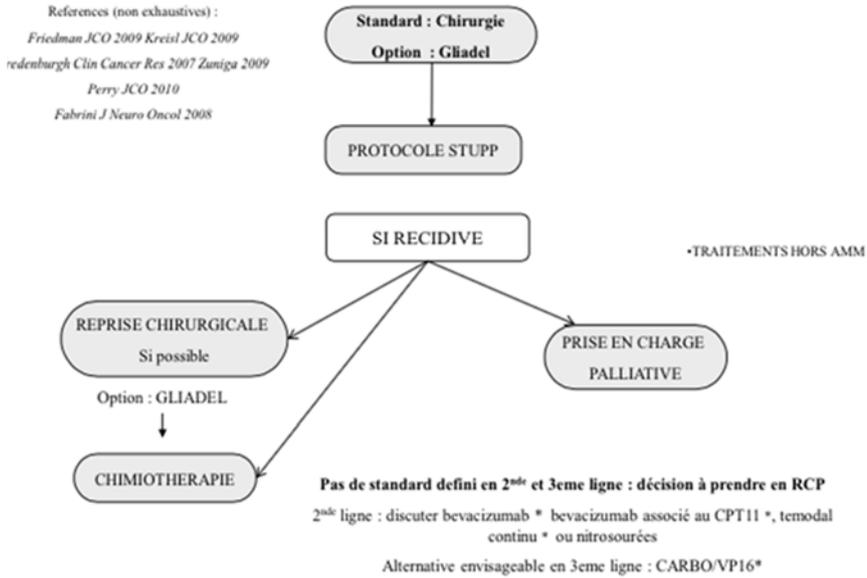


Annexe 11 : Recommandations du réseau national POLA pour la prise en charge des tumeurs oligodendrogliales anaplasiques



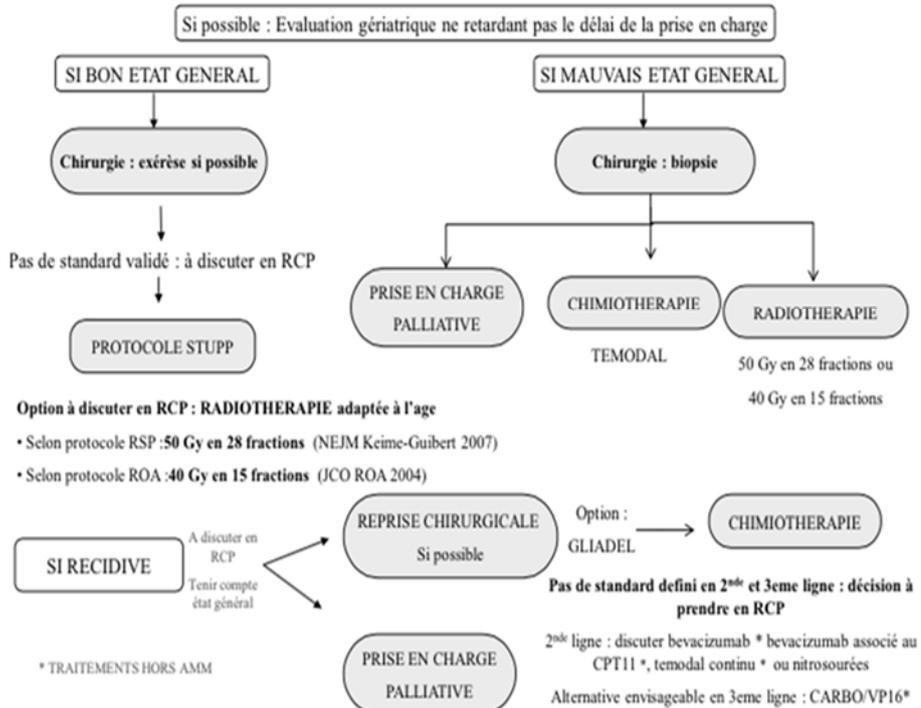
Annexe 12 : Recommandations du réseau national POLA pour la prise en charge des astrocytomes anaplasiques

GLIOBLASTOME ≤ 70 ans



Annexe 13 : Algorithme de prise en charge thérapeutique des glioblastomes des patients de moins de 70ans
 (Référentiel ONCOMIP de Midi-Pyrénées)

GLIOBLASTOME > 70 ans



Annexe 14 : Algorithme de prise en charge thérapeutique des glioblastomes de la personne âgée
 (Référentiel ONCOMIP de Midi-Pyrénées)

Données d'identification du dossier patient rattachées au compte-rendu anatomopathologique	
Partie générique identique à celle figurant sur les 1ères fiches INCa février 2009	
Données indispensables devant figurer dans un compte-rendu anatomopathologique pour une tumeur gliale infiltrante primitive SNC (C25) – Pièces opératoires	
Identifiant médecin pathologiste	
N° de compte-rendu	
Nom de la structure d'anatomie et cytologie pathologiques et N° FINESS	
Signataire du compte-rendu	
Date de signature du compte-rendu	
Compte-rendu de la pièce opératoire	
Description de la pièce opératoire (sous la responsabilité du préleveur)*	
Type de prélèvement Biopsie (stéréotaxique/à ciel ouvert) / Résection chirurgicale (macroscopiquement complète / incomplète)	
Nature du fixateur : formol, formol tamponné, formol-zinc, bouin, AFA, autre	
Organe / région anatomique SNC : hémisphères / tronc cérébral / cervelet / moëlle	
Si Tumeur hémisphérique, précision de la localisation Côté : Droit / Gauche / médian Lobe : Frontal / Pariétal / Temporal / Occipital / Fronto-temporo-insulaire / Autre Atteinte: superficielle (cortex) / profonde (Noyaux gris centraux / SVZ)	
Gliomatose	
Antécédents Si récurrence, préciser si radiothérapie OUI / NON Phacomatose : NF1 OUI / NON NF2 OUI / NON	
Description histo-pathologique¹	
Absence de tumeur	
Nature de la prolifération tumorale	
Classification OMS (obligatoire)	Classification Ste Anne (facultatif)
Type histologique Astrocytome/Oligodendrogliome / Oligoastrocytome / Glioblastome / GBMO / gliosarcome	Type histologique
Grade histopronostique Grade OMS: II / III / IV	Grade
Critères histopronostiques morphologiques	
Mitoses	OUI / NON
Atypies marquées	OUI / NON
Nécrose palissadique	OUI / NON
Nécrose sans palissade	OUI / NON
Vascularisation endocrinôide	OUI / NON
Prolifération endothéliocapillaire	OUI / NON
Hyperplasie endothéliale	OUI / NON
Aspect en nid d'abeille	OUI / NON
Envahissement sous pial	OUI / NON / Non analysable
Autre contingent : sarcomateux, PNEToïde	OUI / NON / Préciser
Autres Remarques	
Autres critères diagnostiques et facteurs pronostiques / prédictifs	
IHC	
GFAP : non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	
Olig 2 : non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	
Ki67 : non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	
P53 : non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	
EGFR : non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	score de Hirsch :
Interxéline α non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	
IDH1 R132H non fait / négatif / Positif (Pourcentage)	
Biologie Moléculaire	
Statut 1p19q connu / non connu / Non informatif	
Délétion combinée :	OUI / NON
Délétion 1p :	partielle / totale
Délétion 19q :	partielle / totale
Absence d'anomalie du 1p et/ou du 19q	
Statut IDH1/2 connu / non connu	
Mutation IDH1	oui / non préciser
Mutation IDH2	oui / non préciser
Statut MGMT	connu / non connu méthylé / non méthylé
Amplification EGFR	connu / non connu présente / absente
Codification (obligatoire)	
Code ADICAP	_____ / _____
Code SNOMED (ICD-O)	_____ / _____

Notes

* Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises.

Un « / » dans le texte équivaut à « ou »

1 : Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser.

Annexe 15 : Document à compléter par l'anatomo-pathologiste en cas de suspicion de gliome de l'adulte (Référentiel Oncomip Midi-Pyrénées)

Description	%	Critères
Activité normale	100	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signe de maladie
	90	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler	70	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
	60	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même	40	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30	Invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
Etats terminaux	10	Moribond
	0	Décédé

Annexe 16 : Indice de performance de Karnofsky

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens

Annexe 17 : Indice de performance ECOG

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

De M., Mme, Mlle (Nom, Prénom)

Demeurant.....
.....(adresse)

N° de sécurité sociale.....

Le Docteurm'a proposé de participer à une étude intitulée : « **Evaluation d'un nouveau traceur TEP, la O-(2-[18f]-fluoroéthyl)-l-tyrosine ou FET dans la prise en charge des gliomes de bas grade** » dont le CHU de Toulouse est promoteur.

J'ai reçu une notice d'information précisant les modalités de déroulement de cette étude et décrivant le but de la recherche, la méthodologie, la durée, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles. J'ai disposé d'un temps de réflexion suffisant et pu obtenir des réponses satisfaisantes à toutes mes questions.

Ma participation est totalement volontaire et je peux si je le désire interrompre ma participation à l'étude à tout moment sans avoir à en préciser les raisons.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je bénéficie à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées me concernant dans le cadre de cette étude, conformément aux dispositions légales en vigueur. En ce qui concerne des données de santé à caractère personnel, ce droit pourra être directement exercé par moi ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix (*loi n° 2004-801 du 6 août 2004*).

Dans le cadre de cette étude, une assurance en responsabilité civile (compagnie GERLING, numéro de contrat (1680) 90671) a été souscrite par le Promoteur.

Si je le demande, les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de l'étude.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche dans les conditions précisées dans la notice d'information. Je déclare ne pas être sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou curatelle.

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au Docteur n° de Téléphone :.....

Fait à

Le / /
Signature du sujetLe / /
Signature de l'investigateur

Conformément à la Loi 2004-806 relative à la politique de santé Publique (Articles L.1121-1 à 1126-7 du Code de la Santé Publique), cette étude a reçu un avis favorable du Comité Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer II en date du 05/11/09, a reçu l'autorisation de l'autorité compétente en date du 27/05/10 et sera réalisée en conformité avec la réglementation relative à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL)

Fait en trois exemplaires : un exemplaire est remis au sujet, le second exemplaire est conservé par l'investigateur et le troisième sera remis au promoteur.

Annexe 18 : Formulaire de consentement du patient

Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral



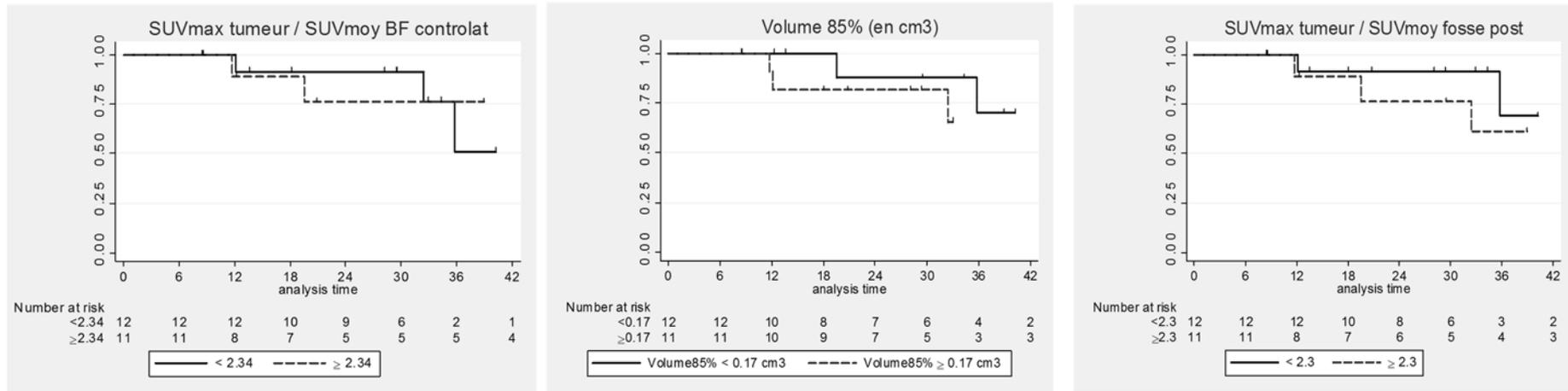
Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Correctly Classified	LR+	LR-
(>= 1,694215)	100,00%	0,00%	43,48%	1,0000	
(>= 1,764706)	100,00%	7,69%	47,83%	1,0833	0,0000
(>= 1,8)	100,00%	15,38%	52,17%	1,1818	0,0000
(>= 1,808081)	100,00%	23,08%	56,52%	1,3000	0,0000
(>= 1,828125)	100,00%	30,77%	60,87%	1,4444	0,0000
(>= 1,98)	100,00%	38,46%	65,22%	1,6250	0,0000
(>= 2)	90,00%	38,46%	60,87%	1,4625	0,2600
(>= 2,086207)	90,00%	46,15%	65,22%	1,6714	0,2167
(>= 2,201754)	90,00%	53,85%	69,57%	1,9500	0,1857
(>= 2,247863)	80,00%	53,85%	65,22%	1,7333	0,3714
(>= 2,27551)	80,00%	61,54%	69,57%	2,0800	0,3250
(>= 2,322917)	70,00%	61,54%	65,22%	1,8200	0,4875
(>= 2,342466)	60,00%	61,54%	60,87%	1,5600	0,6500
(>= 2,368421)	50,00%	61,54%	56,52%	1,3000	0,8125
(>= 2,4)	40,00%	61,54%	52,17%	1,0400	0,9750
(>= 2,526316)	40,00%	69,23%	56,52%	1,3000	0,8667
(>= 2,545455)	30,00%	69,23%	52,17%	0,9750	1,0111
(>= 2,591304)	30,00%	76,92%	56,52%	1,3000	0,9100
(>= 2,63)	30,00%	84,62%	60,87%	1,9500	0,8273
(>= 3,02)	20,00%	84,62%	56,52%	1,3000	0,9455
(>= 3,76)	10,00%	84,62%	52,17%	0,6500	1,0636
(>= 4,286956)	10,00%	92,31%	56,52%	1,3000	0,9750
(>= 4,536585)	10,00%	100,00%	60,87%		0,9000
(> 4,536585)	0,00%	100,00%	56,52%		1,0000

Obs	ROC Area	Std, Err,	-Asymptotic Normal-- [95% Conf, Interval]	
23	0,6769	0,1174	0,44676	0,90709

Annexe 19 : Détail des valeurs de sensibilité, spécificité, pourcentage de patients bien classés, rapports de vraisemblance positive et négative, pour chaque seuil « cut-off » possible de Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènements / (personnes,mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Diagnostic visuel								
bas grade	12	2	314,1	0,00637	-	-	-	0,94
haut grade	11	3	361,7	0,00830	35,8	-	-	
SUVmax tumeur								
1,26 à 2,42 (<2,5)	12	3	370,4	0,00810	35,8	-	-	0,72
2,51 à 5,44 (>=2,5)	11	2	305,3	0,00655	-	-	-	
Volume 75% (en cm ³)								
0,14 à 0,91 (< 1)	12	2	323,1	0,00619	19,5	-	-	0,88
1,08 à 9,88 (>= 1)	11	3	352,6	0,00851	35,8	-	-	
Volume 85% SUVmax tumeur								
0,01 à 0,16	12	2	353,4	0,00566	35,8	-	-	0,56
0,17 à 1,95	11	3	322,3	0,00931	32,4	-	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral								
1,69 à 2,32	12	3	349,2	0,00859	35,8	-	-	0,75
2,34 à 4,53	11	2	326,5	0,00613	-	-	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy fosse postérieure								
1,08 à 2,17	12	2	350,3	0,00571	35,8	-	-	0,48
2,32 à 4,33	11	3	325,4	0,00922	32,4	-	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax BF								
1,03 à 1,4	12	2	351,9	0,00568	-	-	-	0,58
1,43 à 3,39	11	3	323,8	0,00927	35,8	-	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax FP								
0,8 à 1,21	12	4	365,0	0,01096	19,5	-	-	0,31
1,27 à 2,5	11	1	310,7	0,00322	32,4	-	-	

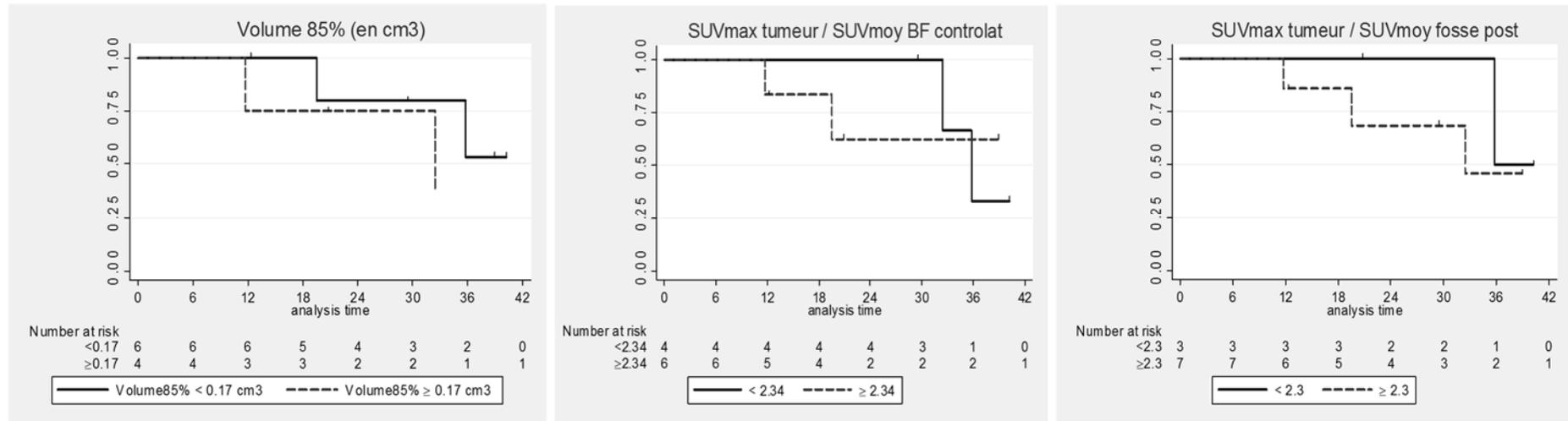
Annexe 20 : Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de la TEP, dans la population globale



Annexe 21 : Courbes de survie en fonction des indicateurs issus de la TEP, pour l'ensemble de la population

	n		temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènements / (personnes,mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log- rank p
	total	évènements			25%	50%	75%	
Diagnostic visuel								
bas grade	2	1	32,5	0,03074	11,7	11,7	-	0,19
haut grade	8	3	259,9	0,01154	32,4	-	-	
SUVmax tumeur								
1,26 à 2,42 (<2,5)	4	3	109,4	0,02743	11,7	32,4	35,8	0,10
2,51 à 5,44 (>=2,5)	6	1	183,0	0,00546	-	-	-	
Volume 75% (en cm³)								
0,14 à 0,91 (< 1)	5	2	133,8	0,01495	19,5	-	-	0,82
1,08 à 9,88 (>= 1)	5	2	158,6	0,01261	32,4	35,8	-	
Volume 85% SUVmax tumeur								
0,01 à 0,16	6	2	175,8	0,01137	35,8	-	-	0,54
0,17 à 1,95	4	2	116,6	0,01716	11,7	32,4	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral								
1,69 à 2,32	4	2	137,8	0,01451	32,4	35,8	-	1,00
2,34 à 4,53	6	2	154,6	0,01294	19,5	-	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy fosse postérieure								
1,08 à 2,17	3	1	96,7	0,01034	35,8	35,8	-	0,55
2,32 à 4,33	7	3	195,7	0,01533	19,5	32,4	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax BF								
1,03 à 1,4	5	2	152,6	0,01311	32,4	-	-	0,92
1,43 à 3,39	5	2	139,8	0,01430	19,5	35,8	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax FP								
0,8 à 1,21	4	3	107,1	0,02800	11,7	19,5	35,8	0,18
1,27 à 2,5	6	1	185,3	0,00540	32,4	-	-	

Annexe 22: Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de haut grade



Annexe 23 : Courbes de survie en fonction des principaux indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de haut grade

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence = nb nouveaux évènement / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Selon le gold standard (anapath)								
bas grade	13	1	383,3	0,00261	-	-	-	0,15
haut grade	10	4	292,4	0,01368	32,4	35,8	-	
Codéletion 1p19q								
absent	7	2	224,4	0,00891	32,4	-	-	0,16
présent	6	0	192,5	0,00000	-	-	-	
IDH1								
absent	12	5	252,5	0,01980	19,5	32,4	35,8	0,01
présent	8	0	267,7	0,00000	-	-	-	

Annexe 24 : Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs anatomo-pathologiques, dans la population globale

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence = nb nouveaux évènement / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Codéletion 1p19q								
absent	3	2	64,1	0,03122	19,5	19,5	32,4	0,05
présent	4	0	142,0	0,00000	-	-	-	
IDH1								
absent	5	4	111,6	0,03585	19,5	32,4	35,8	0,03
présent	4	0	129,2	0,00000	-	-	-	

Annexe 25 : Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs anatomo-pathologiques, pour les gliomes de haut grade

Indicateurs IRM	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènement / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Prise de gadolinium								
absent	19	4	550,1	0,00727	35,8	-	-	0,89
présent	4	1	125,6	0,00796	32,4	32,4	-	
Perfusion								
absent	15	3	400,4	0,00749	32,4	-	-	0,96
présent	8	2	275,3	0,00727	35,8	-	-	
volume FLair (mm ³)								
1180 à 12846	11	2	344,6	0,00580	35,8	-	-	0,34
15886 à 94242	11	3	279,5	0,01074	32,4	-	-	

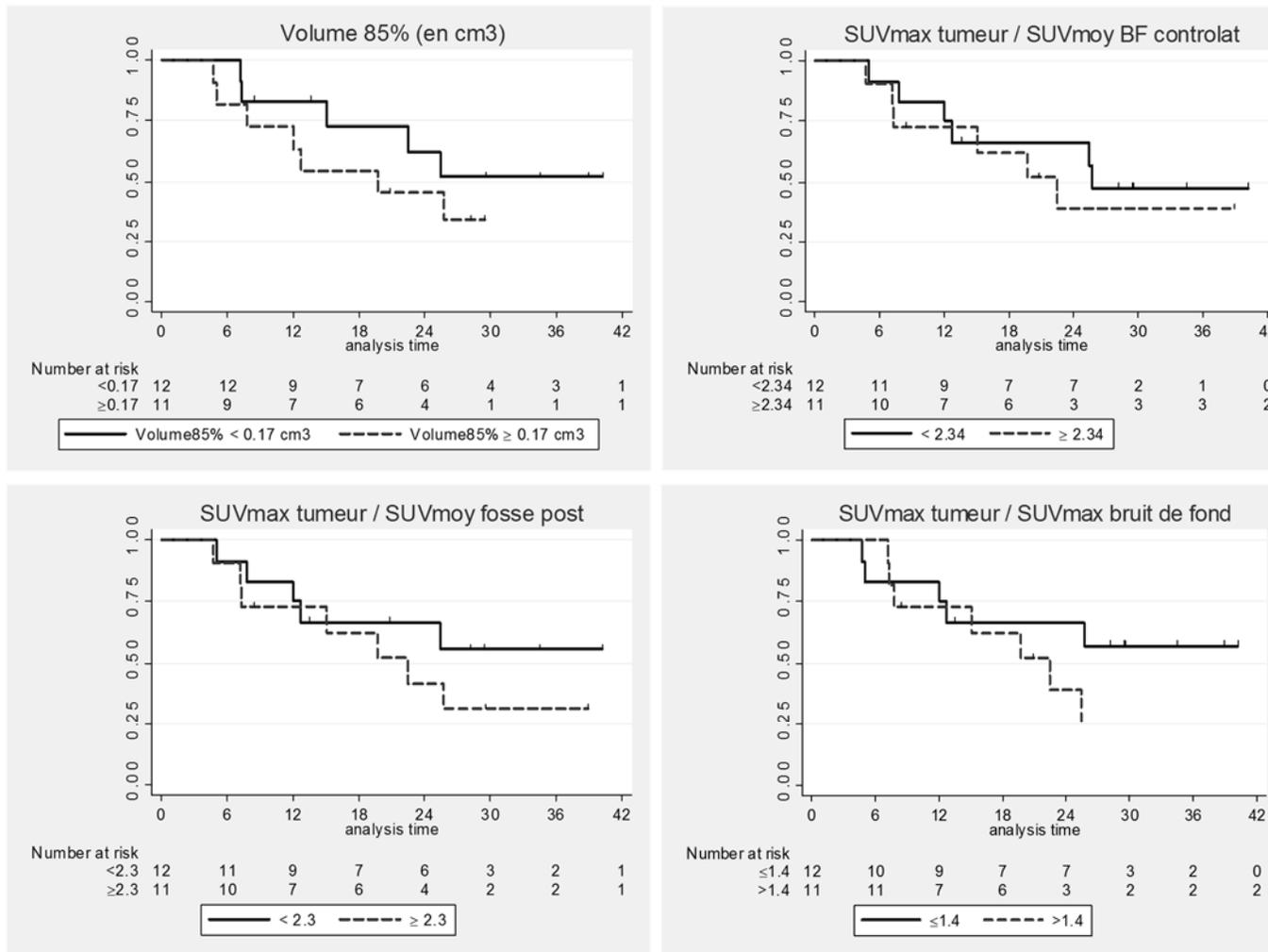
Annexe 26: Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de l'IRM, dans la population globale

Indicateurs IRM	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènement / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Prise de gadolinium								
absent	6	3	166,8	0,01799	19,5	35,8	-	0,65
présent	4	1	125,6	0,00796	32,4	32,4	-	
Perfusion								
absent	6	2	163,8	0,01221	32,4	-	-	0,74
présent	4	2	128,6	0,01556	11,7	35,8	-	
volume FLair (mm ³)								
1180 à 12846	5	2	146,4	0,01366	19,5	35,8	-	0,29
15886 à 94242	4	2	94,4	0,02119	11,7	32,4	32,4	

Annexe 27: Performances pronostiques concernant le risque de décès des indicateurs issus de l'IRM, pour les gliomes de haut grade

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènements / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log- rank p
					25%	50%	75%	
Diagnostic visuel								
bas grade	12	7	197,9	0,03536	7,2	12,7	-	0,27
haut grade	11	5	303,3	0,01648	19,7	-	-	
SUVmax tumeur								
1,26 à 2,42 (<2,5)	12	7	242,8	0,02883	12,0	25,5	-	0,77
2,51 à 5,44 (>=2,5)	11	5	258,5	0,01934	7,8	-	-	
Volume 75% (en cm ³)								
0,14 à 0,91 (< 1)	12	7	221,3	0,03164	7,2	19,7	-	0,24
1,08 à 9,88 (>= 1)	11	5	280,0	0,01786	12,7	-	-	
Volume 85% SUVmax tumeur								
0,01 à 0,16	12	5	293,2	0,01705	15,0	-	-	0,32
0,17 à 1,95	11	7	208,1	0,03364	7,8	19,7	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral								
1,69 à 2,32	12	3	263,6	0,02276	12,0	25,8	-	0,59
2,34 à 4,53	11	2	237,7	0,02524	7,2	22,4	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy fosse postérieure								
1,08 à 2,17	12	5	271,4	0,01842	12,0	-	-	0,35
2,32 à 4,33	11	7	229,9	0,03045	7,2	22,43942	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax BF								
1,03 à 1,4	12	5	273,9	0,01826	12,0	-	-	0,28
1,43 à 3,39	11	7	227,4	0,03078	7,8	22,4	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax FP								
0,8 à 1,21	12	8	235,3	0,03400	7,8	15,0	-	0,15
1,27 à 2,5	11	4	266,0	0,01504	19,7	-	-	

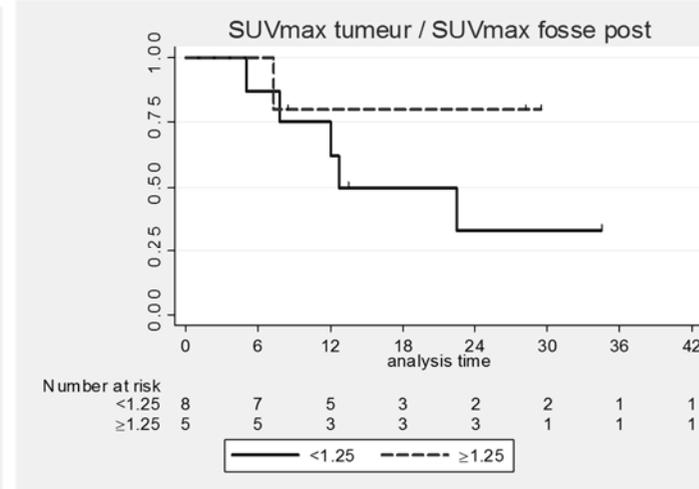
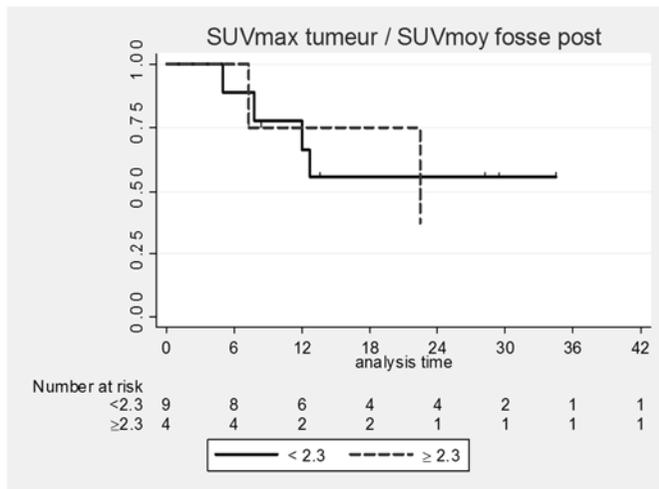
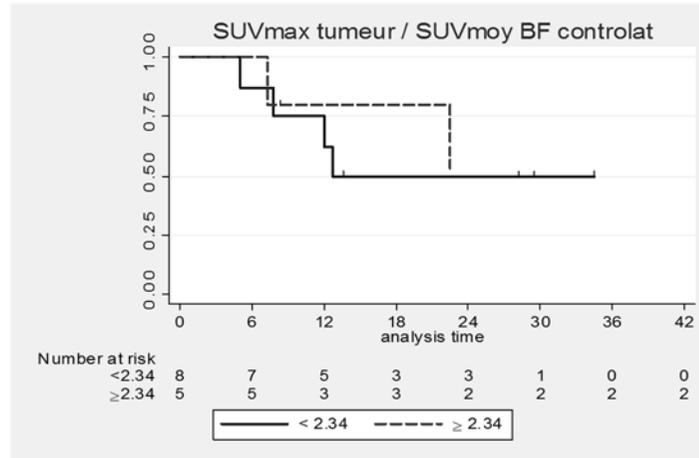
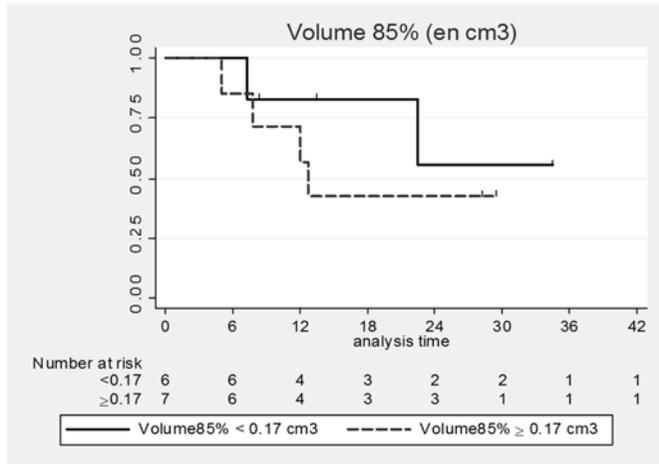
Annexe 28 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de la TEP, dans la population globale



Annexe 29 : Courbes de survie avant récurrence en fonction des indicateurs issus de la TEP, dans la population globale

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènements / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Diagnostic visuel								
bas grade	10	6	172,5	0,03479	7,8	12,7	-	0,15
haut grade	3	0	101,8	0,00000	-	-	-	
SUVmax tumeur								
1,26 à 2,42 (<2,5)	8	4	157,4	0,02541	12,0	22,4	-	0,98
2,51 à 5,44 (>=2,5)	5	2	116,8	0,01712	7,8	-	-	
Volume 75% (en cm ³)								
0,14 à 0,91 (< 1)	7	3	135,8	0,02209	7,2	22,4	-	0,96
1,08 à 9,88 (>= 1)	6	3	138,4	0,02167	12,0	12,7	-	
Volume 85% SUVmax tumeur								
0,01 à 0,16	6	2	137,1	0,01458	22,4	-	-	0,48
0,17 à 1,95	7	4	137,1	0,02918	7,8	12,7	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy bruit de fond controlatéral								
1,69 à 2,32	8	4	142,8	0,02801	7,8	12,7	-	0,75
2,34 à 4,53	5	2	131,4	0,01521	22,4	-	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy fosse postérieure								
1,08 à 2,17	9	4	185,0	0,02163	12,0	-	-	0,80
2,32 à 4,33	4	2	89,3	0,02241	7,2	22,4	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax BF								
1,03 à 1,4	7	3	135,0	0,02222	12,0	-	-	0,76
1,43 à 3,39	6	3	139,2	0,02155	7,8	22,4	-	
Rapport SUVmax tumoral / SUVmax FP								
0,8 à 1,21	8	5	149,9	0,03335	7,8	12,7	-	0,25
1,27 à 2,5	5	1	124,3	0,00805	-	-	-	

Annexe 30 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de bas grade



Annexe 31 : Courbes de survie avant récidence en fonction des indicateurs issus de la TEP, pour les gliomes de bas grade

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence = nb nouveaux évènements / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Selon le gold standard (anapath)								
bas grade	13	6	274,2	0,02188	12,0	22,4	-	0,80
haut grade	10	6	227,1	0,02643	15,0	25,5	-	
Codéletion 1p19q								
absent	7	5	156,0	0,03205	7,2	22,4	-	0,11
présent	6	1	160,6	0,00623	-	-	-	
IDH1								
absent	12	8	200,6	0,03989	7,2	15,0	25,8	0,05
présent	8	2	216,4	0,00924	12,7	-	-	

Annexe 32 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs anatomo-pathologiques, dans la population globale

	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence = nb nouveaux évènements / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Codéletion 1p19q								
absent	4	2	108,0	0,01851	5,0	22,4	-	0,36
présent	2	0	50,5	0,00000	-	-	-	
IDH1								
absent	7	3	122,4	0,02450	7,2	-	-	0,80
présent	4	2	87,2	0,02295	12,0	12,7	-	

Annexe 33 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs anatomo-pathologiques, pour les gliomes de bas grade

Indicateurs IRM	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènement / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Prise de gadolinium								
absent	19	9	419,2	0,02147	12,0	25,5	-	0,59
présent	4	3	82,1	0,03654	7,2	19,7	25,8	
Perfusion								
absent	15	7	318,7	0,02197	12,0	25,8	-	0,60
présent	8	5	182,6	0,02738	5,0	19,7	-	
volume FLair (mm3)								
1180 à 12846	11	5	273,6	0,01828	12,7	-	-	0,50
15886 à 94242	11	6	208,0	0,02885	7,2	25,8	-	

Annexe 34 : Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de l'IRM, dans la population globale

Indicateurs IRM	n total	n évènements	temps d'exposition à risque	taux d'incidence nb nouveaux évènement / (personnes.mois)	temps de survie jusqu'à X% de décès			test log-rank p
					25%	50%	75%	
Prise de gadolinium								
absent	13	6	274,2	0,02188	12,0	22,4	-	-
présent	0	0	0,0	0,00000	-	-	-	
Perfusion								
absent	9	4	170,9	0,02340	12,0	22,4	-	0,91
présent	4	2	103,3	0,01936	5,0	12,7	-	
volume FLair (mm3)								
1180 à 12846	6	2	146,9	0,01361	12,7	-	-	0,28
15886 à 94242	7	4	127,3	0,03142	7,2	22,4	-	

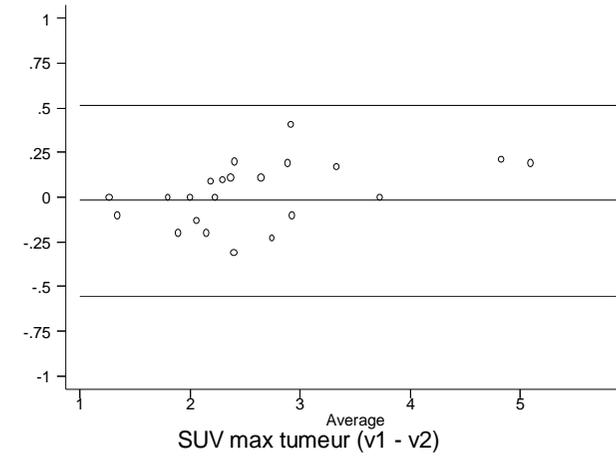
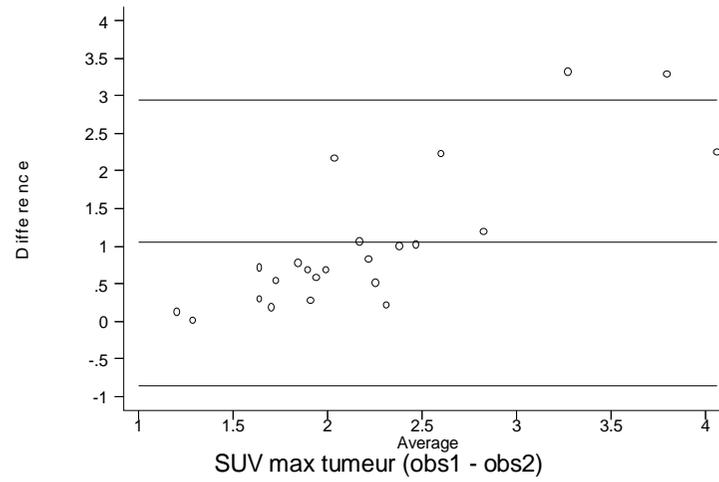
Annexe 35: Performances pronostiques concernant le risque de récurrence des indicateurs issus de l'IRM, pour les gliomes de bas grade

	Biais systématique (observateur 1 - observateur 2)			Limites de concordances		
	moyenne	IC95%		borne inf	borne sup	soit la moyenne +/-
		borne inf	borne sup			
SUVmax tumeur	1,04	0,63	1,46	-0,87	2,96	1,91
Volume 75% SUVmax tumeur (en cm3)	-0,67	-2,35	1,02	-8,46	7,12	7,79
Volume 85% SUVmax tumeur	-0,16	-0,47	0,15	-1,59	1,28	1,44
Rapport SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral	-0,20	-0,48	0,09	-1,52	1,13	1,32
Rapport SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure	-0,28	-0,67	0,10	-2,06	1,49	1,78

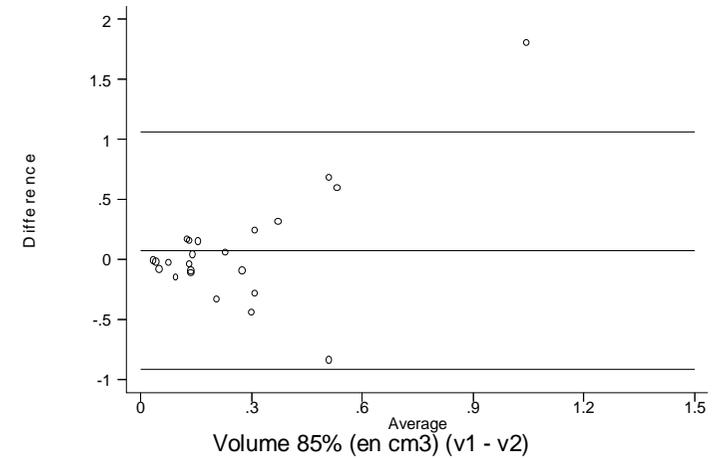
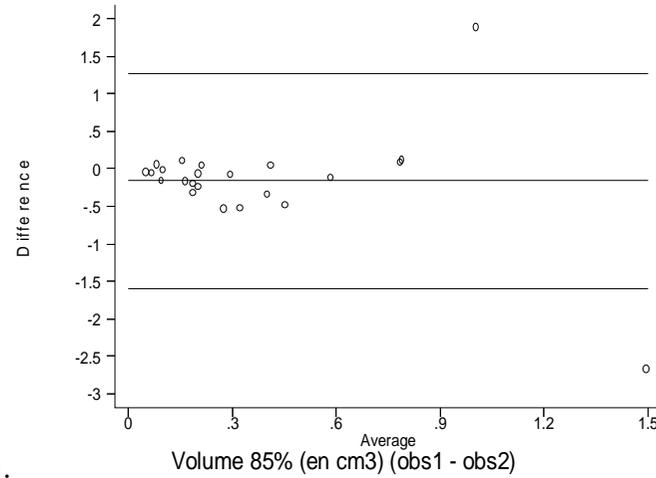
Annexe 36 : Indicateurs de reproductibilité inter-observateurs des figures de Bland et Altman

	Biais systématique (1 ^{ère} observation – 2 ^{ème} observation)			Limites de concordances		
	moyenne	IC95%		borne inf	borne sup	soit la moyenne +/-
		borne inf	borne sup			
SUVmax tumeur	-0,019	-0,134	0,096	-0,551	0,513	0,53
Volume 75% SUVmax tumeur (en cm3)	0,181	-0,194	0,556	-1,554	1,916	1,74
Volume 85% SUVmax tumeur	0,075	-0,139	0,288	-0,912	1,062	0,99
Rapport SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral	-0,121	-0,398	0,156	-1,403	1,161	1,28
Rapport SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure	-0,14	-0,402	0,121	-1,349	1,069	1,21

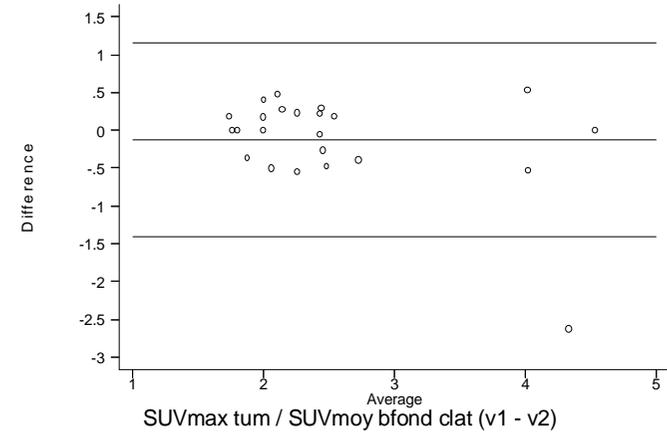
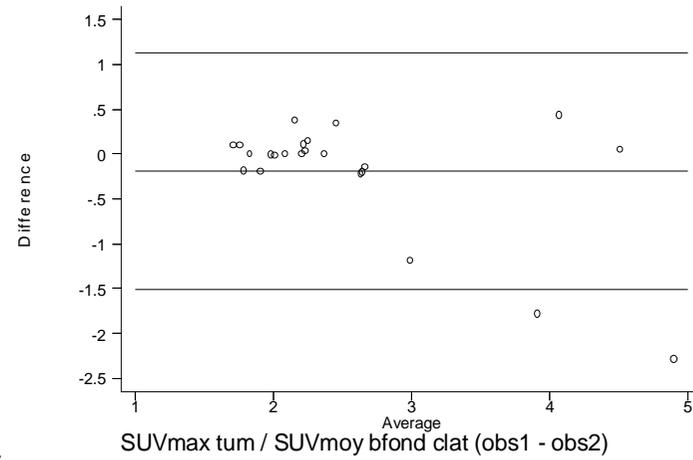
Annexe 37: Indicateurs de reproductibilité intra-observateurs des figures de Bland et Altman



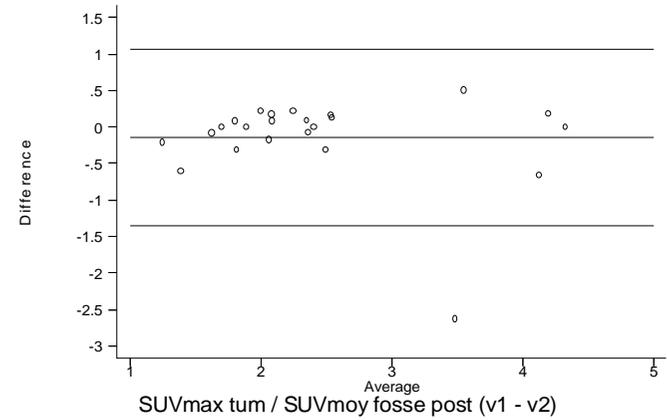
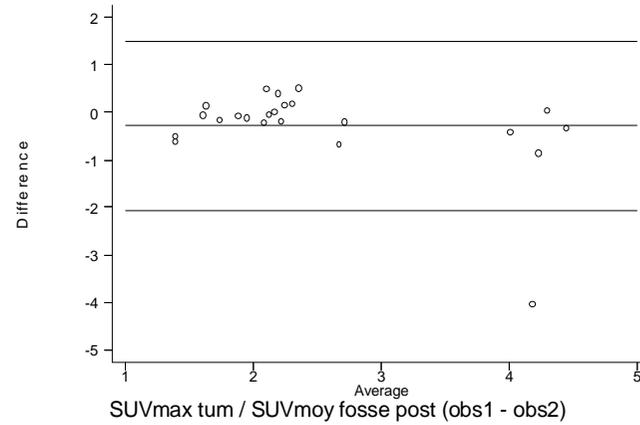
A - SUV max tumoral :



B - Volume 85% SUVmax tumoral:



C - Rapport SUVmax/SUVmoy BF :



D - Rapport SUVmax/SUVmoy FP :

Annexe 38 : Figures de Bland et Altman évaluant la reproductibilité inter-observateur (colonne de gauche) et intra-observateur (colonne de droite) du SUVmax tumoral

BIBLIOGRAPHIE

1. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiotti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. 2012 juillet;48(10):1532–42.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007 Jul 6;114(2):97–109.
3. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The New WHO Classification of Brain Tumours. *Brain Pathol*. 1993 juillet;3(3):255–68.
4. Burkhard C, Di Patre P-L, Schüller D, Schüller G, Yaşargil MG, Yonekawa Y, et al. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 2003 Jun;98(6):1170–4.
5. Zhou XP, Sanson M, Hoang-Xuan K, Robin E, Taillandier L, He J, et al. Germline mutations of p53 but not p16/CDKN2 or PTEN/MMAC1 tumor suppressor genes predispose to gliomas. The ANOCEF Group. *Association des NeuroOncologues d'Expression Française. Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):913–6.
6. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2008 Dec;116(6):597–602.
7. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res*. 2006 Oct 15;66(20):9852–61.
8. Kraus JA, Koopmann J, Kaskel P, Maintz D, Brandner S, Schramm J, et al. Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995 Jan;54(1):91–5.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar 1;61(2):69–90.
10. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD, Wrensch M. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(9):494–503.
11. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2005 Jan;109(1):93–108.
12. Zheng H, Ying H, Yan H, Kimmelman AC, Hiller DJ, Chen A-J, et al. p53 and Pten control neural and glioma stem/progenitor cell renewal and differentiation. *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1129–33.
13. Yeung TPC, Bauman G, Yartsev S, Fainardi E, Macdonald D, Lee T-Y. Dynamic perfusion CT in brain tumors. *Eur J Radiol* [Internet]. [cited 2015 Mar 28];0(0). Available from: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X15000807/abstract>
14. Pérez-Larraya JG, Delattre J-Y. Management of Elderly Patients With Gliomas. *The Oncologist*. 2014 Oct 23;theoncologist.2014–0170.
15. Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. *Int J Clin Oncol*. 2001 Aug;6(4):183–91.
16. McLendon RE, Robinson JS, Chambers DB, Grufferman S, Burger PC. The glioblastoma multiforme in Georgia, 1977-1981. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):894–7.
17. Seruca R, David L, Holm R, Nesland JM, Fangan BM, Castedo S, et al. P53 mutations in gastric carcinomas. *Br J Cancer*. 1992 May;65(5):708–10.
18. Rampazzo E, Persano L, Pistollato F, Moro E, Frasson C, Porazzi P, et al. Wnt activation promotes neuronal differentiation of glioblastoma. *Cell Death Dis*. 2013;4:e500.
19. Velpula KK, Dasari VR, Asuthkar S, Gorantla B, Tsung AJ. EGFR and c-Met Cross Talk in Glioblastoma and Its Regulation by Human Cord Blood Stem Cells. *Transl Oncol*. 2012 Oct;5(5):379–IN18.
20. Mandonnet E, Delattre J-Y, Tanguy M-L, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2003 Apr;53(4):524–8.
21. Sanson M. [A new tumor suppressor gene responsible for type 2 neurofibromatosis is inactivated in neurinoma and meningioma]. *Rev Neurol (Paris)*. 1996 Jan;152(1):1–10.
22. Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals. *World Health Organization*; 2006. 352 p.
23. Hader WJ, Drovini-Zis K, Maguire JA. Primitive neuroectodermal tumors in the central nervous system following cranial irradiation. *Cancer*. 2003 février;97(4):1072–6.
24. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-Term Effects of Radiation Exposure among Adult Survivors of Childhood Cancer: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiat Res*. 2010 Dec;174(6):840–50.
25. Davis F, Il'yasova D, Rankin K, McCarthy B, Bigner DD. Medical Diagnostic Radiation Exposures and Risk of Gliomas. *Radiat Res*. 2011 Jun;175(6):790–6.
26. Black PM, Loeffler JS. *Cancer of the Nervous System*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 930 p.
27. Savitz DA, Loomis DP. Magnetic field exposure in relation to leukemia and brain cancer mortality among electric utility workers. *Am J Epidemiol*. 1995 Jan 15;141(2):123–34.
28. Wrensch M, Yost M, Miike R, Lee G, Touchstone J. Adult glioma in relation to residential power frequency electromagnetic field exposures in the San Francisco Bay area. *Epidemiol Camb Mass*. 1999 Sep;10(5):523–7.
29. De Roos AJ, Stewart PA, Linet MS, Heineman EF, Dosemeci M, Wilcosky T, et al. Occupation and the risk of adult glioma in the United States. *Cancer Causes Control CCC*. 2003 Mar;14(2):139–50.
30. Habash R. *Bioeffects and Therapeutic Applications of Electromagnetic Energy*. CRC Press; 2007. 400 p.

31. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res*. 2003 Oct 15;63(20):6643–50.
32. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1993 Jun;34(3):453–68.
33. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology*. 2002 Nov 12;59(9 Suppl 5):S21–6.
34. Van Breemen MSM, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):421–30.
35. Wolf HK, Roos D, Blümcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996;91(4):376–84.
36. Riva M. Brain tumoral epilepsy: a review. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2005 May;26 Suppl 1:S40–2.
37. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg*. 2001 Nov;95(5):735–45.
38. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology*. 2000 Apr 11;54(7):1442–8.
39. Englot DJ, Han SJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Extent of surgical resection predicts seizure freedom in low-grade temporal lobe brain tumors. *Neurosurgery*. 2012 Apr;70(4):921–8; discussion 928.
40. Reijneveld JC, van der Grond J, Ramos LMP, Bromberg JEC, Taphoorn MJB. Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas. *Neuroradiology*. 2005 Dec;47(12):887–91.
41. Khayal IS, McKnight TR, McGue C, Vandenberg S, Lamborn KR, Chang SM, et al. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas. *NMR Biomed*. 2009 May;22(4):449–55.
42. Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008 Feb;108(2):227–35.
43. Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a “functional neurooncology.” *Curr Opin Oncol*. 2009 Nov;21(6):543–9.
44. Bello L, Gallucci M, Fava M, Carrabba G, Giussani C, Acerbi F, et al. Intraoperative subcortical language tract mapping guides surgical removal of gliomas involving speech areas. *Neurosurgery*. 2007 Jan;60(1):67–80; discussion 80–2.
45. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Mar 10;26(8):1338–45.
46. Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol*. 1992 Apr;31(4):431–6.
47. Karim ABMF, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, et al. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Feb 1;52(2):316–24.
48. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O’Fallon J, O’Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2267–76.
49. Duffau H, Taillandier L, Capelle L. Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol*. 2006 Nov;80(2):171–6.
50. Soffietti R, Rudà R, Bradac GB, Schiffer D. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery*. 1998 Nov;43(5):1066–73.
51. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology*. 2007 May 22;68(21):1831–6.
52. Frenay MP, Fontaine D, Vandebos F, Lebrun C. First-line nitrosourea-based chemotherapy in symptomatic non-resectable supratentorial pure low-grade astrocytomas. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2005 Sep;12(9):685–90.
53. Kesari S, Schiff D, Drappatz J, LaFrankie D, Doherty L, Macklin EA, et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Jan 1;15(1):330–7.
54. Van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro-Oncol*. 2014 Dec;16(12):1570–4.
55. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2707–14.
56. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012 Jan;53(1):51–7.
57. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol*. 2003 Apr;5(2):79–88.
58. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course

- radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):93–9.
59. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D, et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jun 11;365(9476):2007–13.
 60. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 May 23;54(10):1886–93.
 61. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006 Jul;47(7):1094–120.
 62. Okada H, Butterfield LH, Hamilton RL, Hoji A, Sakaki M, Ahn BJ, et al. Induction of robust type-I CD8+ T-cell responses in WHO grade 2 low-grade glioma patients receiving peptide-based vaccines in combination with poly-ICLC. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015 Jan 15;21(2):286–94.
 63. Jain KK, Sahoo P, Tyagi R, Mehta A, Patir R, Vaishya S, et al. Prospective glioma grading using single-dose dynamic contrast-enhanced perfusion MRI. *Clin Radiol*. 2015 Jul 4;
 64. Guillemin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2008 Apr;87(2):181–7.
 65. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Apr 11;39(6):1021–9.
 66. Caractéristiques radiologiques des gliomes de bas grade - 14011.pdf [Internet]. [cited 2015 Sep 4]. Available from: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14011.pdf>
 67. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A, Olivi A, Burger PC, Quinones-Hinojosa A. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. *Neurol Res*. 2009 Nov;31(9):931–9.
 68. Pallud J, Capelle L, Taillandier L, Fontaine D, Mandonnet E, Guillemin R, et al. Prognostic significance of imaging contrast enhancement for WHO grade II gliomas. *Neuro-Oncol*. 2009 Apr;11(2):176–82.
 69. Law M, Young RJ, Babb JS, Peccerelli N, Chheang S, Gruber ML, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 2008 May;247(2):490–8.
 70. D’Souza MM, Sharma R, Tripathi M, Panwar P, Jaimini A, Mondal A. Novel positron emission tomography radiotracers in brain tumor imaging. *Indian J Radiol Imaging*. 2011 Jul;21(3):202–8.
 71. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group [Internet]. [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://jco.ascopubs.org>
 72. Levivier M, Becerra A, De Witte O, Brotchi J, Goldman S. Radiation necrosis or recurrence. *J Neurosurg*. 1996 Jan;84(1):148–9.
 73. Del Sole A, Falini A, Ravasi L, Ottobri L, De Marchis D, Bombardieri E, et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med*. 2001 Dec;28(12):1851–72.
 74. Watling CJ, Lee DH, Macdonald DR, Cairncross JG. Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging changes in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Sep;12(9):1886–9.
 75. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ, et al. Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Jan;150(1):189–97.
 76. Langleben DD, Segall GM. PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2000 Nov;41(11):1861–7.
 77. Spence AM, Mankoff DA, Muzi M. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003 Nov;13(4):717–39.
 78. Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, et al. Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas. *J Neurooncol*. 2003 Sep;64(3):227–37.
 79. Tralins KS, Douglas JG, Stelzer KJ, Mankoff DA, Silbergeld DL, Rostomily RC, et al. Volumetric analysis of 18F-FDG PET in glioblastoma multiforme: prognostic information and possible role in definition of target volumes in radiation dose escalation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2002 Dec;43(12):1667–73.
 80. Krohn KA, Mankoff DA, Muzi M, Link JM, Spence AM. True tracers: comparing FDG with glucose and FLT with thymidine. *Nucl Med Biol*. 2005 Oct;32(7):663–71.
 81. Wong TZ, van der Westhuizen GJ, Coleman RE. Positron emission tomography imaging of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2002 Nov;12(4):615–26.
 82. Krohn KA, Mankoff DA, Muzi M, Link JM, Spence AM. True tracers: comparing FDG with glucose and FLT with thymidine. *Nucl Med Biol*. 2005 Oct;32(7):663–71.
 83. Chen W. Clinical Applications of PET in Brain Tumors. *J Nucl Med*. 2007 Sep 1;48(9):1468–81.
 84. Spence AM, Muzi M, Mankoff DA, O’Sullivan SF, Link JM, Lewellen TK, et al. 18F-FDG PET of gliomas at delayed intervals: improved distinction between tumor and normal gray matter. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004 Oct;45(10):1653–9.
 85. Rachinger W, Goetz C, Pöpperl G, Gildehaus FJ, Kreth FW, Holtmannspötter M, et al. Positron emission tomography with O-(2-[18F]fluoroethyl)-l-tyrosine versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent gliomas. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3):505–11; discussion 505–11.

86. Roelcke U, von Ammon K, Hausmann O, Kaech DL, Vanloffeld W, Landolt H, et al. Operated low grade astrocytomas: a long term PET study on the effect of radiotherapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 May;66(5):644–7.
87. Chung J-K, Kim YK, Kim S, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, et al. Usefulness of 11C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo- or isometabolic on 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Feb;29(2):176–82.
88. Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Långström B, et al. Positron emission tomography (11C)-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1541–9.
89. Khunweeraphong N, Nagamori S, Wiriyasermkul P, Nishinaka Y, Wongthai P, Ohgaki R, et al. Establishment of stable cell lines with high expression of heterodimers of human 4F2hc and human amino acid transporter LAT1 or LAT2 and delineation of their differential interaction with α -alkyl moieties. *J Pharmacol Sci*. 2012;119(4):368–80.
90. Pauleit D, Floeth F, Hamacher K, Riemenschneider MJ, Reifenberger G, Müller H-W, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain J Neurol*. 2005 Mar;128(Pt 3):678–87.
91. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):519–27.
92. Pöppel G, Götz C, Rachinger W, Gildehaus F-J, Tonn J-C, Tatsch K. Value of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Nov;31(11):1464–70.
93. Bergmann R, Pietzsch J, Fuechtner F, Pawelke B, Beuthien-Baumann B, Johannsen B, et al. 3-O-methyl-6-18F-fluoro-L-dopa, a new tumor imaging agent: investigation of transport mechanism in vitro. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2004 Dec;45(12):2116–22.
94. Chen W, Silverman DHS, Delaloye S, Czernin J, Kamdar N, Pope W, et al. 18F-FDOPA PET imaging of brain tumors: comparison study with 18F-FDG PET and evaluation of diagnostic accuracy. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Jun;47(6):904–11.
95. Villani V, Carapella CM, Chiaravalloti A, Terrenato I, Piludu F, Vidiri A, et al. The Role of PET [18F]FDOPA in Evaluating Low-grade Glioma. *Anticancer Res*. 2015 Sep;35(9):5117–22.
96. Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, Kotzerke J, Wurziger I, Glatting G, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2003 Sep;44(9):1426–31.
97. Shinomiya A, Miyake K, Okada M, Nakamura T, Kawai N, Kushida Y, et al. 3'-Deoxy-3'-[(18F)]-fluorothymidine ([18F]-FLT) transport in newly diagnosed glioma: correlation with nucleoside transporter expression, vascularization, and blood-brain barrier permeability. *Brain Tumor Pathol*. 2013 Oct;30(4):215–23.
98. Zhao F, Cui Y, Li M, Fu Z, Chen Z, Kong L, et al. Prognostic value of 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine ([18F]FLT PET) in patients with recurrent malignant gliomas. *Nucl Med Biol*. 2014 Sep;41(8):710–5.
99. Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, et al. Metabolic Assessment of Gliomas Using 11C-Methionine, [18F] Fluorodeoxyglucose, and 11C-Choline Positron-Emission Tomography [Internet]. [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www.ajnr.org>
100. Marvaso G, Barone A, Amodio N, Cascini GL, Scotti V, Bianco C. The current status of novel PET radiopharmaceuticals in radiotherapy treatment planning of glioma. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;14(13):1099–104.
101. Van Waarde A, Jager PL, Ishiwata K, Dierckx RA, Elsinga PH. Comparison of sigma-ligands and metabolic PET tracers for differentiating tumor from inflammation. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Jan;47(1):150–4.
102. Spaeth N, Wyss MT, Pahnke J, Biollaz G, Lutz A, Goepfert K, et al. Uptake of 18F-fluorocholine, 18F-fluoroethyl-L-tyrosine and 18F-fluoro-2-deoxyglucose in F98 gliomas in the rat. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Jun;33(6):673–82.
103. Rasey JS, Koh WJ, Evans ML, Peterson LM, Lewellen TK, Graham MM, et al. Quantifying regional hypoxia in human tumors with positron emission tomography of [18F]fluoromisonidazole: a pretherapy study of 37 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Sep 1;36(2):417–28.
104. Brown JM. Therapeutic targets in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Feb 1;49(2):319–26.
105. Yamamoto Y, Maeda Y, Kawai N, Kudomi N, Aga F, Ono Y, et al. Hypoxia assessed by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas. *Nucl Med Commun*. 2012 Jun;33(6):621–5.
106. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, Ramdave S, Papenfuss A, Hannah A, et al. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using 18F-fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and immunohistochemical studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Mar;47(3):410–8.
107. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990 Jul;8(7):1277–80.
108. Houillier C, Mokhtari K, Carpentier C, Crinière E, Marie Y, Rousseau A, et al. Chromosome 9p and 10q losses predict unfavorable outcome in low-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 2010 Jan;12(1):2–6.
109. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbah A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4150–4.
110. Zou P, Xu H, Chen P, Yan Q, Zhao L, Zhao P, et al. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(7):e68782.
111. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):2076–84.
112. Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, Vandenbos F, Chanalet S, Lonjon M, et al. Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1783–7.

-
113. smf-f-01530.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 19]. Available from: <http://www.medicalforum.ch/docs/smf/2013/22/fr/smf-f-01530.pdf>
114. Rees J, Watt H, Jäger HR, Benton C, Tozer D, Tofts P, et al. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation. *Eur J Radiol*. 2009 Oct;72(1):54–64.
115. Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1999 Aug;40(8):1367–73.
116. Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Westera G, Schweitzer A, Gottschalk J, et al. (18)F-FDG and (18)F-FET uptake in experimental soft tissue infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 May;29(5):648–54.
117. Rau FC, Weber WA, Wester H-J, Herz M, Becker I, Krüger A, et al. O-(2-[(18)F]Fluoroethyl)- L-tyrosine (FET): a tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug;29(8):1039–46.
118. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-11C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med*. 2000 May;27(5):542–9.
119. Messing-Jünger AM, Floeth FW, Pauleit D, Reifenberger G, Willing R, Gärtner J, et al. Multimodal target point assessment for stereotactic biopsy in children with diffuse bithalamic astrocytomas. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2002 Aug;18(8):445–9.
120. Pöppel G, Kreth FW, Mehrkens JH, Herms J, Seelos K, Koch W, et al. FET PET for the evaluation of untreated gliomas: correlation of FET uptake and uptake kinetics with tumour grading. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Dec;34(12):1933–42.
121. Collet S, Valable S, Constans JM, Lechapt-Zalcman E, Roussel S, Delcroix N, et al. [(18)F]-fluoro-l-thymidine PET and advanced MRI for preoperative grading of gliomas. *NeuroImage Clin*. 2015;8:448–54.
122. Jeong J-W, Juhász C, Mittal S, Bosnyák E, Kamson DO, Barger GR, et al. Multi-modal imaging of tumor cellularity and Tryptophan metabolism in human Gliomas. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2015;15(1):10.
123. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis. *Neuro-Oncol*. 2015 Aug 4;
124. Galdiks N, Stoffels G, Filss C, Rapp M, Blau T, Tscherpel C, et al. The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro-Oncol*. 2015 May 24;
125. Thon N, Kunz M, Lemke L, Jansen NL, Eigenbrod S, Kreth S, et al. Dynamic 18F-FET PET in suspected WHO grade II gliomas defines distinct biological subgroups with different clinical courses. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 May 1;136(9):2132–45.
126. Pyka T, Gempt J, Hiob D, Ringel F, Schlegel J, Bette S, et al. Textural analysis of pre-therapeutic [18F]-FET-PET and its correlation with tumor grade and patient survival in high-grade gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jul 29;
127. Pöppel G, Kreth FW, Herms J, Koch W, Mehrkens JH, Gildehaus FJ, et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods? *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Mar;47(3):393–403.
128. Gempt J, Bette S, Ryang Y-M, Buchmann N, Peschke P, Pyka T, et al. 18F-fluoro-ethyl-tyrosine positron emission tomography for grading and estimation of prognosis in patients with intracranial gliomas. *Eur J Radiol*. 2015 May;84(5):955–62.
129. Benouaich-Amiel A, Lubrano V, Tafani M, Uro-coste E, Gantet P, Sol JC, et al. Evaluation of O-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in the Diagnosis of Glioblastoma. *Arch Neurol*. 2010 Mar;67(3):370–2.
130. Jansen NL, Suchorska B, Wenter V, Schmid-Tannwald C, Todica A, Eigenbrod S, et al. Prognostic significance of dynamic 18F-FET PET in newly diagnosed astrocytic high-grade glioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015 Jan;56(1):9–15.
131. Kobayashi K, Hirata K, Yamaguchi S, Manabe O, Terasaka S, Kobayashi H, et al. Prognostic value of volume-based measurements on (11)C-methionine PET in glioma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jun;42(7):1071–80.
132. Sweeney R, Polat B, Samnick S, Reiners C, Flentje M, Verburg FA. O-(2-[(18)F]fluoroethyl)-L-tyrosine uptake is an independent prognostic determinant in patients with glioma referred for radiation therapy. *Ann Nucl Med*. 2014 Feb;28(2):154–62.
133. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbah A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep 1;27(25):4150–4.
134. Lefranc M-P, Giudicelli V, Duroux P, Jabado-Michaloud J, Folch G, Aouinti S, et al. IMGT(R), the international ImMunoGeneTics information system(R) 25 years on. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan 28;43(D1):D413–22.
135. Malla RR, Gopinath S, Gondi CS, Alapati K, Dinh DH, Gujrati M, et al. Cathepsin B and uPAR knockdown inhibits tumor-induced angiogenesis by modulating VEGF expression in glioma. *Cancer Gene Ther*. 2011 juin;18(6):419–34.
-

Efficacité diagnostique et pronostique de la ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine (^{18}F -FET) TEP TDM dans la prise en charge des gliomes hémisphériques de l'adulte classés bas grade à l'IRM initiale.

RESUME EN FRANÇAIS :

L'IRM standard est actuellement le seul examen d'imagerie recommandée dans le bilan initial des gliomes. Il commet néanmoins dans certaines études jusqu'à 30% de diagnostics erronés concernant le grade tumoral. D'autre part, les facteurs pronostiques radiologiques connus sont parfois pris en défaut, notamment dans les gliomes de bas grade. Notre travail avait pour objectif d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique de la TEP TDM à la ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine, dans les gliomes hémisphériques de l'adulte classés bas grade à l'IRM.

30 patients ont été pris en charge dans l'étude entre novembre 2010 et juin 2014. Chacun a bénéficié d'une TEP à la ^{18}F -FET et une IRM en bilan pré-chirurgical. Après analyse visuelle et quantitative, nous avons observé une bonne performance diagnostique de la TEP à la ^{18}F -FET dans la détermination du grade tumoral. L'analyse visuelle a ainsi permis de rétablir le diagnostic de gliome de haut grade pour 35% des patients, faussement classés bas grade à l'IRM. Concernant les paramètres TEP quantitatifs, aucun paramètre mesuré ou calculé n'a démontré une performance statistiquement significative pour le diagnostic différentiel entre gliome de haut grade et gliome de bas grade. On peut néanmoins observer les meilleurs résultats pour les rapports SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure et SUVmax tumoral/SUVmoy bruit de fond controlatéral. Nous n'avons par ailleurs pas pu montrer des résultats significatifs concernant les performances pronostiques. On observait néanmoins une tendance pronostique des paramètres quantitatifs de la TEP à la ^{18}F -FET, concernant le risque de récurrence et de décès. Les meilleurs paramètres prédictifs du risque de récurrence sont également les meilleurs paramètres prédictifs du risque de décès, dans l'analyse sur la population globale, de bas grade et de haut grade. On peut retenir que les meilleures tendances prédictives sont obtenues avec le rapport SUVmax tumoral/SUVmoy fosse postérieure et le volume 85% SUVmax tumoral.

Ainsi, le nouveau paramètre SUVmax lésionnel / SUVmoy de la fosse postérieure, jusque-là non exploré dans les précédents travaux sur le même sujet, apparaît intéressant à la fois à but diagnostique et pronostique lors du bilan initial.

Notre travail confirme la complémentarité de l'IRM et de la TEP TDM à la ^{18}F -FET concernant le diagnostic et le pronostic des gliomes classés bas grade à l'IRM.

TITRE EN ANGLAIS: Diagnostic and prognostic effectiveness of ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine (^{18}F -FET) PET CT in the management of adult hemispheric gliomas classified low grade at the initial MRI.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : TEP-TDM, gliomes, ^{18}F -FET, diagnostic, pronostic

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR: Université Toulouse III-Paul Sabatier-Faculté de médecine Toulouse-Purpan-37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pierre PAYOUX