



HAL
open science

Évaluation radiologique précoce de la réponse aux traitements anti-angiogéniques des gliomes malins : intérêt de l'IRM de perfusion

Béatrice Lecourtois

► **To cite this version:**

Béatrice Lecourtois. Évaluation radiologique précoce de la réponse aux traitements anti-angiogéniques des gliomes malins : intérêt de l'IRM de perfusion. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00628114

HAL Id: dumas-00628114

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00628114>

Submitted on 17 May 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2010

***Evaluation radiologique précoce de la réponse aux
traitements anti-angiogéniques des gliomes malins.
Intérêt de l'IRM de perfusion.***

Thèse présentée pour l'obtention du
DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Béatrice Lecourtois

Interne des Hôpitaux de Grenoble
Née le 18 Décembre 1980 à Pointe-à-Pitre

Directrice de thèse : Dr. Sylvie GRAND

Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble
Le 18 Juin 2010

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur JF. LE BAS

Membres du jury :

Madame le Docteur S. GRAND

Monsieur le Professeur JF. LE BAS

Monsieur le Professeur G. FERRETTI

Monsieur le Professeur F. BERGER

Monsieur le Docteur C. BERNARDET

Monsieur le Docteur D. HOFFMANN

LISTE DES MCU-PH ET DES PU-PH

MCU-PH - 01/09/2009

NOM	PRENOM	ADRESSE
BOTTARI	Serge	Département de Biologie Intégrée Pôle 14: Biologie
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14: Biologie
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie Pôle 14: Biologie
BRICAULT	Ivan	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie
BRIOT	Raphaël	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Clinique de médecine Nucléaire Pôle 13: Imagerie
CRACOWSKI	Jean Luc	Laboratoire de Pharmacologie
CROIZE	Jacques	Département des agents infectieux Microbiovigilance Pôle 14: Biologie
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de physiologie sommeil et exercice Pôle 12: Rééducation et physiologie
DERANSART	Colin	GIN - BATIMENT E. SAFRA Equipe 9
DETANTE	Olivier	Clinique de Neurologie
DROUET	Christian	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule Centre angiodème - Pôle 14: Biologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie - BATIMENT J. ROGET.
EYSSERIC	Hélène	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
FAURE	Anne-Karen	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
FAURE	Julien	Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
GARBAN	Frédéric	Unité clinique thérapie cellulaire Pôle 5 : Cancerologie
GAVAZZI	Gaëtan	Clinique médecine interne gériatrique Pôle 8 : Pôle pluridisciplinaire de Médecine
GRAND	Sylvie	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale Pôle 13 : Imagerie
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
HOFFMANN	Pascale	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique Pôle 9: Couple/enfant
JACQUOT	Claude	Clinique d'Anesthésie Pôle 2 : Anesthésie - Réanimations
LABARERE	José	Département de veille sanitaire Pôle 17 : Santé Publique

LAPORTE	François	Département de biologie intégrée Pôle 14: Biologie
LARDY	Bernard	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
LARRAT	Sylvie	Département des agents infectieux Pôle 14: Biologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Unité d'Hygiène Hospitalière Pavillon E
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'innovations technologiques Pôle 17 Santé Publique
MOUCHET	Patrick	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de neurochirurgie Pôle 3 : Tête et cou et chirurgie réparatrice
PASQUIER	Dominique	Département d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle 14 : Biologie
PELLETIER	Laurent	Centre d'innovation biologique
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
RAY	Pierre	Biologie de la reproduction Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
RENVERSEZ	J.Charles	Département de biologie intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14 : Biologie
RIALLE	Vincent	Laboratoire TIMC LA TRONCHE
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	Département de biologie et pathologie de la cellule Pôle 14: Biologie
TAMISIER	Renaud	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicale Pôle 17 Santé Publique

PU-PH 01/09/2009

NOM	PRENOM	ADRESSE
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE PÔLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BAGUET	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENERELOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BENHAMOU	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE/ DIABETOLOGIE - POLE 6 DIGIDUNE
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES - PAVILLON D. VILLARS POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE POLE 1 SAMU SMUR
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE - BATIMENT J. ROGET FAC MEDECINE POLE 14 BIOLOGIE
CHABARDES	Stephan	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE

CHIQET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CHIROSSEL	Jean-Paul	ANATOMIE - FACULTE DE MEDECINE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES- POLE 17 SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (création entreprise) - rémunération universitaire conservée
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE POLE 9 COUPLE/ENFANT
DEMONGEOT	Jacques	BIostatistiques ET INFORMATIQUE MEDICALE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
DYON	J.François	
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
FAVROT	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
FRANCO	Alain	CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE
GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
GIRARDET	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION POLE 6 DIGIDUNE
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE - HOPITAL SUD POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE

LANTUEJOUL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEREEOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE - J.ROGET 4e ETAGE
MALLION	J. Michel	
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASQUIER	Basile	
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERENNOU	Dominique	SERVICE DE REEDUCATION POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT

POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
RAMBEAUD	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE HOPITAL SUD
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
SEIGNEURIN	Jean- Marie	DPT AGENTS INFECTIEUX POLE 14 BIOLOGIE
SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
SOTTO	Jean-Jacques	
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAQUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE

BOLLA	Michel	Du 13/06/09 au 31/08/2012
DYON	J.François	(surnombre)
GARNIER	Philippe	(surnombre)
GIRARDET	Pierre	(surnombre)
GUIDICELLI	Henri	(surnombre)
MALLION	J. Michel	(surnombre)
MOREL	Françoise	Surnombre depuis le 08/08/2008 --> 31/08/2011
PASQUIER	Basile	(surnombre)
SEIGNEURIN	Jean-Marie	Du 11/02/09 au 31/12/2012
SOTTO	Jean-Jacques	(surnombre)

REMERCIEMENTS

A toi maman qui disait souvent « Béa c'est mon investissement sur du long terme ». Et bien c'est toi qui as été mon meilleur investissement, tu m'as tout donné en trop peu de temps...

A ma famille, notamment à mon grand père qui a assuré à sa manière ma formation médicale continue et m'a soutenu dans tous mes choix de vie. Une pensée à notre petite Jeanne. Merci papou d'être là, pour moi. Sans oublier la famille de Grégoire que j'aime un peu plus chaque jour.

A toi Grégoire qui pourrait réécrire cette thèse tant tu m'a aidé, écouté, encouragé, rassuré. Merci pour tout cet amour que tu m'offres chaque jour. Je t'aime !

Aux membres du jury qui ont accepté de participer à cette aventure.

Merci Mr. Le Bas de m'avoir soumis ce sujet et de m'avoir aiguillé dans mes lectures.

Merci Sylvie pour ton aide précieuse et pour ton énergie.

Merci Cyril de ton investissement et de ton amitié précieuse.

Merci Mr. Ferretti pour vos grandes qualités d'enseignement.

Merci Dominique pour tes sourires et ta courtoisie.

Enfin, Mr. Berger mes remerciements se joignent à ceux de vos patients.

A tous mes collègues, internes, médecins, manipulateurs, secrétaires, ASH et brancardiers. Certains sont devenus des amis et je m'en réjouis.

A mes amis, les anciens comme les récents, les présents comme les absents. Votre amitié n'a pas de prix !

A Olivia, ma filleule.

A ceux que j'ai oublié... Oups !

Sommaire

	Page
Introduction	13
Revue de la littérature :	
I. Gliomes malins	16
1. Epidémiologie	16
2. Classifications histologiques	17
2.1 Classification de l'OMS	17
2.1.1 Historique	
2.1.2 Classification de l'OMS 2000	
2.1.3 Classification de l'OMS 2007	
2.1.4 Limites	
2.2 Classification de Saint-Anne	19
2.2.1 Historique	
2.2.2 Structure spatiale des gliomes	
2.2.3 Critères diagnostiques	
2.2.4 Limites	
3. Biologie moléculaire	24
3.1 Altérations moléculaires	24
3.1.1 Glioblastomes	
3.1.2 Oligodendrogliomes	
3.1.3 Oligoastrocytomes	
3.2 Facteurs pronostiques moléculaires	26
3.2.1 Statut du Chr 1p	
3.2.2 Méthylation de MGMT	
3.2.3 Cellules souches tumorales	
3.3 Perspectives	26
4. Traitements	27
4.1 Chirurgie	27
4.2 Radiothérapie	28
4.3 Chimiothérapie	28
4.3.1 Glioblastomes	
4.3.2 Gliomes anaplasiques	
4.4 Nouvelles approches thérapeutiques	30

	Page
II. Traitements antiangiogéniques	30
1. Angiogénèse tumorale	30
1.1 Formation des néo-vaisseaux	32
1.2 Facteurs pro-angiogéniques	34
1.3 Facteurs anti-angiogéniques	35
2. Traitements disponibles	36
3. Association Bevacizumab/Irinotecan	36
3.1 Critères d'inclusion	37
3.2 Critères d'exclusion	38
3.3 Schéma d'utilisation	38
3.4 Suivi	39
3.5 Contre-Indications	39
3.6 Durée du traitement	39
3.7 Evaluation « standard » de la réponse tumorale	40
III. IRM de perfusion	41
1. Technique du premier passage	41
1.1 Principes de base	41
1.1.1 <i>Effet de susceptibilité magnétique</i>	
1.1.2 <i>Courbe de premier passage</i>	
1.1.3 <i>Paramètres mesurés</i>	
1.2 En pratique	43
1.2.1 <i>Acquisition</i>	
1.2.2 <i>Post-traitement</i>	
1.3 Etude de la néo-angiogénèse tumorale : mesure du rVSC	44
1.3.1 <i>Choix de la ROI en zone pathologique</i>	
1.3.2 <i>Choix de la ROI en zone saine</i>	
1.3.3 <i>Calcul du rVSC</i>	
1.4 Facteurs influençant le rVSC	46
1.4.1 <i>Facteurs individuels</i>	
1.4.2 <i>Facteurs tumoraux</i>	
1.4.3 <i>Extravasation de produit de contraste</i>	
1.4.4 <i>Influence de la séquence T2 ou T2*</i>	
1.4.5 <i>Influence du post-traitement</i>	
2. Autres approches du VSC	49
2.1 Méthodes à l'équilibre	49
2.2 Arterial Spin Labeling	50
2.3 TDM de perfusion	51
2.3.1 <i>Principe</i>	
2.3.2 <i>En pratique</i>	
2.3.3 <i>Avantages et limites</i>	

	Page
3. Place de l'IRM de perfusion dans la prise en charge des lésions gliales	56
3.1 Diagnostic initial	56
3.1.1 <i>Diagnostic différentiel</i>	
3.1.2 <i>Grading tumoral</i>	
3.2 Bilan pré-opératoire	57
3.3 Suivi thérapeutique	57
3.3.1 <i>Détection précoce d'une reprise évolutive</i>	
3.3.2 <i>Radionécrose</i>	
3.3.3 <i>Suivi sous traitement anti-angiogénique</i>	
Article	64
Conclusion	82
Bibliographie	85

INTRODUCTION

Les gliomes sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central chez l'adulte. Les formes malignes ont un pronostic redoutable, la progression ou la rechute restant malheureusement la règle à ce jour. De nombreux efforts ont été réalisés en neuro-oncologie, les gliomes malins ont fait l'objet d'importants travaux de recherche, notamment dans le domaine de la biologie moléculaire, ayant permis de préciser leurs mécanismes d'oncogénèse et d'identifier certaines anomalies moléculaires conditionnant le pronostic et la réponse thérapeutique tumorale, venant compléter les données histologiques, offrant ainsi la possibilité d'une stratification des patients afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques. Aussi de nouveaux traitements sont à l'étude ; parmi ceux-ci les traitements anti-angiogéniques ciblant la néo-angiogénèse tumorale, élément clef dans la progression des gliomes, occupent une place de choix, notamment l'association Irinotecan/Bevacizumab dont les résultats sont très encourageants.

Parallèlement, la neuro-imagerie a connu de nombreux progrès ces dernières années et il existe aujourd'hui de nouvelles techniques, de plus en plus accessibles, permettant d'améliorer la prise en charge des gliomes malins. Parmi celles-ci, l'IRM de perfusion semble particulièrement intéressante pour évaluer la réponse aux traitements anti-angiogéniques.

Notre étude repose sur l'évaluation radiologique de la réponse précoce au traitement Irinotecan/Bevacuzimab, en comparant trois techniques IRM : les séquences pondérées en T2 et/ou FLAIR, les séquences pondérées en T1 avec injection de Gadolinium et les séquences dynamiques d'IRM de perfusion.

L'objectif principal de ce travail est d'apprécier la place de l'IRM de perfusion pour l'évaluation de cette association thérapeutique, à la recherche notamment d'une diminution précoce de l'angiogénèse tumorale.

Les objectifs secondaires sont de rechercher s'il existe :

- a) une diminution précoce du rehaussement tumoral sur les séquences T1 Gadolinium et d'expliquer celle-ci. S'agit il d'une diminution de la taille tumorale, traduisant une efficacité thérapeutique ou simplement de la « fermeture » de la barrière hémato-encéphalique secondaire au traitement anti-angiogénique ?
- b) une stabilité de l'infiltration tumorale sur les séquences pondérées en T2 et/ou FLAIR, reflétant la présence d'un contingent de cellules ne répondant pas à ce type de traitement et pouvant être impliqué dans l'échappement thérapeutique observé à plus long terme avec ces traitements.

Notre étude est présentée sous la forme d'un article.

Une première partie, au préalable, fait état des principales données de la littérature concernant les gliomes malins, les traitements anti-angiogéniques (notamment le Bevacizumab) et l'IRM de perfusion.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Gliomes malins

1. Epidémiologie

Avec une incidence annuelle de 6-7/100000 les gliomes malins sont les tumeurs primitives du SNC les plus fréquentes (plus de la moitié) chez l'adulte **(1)** et viennent se placer parmi les 10 premières causes de décès par cancer **(2)**.

Les gliomes malins touchent 3000 patients par an en France **(3)**.

Les lésions de grade III regroupent les astrocytomes anaplasiques, les oligodendrogliomes anaplasiques et les oligo-astrocytomes anaplasiques. La gliomatose cérébrale initialement bénigne (grade II) évolue dans un délai variable vers une forme maligne (grade III).

Les gliomes anaplasiques représentent 30 à 40 % des gliomes de haut grade.

Toutes les tranches d'âge sont concernées avec un pic entre 40 et 50 ans.

Les hommes sont plus fréquemment atteints (sex ratio = 1,8 pour les astrocytomes anaplasiques par exemple).

La survie médiane est de 12 à 24 mois **(1, 4, 5)**.

Les lésions de grade IV sont représentées par le Glioblastome Multiforme = GBM.

Le GBM est la plus fréquente des tumeurs cérébrales primitives, représentant 15% des tumeurs intra-crâniennes, 50 à 60 % des gliomes. Dans 20% des cas, celui-ci est multi-focal.

Là encore toutes les tranches d'âge sont concernées avec un pic entre 45 et 70 ans, et les hommes sont plus souvent atteints.

La survie médiane est de 8 à 15 mois **(1, 4, 5)**.

2. Classifications histologiques

On oppose les gliomes circonscrits (exemple : astrocytome pilocytique) aux gliomes infiltrants (bénins ou malins).

Deux classifications sont utilisées pour caractériser les gliomes, en particulier les formes infiltrantes : la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (6) et la classification de Saint-Anne (caractérisant les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes) (7).

2.1 Classification de l'OMS

2.1.1 Historique :

La première classification de l'OMS est proposée en 1979, s'inspirant de deux théories :

- 1926, théorie de Bailey et Cushing : les gliomes dérivent de cellules embryonnaires capables de se différencier ; il en résulte la notion de typage cytopathologique des gliomes.
- 1949, théorie de Kernohan & Al : les gliomes dérivent de cellules adultes capables de se dédifférencier ; il en résulte la notion de grading histologique de malignité.

Aussi, l'OMS définit le type histologique tumoral en fonction du type cytopathologique prédominant et le grade en fonction des signes d'anaplasie.

Cette classification sera révisée en 1993, en 2000 puis en 2007 (intégrant alors les données de biologie et génétique moléculaire).

2.1.2 Classification des gliomes selon l'OMS 2000 :

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies nucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération vasculaire
Astrocytomes diffus de grade II	Haut degré	Modérée	Rares	≤ 1 mitose	Absente	Absente
Astrocytomes anaplasiques de grade III	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée diffusément ou focalement	Présentes	Présente	Absente	Absente
Glioblastomes de grade IV	Faible	Elevée	Marquées	Marquée	Présente	Présente
Oligodendrogliomes de grade II	Bien différencié	Modérée	+/- marquées	Absente ou occasionnel	Absente ou faible	Non proéminente
Oligodendrogliomes anaplasiques de grade III	Anaplasie focale ou diffuse	+/- augmentée	+/- marquées	Présente +/- forte	Possible	Possible
Oligoastrocytomes de grade II	Bien différencié	Faible ou modérée	Possible	Absente ou faible	Absente	Absente
Oligoastrocytomes anaplasiques de grade III	Anaplasie focale ou diffuse	+/- augmentée	Possible	Présente +/- forte	Possible	Possible

2.1.3 Classification des gliomes selon l'OMS 2007 :

Tumeurs Astrocytaires	Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	I
	Astrocytome pilocytique	I
	Xanthoastrocytome pléïomorphe	II
	Astrocytome pilomyxoïde	II
	Astrocytome diffus : fibrillaire, gemistocytique, anaplasique	II
	Astrocytome anaplasique	III
	Gliomatose	III
	Glioblastome	IV
	Glioblastome à cellules géantes	IV
Gliosarcome	IV	
Tumeurs oligodendrogliales	Oligodendrogliome	II
	Oligodendrogliome Anaplasique	III
Tumeurs oligoastrocytaires ou « mixtes »	Oligoastrocytome	II
	Oligoastrocytome anaplasique	III

2.1.4 Limites :

Cette classification présente quatre points faibles :

- Elle est peu reproductible : il existe des discordances inter-individuelles mais aussi intra-individuelles au cours du temps, principalement du fait des difficultés à distinguer la nature des cellules tumorales, notamment astrocytaire vs oligodendrocytaire **(8, 9)**.
- Elle ne fait pas la distinction entre les cellules tumorales et le parenchyme résiduel infiltré.
- L'hétérogénéité tumorale n'est pas prise en compte, aussi le diagnostic histologique dépendra de la représentativité des prélèvements.
- Les données cliniques et radiologiques ne sont pas intégrées dans cette classification qui par exemple s'applique indifféremment aux adultes et aux enfants (chez qui les tumeurs sont différentes et le plus souvent bénignes).

2.2 Classification de Saint-Anne

2.2.1 Historique :

La classification de Saint-Anne émerge en 1987, basée sur les travaux de P.J. Kelly et C. Daumas-Duport, corrélant les données de biopsies étagées stéréotaxiques aux données neuroradiologiques **(7, 9)** permettant ainsi de :

- définir une structure spatiale des gliomes (infiltrants, solides, mixtes)
- préciser leur mode de croissance
- redéfinir des critères diagnostiques, en particulier pour les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes
- apprécier la représentativité des prélèvements anatomopathologiques.

2.2.2 Structure spatiale des gliomes :

Cette classification distingue trois contingents :

- Le tissu tumoral solide : cellules tumorales avec présence d'une microangiogénèse, ce contingent n'étant pas rehaussé en imagerie après injection d'un produit de contraste.
- Les cellules tumorales isolées : infiltrant un parenchyme intact sur le plan morphologique et fonctionnel, sans néovaisseaux associés, se traduisant en imagerie par une anomalie de densité et/ou de signal lié à l'œdème tumoral, et par l'absence de rehaussement tumoral après injection contrastée.
- Structure mixte : associant du tissu tumoral solide et des cellules infiltrantes.

2.2.3 Critères diagnostiques :

Les astrocytomes diffus et anaplasiques ne sont pas concernés par la classification de Saint-Anne, qui s'attache à mieux identifier les oligodendrogliomes, dont le nombre serait sous-estimé en utilisant la classification OMS.

Cette classification identifie 4 classes de gliomes :

- les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes de grade A
- les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes de grade B
- les glioblastomes
- les tumeurs glioneuronales malignes = TGNM.

Oligodendrogliomes :

En l'absence de marqueur histochimique fiable de l'oligodendrocyte, les caractéristiques nucléaires sont cruciales : noyaux arrondis, clarification cytoplasmique, vascularisation endocrinoïde, l'ensemble réalisant un aspect typique en « nid d'abeille » (**Fig.1**).

Le GRADING tumoral est à la fois histologique et neuroradiologique, il repose sur 2 critères : l'hyperplasie endothéliale (traduisant une micro-angiogénèse) et la prise de contraste en imagerie (TDM ou IRM).

Ainsi on distingue :

- le grade A = absence d'hyperplasie endothéliale, absence de prise de contraste
- le grade B = présence d'une hyperplasie endothéliale et/ou d'une prise de contraste.

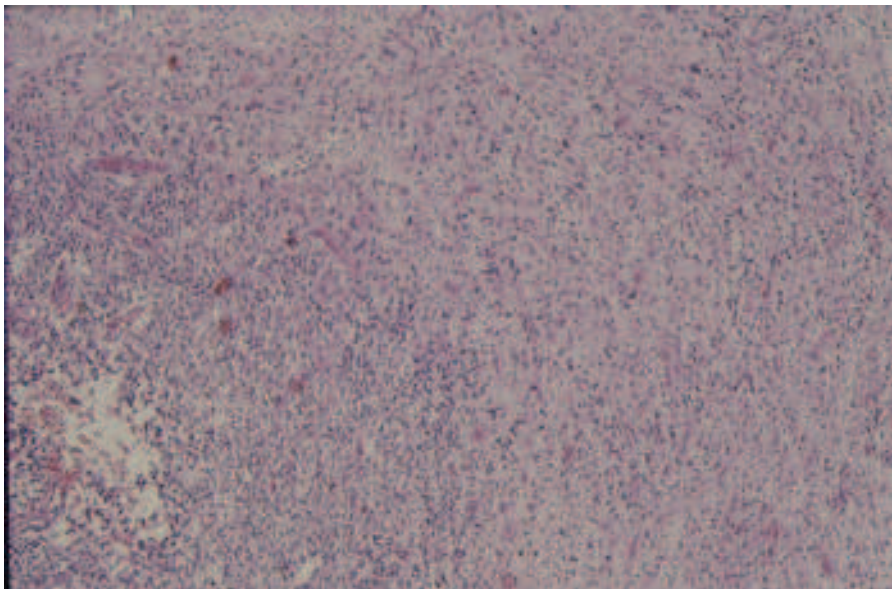


Figure 1 : Oligodendrogliome anaplasique (HE 20x). Foyer anaplasique, centré sur une plage sub-nécrotique. Les cellules de ce foyer sont plus petites et plus denses que dans la partie quiescente. L'important réseau capillaire, typique des oligodendrogliomes, se reconnaît dans les deux parties de la tumeur.

Oligoastrocytomes :

Ces tumeurs présentent à la fois une composante oligodendrogliale (sus-citée) et une composante astrocytaire gémistocytaire intimement mêlées, sans foyers distincts (**Fig.2**).

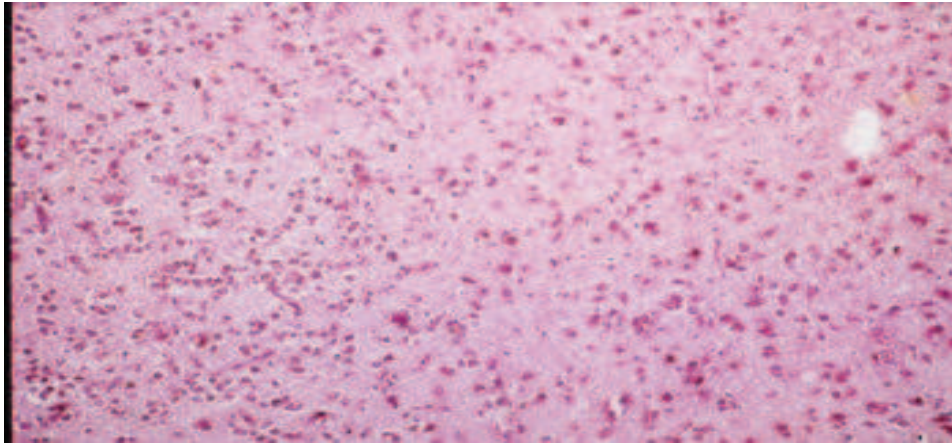


Figure 2 : Oligoastrocytome (HE 40x). Aspect typique de l'oligodendrogliome (à gauche) et de l'astrocytome fibrillaire (à droite). Lorsque ces deux composantes forment des plages distinctes, le diagnostic d'oligoastrocytome ne pose aucun problème, même s'il existe des zones intermédiaires où les deux types cellulaires sont mélangés dans des proportions variables. A droite, l'abondance des astrocytes, leurs noyaux irréguliers et denses ainsi que les feutrages fibrillaires périvasculaires permettent d'exclure l'hypothèse d'une gliose réactionnelle au voisinage de l'oligodendrogliome.

Glioblastomes :

Il s'agit de gliomes astrocytaires de haut grade dépourvus d'une différenciation oligodendrogliale patente, présentant une structure mixte (solide et infiltrante) et une angiogénèse.

En imagerie ces lésions se traduisent par une prise de contraste en anneau (tissu tumoral solide) et un œdème péritumoral en « doigts de gant », associé à l'infiltration de cellules tumorales isolées.

En histologie, les caractéristiques du GBM diffèrent selon le siège du prélèvement (au sein de la prise de contraste vs au sein de l'œdème). Il existe une différenciation astrocytaire exclusive avec une positivité hétérogène de la GFAP (protéine anti-gliofilament) au sein des cellules tumorales. A noter la présence de palissades cellulaires périnécrotiques (non spécifiques) (**Fig.3**).

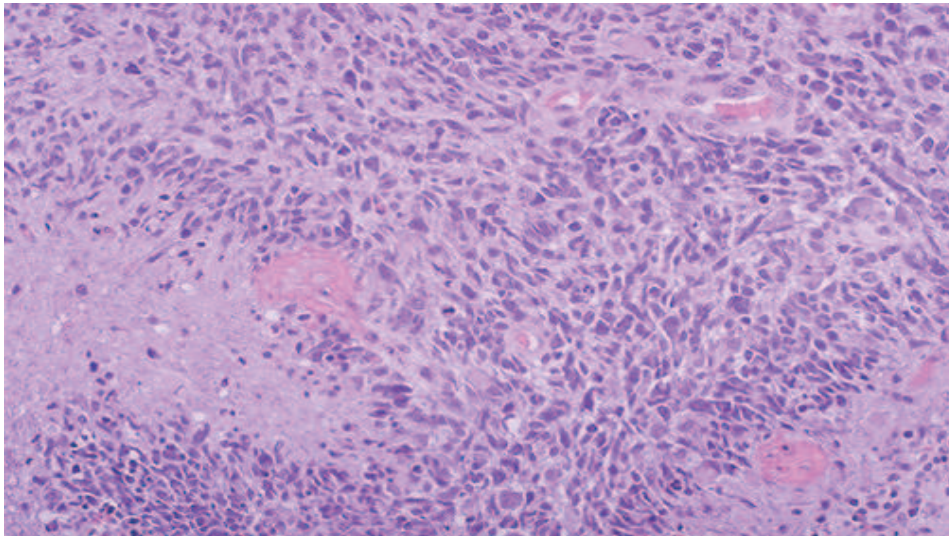


Figure 3 : Glioblastome multiforme (HE 40x) : cellularité marquée (à droite), hyperchromatisme et pleïomorphisme cellulaire. A noter une microvascularisation, ainsi qu'une plage de nécrose (à gauche) bordée par des cellules tumorales s'organisant en palissades.

TGNM :

Cette tumeur a un pronostic moins sombre que le glioblastome. Elle présente une composante charnue essentiellement corticale et exprime la protéine neurofilamentaire (NF), contrairement au glioblastome.

2.2.4 Limites :

Il n'est pas toujours aisé de différencier les grades A des grades B, du fait des difficultés à apprécier la micro-angiogénèse en histologie et/ou la prise de contraste en imagerie.

Il est aussi délicat de trancher entre les glioblastomes et les oligodendrogliomes de grade B.

3. Biologie moléculaire

3.1 Altérations moléculaires

A ce jour il existe peu de marqueurs spécifiques, on observe néanmoins des altérations moléculaires récurrentes dans certains types de gliomes.

Les altérations moléculaires **(9)** observées dans les gliomes regroupent :

- une augmentation de la prolifération/inhibition de l'apoptose cellulaire : par activation de voies de transduction du signal, par le biais d'altérations chromosomiques, ou encore selon des mécanismes épigénétiques
- une dérégulation du cycle cellulaire au point de contrôle G1-S (ex : voies p16^{INK4A}, TP53)
- une angiogénèse tumorale faisant intervenir des facteurs de croissance tels que le HIP, le VEGF, le VEGF-R
- une infiltration tumorale : faisant intervenir des protéines de la matrice extra-cellulaire comme les métalloprotéases, ou des molécules d'adhésion comme les intégrines.

Activation des voies de transduction du signal	Altérations chromosomiques	Mécanismes épigénétiques
<p>- REGF sur Chr 7 activé par fixation d'un ligand (EGF, TGFα) entraîne la dimérisation du récepteur, le recrutement de la Phosphatidyl Inositol 3 Kinase à la membrane cellulaire avec conversion de PIP2 en PIP3 et l'activation de messagers secondaires (ex :mTor). L'ensemble conduisant à une PROLIFERATION CELLULAIRE + INHIBITION APOPTOSE CELLULAIRE</p> <p>- variant REGFvIII : forme active sans ligand</p>	<p>- perte Chr 10</p> <p>- polysomie Chr 7</p> <p>- perte 22q</p> <p>- pertes 1p et 19q</p> <p>- perte combinée 1p19q due à une translocation déséquilibrée t(1 ;19)(q10p10)</p>	<p>- méthylation du promoteur de certains gènes sur les îlots CpG → inhibition transcription (ex :méthylation de MGMT)</p>

3.1.1 Glioblastomes :

Les altérations moléculaires les plus fréquemment observées sont : l'amplification du REGF, la délétion p16^{INK4A}, la mutation PTEN =phosphatase and tensin ou encore la mutation de TP 53 **(10)**.

En 2008, Parsons et son équipe ont mis en évidence, pour la première fois, des mutations codant pour l'isocitrate déshydrogénase 1 = IDH1, dans plus de 10% des GBM étudiés (série de 22 patients) **(11)**.

3.1.2 Oligodendrogliomes :

L'altération la plus fréquente **(12)** est la translocation t(1,19)(q10p10).

Pour les formes anaplasiques on retrouve les mêmes altérations moléculaires que dans les tumeurs astrocytaires de haut grade : délétion p16^{INK4A}, mutation PTEN (rare) et amplification de REGF (< 10% des cas) **(13)**.

3.1.3 Oligoastrocytomes :

La perte combinée 1p19q est souvent retrouvée pour les tumeurs de localisation extra-temporale.

La mutation TP53 est fréquemment observée pour les tumeurs de siège temporal et/ou diencephalique **(14)**.

3.2 Facteurs pronostiques moléculaires

Certaines altérations moléculaires ont une valeur pronostique incontestable.

3.2.1 Statut du Chr 1p :

La perte allélique du Chr 1p améliore la survie des oligodendrogliomes anaplasiques (travaux de Cairncross & Al, 1998) **(15)**.

La perte combinée 1p19q identifie un sous-groupe d'oligodendrogliomes répondant mieux à la chimiothérapie par nitroso-urée (travaux de Kanner & Al, 2006) **(16)**.

3.2.2 Méthylation de MGMT :

La MGMT=O6-Methyl-Guanine-DNA-Methyl-Transférase est une enzyme de réparation de l'ADN. Son inactivation par hyperméthylation de son promoteur constitue un facteur de chimiosensibilité des glioblastomes au Temozolomide **(5)**.

3.2.3 Cellules souches tumorales :

Sur le plan cellulaire, il a été mis en évidence, dans les GBM, des cellules souches tumorales portant à leur surface le marqueur CD133. Ces cellules seraient en partie responsable de la chimiorésistance et de la radiorésistance des GBM **(17-19)**.

3.3 Perspectives

La biologie moléculaire est une aide incontestable pour classer les gliomes ; devant la fréquence et la diversité des altérations moléculaires, celle-ci pourrait permettre d'identifier des sous-groupes homogènes de gliomes sur la positivité ou la négativité d'un nombre restreint d'altérations (amplification REGF, délétion p16^{INK4A}, mutation TP 53 ou perte combinée 1p19q par exemple).

Les données de biologie moléculaires pourraient alors venir compléter les données histologiques dans la perspective d'une classification unique, histomoléculaire des gliomes, permettant une stratification plus précise des patients.

4. Traitements

La prise en charge thérapeutique initiale des gliomes malins associe le plus souvent la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les modalités de traitement sont souvent définies au cas par cas, reposant néanmoins sur les pratiques les plus couramment utilisées.

4.1 Chirurgie

Une fois le diagnostic de tumeur gliale suspecté par les données cliniques et neuroradiologiques, il est obligatoire d'obtenir une preuve histologique soit par biopsie soit par chirurgie d'exérèse la plus complète possible.

Les gliomes anaplasiques sont des tumeurs incurables, l'objectif de la chirurgie est d'assurer la survie la plus longue possible avec le moins de handicap neurologique.

Il n'existe pas d'étude prospective concernant l'intérêt de la chirurgie, néanmoins, quand elle est possible, une exérèse large est recommandée.

Tous les gliomes malins récidivent ou progressent après le traitement initial avec un délai variable. Là encore, malgré l'absence d'étude prospective, une ré-intervention chirurgicale (lorsqu'elle est possible) est généralement recommandée afin de diminuer les symptômes et de lutter contre l'hypertension intracrânienne.

Pour les GBM, celle-ci sera éventuellement associée à une chimiothérapie locale par implantation per-opératoire de pastilles biodégradables de carmustine (BCNU) : Gliadel®, dont l'adjonction permettrait d'augmenter la survie de deux mois **(20)**.

Le Gliadel® a également obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de première ligne des GBM en complément d'une radiothérapie standard.

La neuroimagerie est une aide précieuse au neurochirurgien, notamment avec l'utilisation croissante voire systématique de techniques de neuronavigation.

De plus, l'application en pathologie tumorale de techniques d'IRM dynamiques et métaboliques, comme la diffusion, la perfusion, la spectroscopie 1H se révèle très utile pour affiner les hypothèses diagnostiques pré-opératoires.

L'IRM fonctionnelle d'activation (qui établit une corrélation anatomo-fonctionnelle des zones intra et péri-tumorales) permet d'apprécier la résecabilité de la lésion tumorale d'un point de vue fonctionnel. L'ensemble de ces nouvelles techniques permet de guider et d'optimiser le geste chirurgical.

4.2 Radiothérapie

Depuis l'essai de Walker en 1978 et pendant plus de 25 ans, le standard de traitement adjuvant des gliomes malins reposait sur la radiothérapie.

Actuellement celle-ci reste un traitement incontournable, complétée par de la chimiothérapie (concomitante et/ou au décours de l'irradiation).

Le protocole le plus souvent utilisé est celui proposé par R. Stupp :

- irradiation focale fractionnée : dose de 2 gray/fraction, 1 fraction/jour, 5 jours/semaine, durée : 6 semaines
- dose totale : 60 Gy
- délivrée au volume tumoral avec des marges de 2 à 3 cm
- repérage pré-irradiation par TDM couplée à l'IRM

4.3 Chimiothérapie

4.3.1 Glioblastomes :

En 2004, l'essai (phase III) de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et du NCIC (National Cancer Institute of Canada) conduit par R.Stupp & Al (5), présenté à l'Asco a défini un nouveau standard pour les glioblastomes reposant sur l'administration de témozolomide de façon concomitante à la radiothérapie puis au décours de celle-ci (protocole STUPP).

Sur une population randomisée de 573 patients, ce schéma a permis de porter la médiane de survie de 12,1 à 14,6 mois et le taux de survie à 2 ans de 10 à 27% par rapport à une radiothérapie exclusive.

Protocole de «STUPP» :

- radiothérapie
- chimiothérapie concomitante : Témzolomide (TEMODAL®), mode d'administration = *per os*, dose journalière = 75 mg/m², fréquence administration = 7j/7, durée = du premier au dernier jour d'irradiation (< 49 jours). A noter qu'une antibioprofylaxie contre *P.carinii* est indiquée pendant cette phase, en raison du risque infectieux majoré par le Témzolomide.
- pause de 4 semaines (après fin de la radiothérapie)
- chimiothérapie adjuvante : Témzolomide *per os* administré pendant 6 cycles (de 5 jours tous les 28 jours), dose journalière = 150 mg/m² durant le premier cycle puis augmentée à 200 mg/m² les cycles suivants.

Mécanismes d'action :

L'administration continue de Témzolomide augmente la cytotoxicité radioinduite, entraîne également la déplétion de la MGMT (enzyme impliquée dans la réparation des lésions ADN causées par les agents alkylants, dont l'expression est radioinduite conduisant à une chimiorésistance).

De la même façon la méthylation du promoteur MGMT observée dans certains glioblastomes conduisant à un « silence » génique est associé à un bénéfice en terme de survie chez les patients « MGMT méthyles » traités par l'association radiothérapie/témzolomide **(21)**.

Enfin une synergie entre le témzolomide et la radiothérapie a été observée *in vitro* : conversion radioinduite du témzolomide en métabolite actif et ouverture de la barrière hémato-encéphalique.

4.3.2 Gliomes anaplasiques :

Il n'existe pas encore de standard thérapeutique. Le traitement des gliomes anaplasiques repose toujours sur la chirurgie et la radiothérapie ; la place de la chimiothérapie, en phase adjuvante restant controversée.

Pour les astrocytomes anaplasiques, l'adjonction d'une chimiothérapie par nitrosourée en monothérapie ou selon le schéma PCV améliorerait la survie globale selon la plupart des auteurs.

Pour les oligodendrogliomes anaplasiques et les oligoastrocytomes anaplasiques le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante, en complément de la radiothérapie n'est pas démontré et ne peut toujours pas être considéré comme un standard.

L'essai conduit par Cairncross **(22)** et présenté à l'Asco en 2004 comparant une radiothérapie exclusive versus une radiothérapie précédée d'une chimiothérapie PCV, chez 291 patients randomisés, a montré des taux de survie globale comparables (4,5 et 4,8 ans), avec néanmoins une différence significative en terme de survie sans progression (1,9 vs 2,6 ans).

L'intérêt majeur de cette étude est d'avoir clairement montré que les oligodendrogliomes/astrocytomes anaplasiques correspondaient à deux entités différentes en terme de pronostic, selon le statut de codéletion 1p/19q.

4.4 Nouvelles approches thérapeutiques

Les nombreuses avancées dans le domaine de la biologie moléculaire des gliomes ont permis à de nouvelles molécules prometteuses de voir le jour ; celles-ci ciblant les différentes voies moléculaires de l'oncogénèse. Parmi elles nous citerons :

- Les inhibiteurs des facteurs de croissance tumoraux : inhibiteurs d'activité tyrosine kinase (ex : Glivec®), inhibiteurs des signaux de transduction (ex : Sarasar®, Zarnestra®).
- Les inhibiteurs de protéases.
- Les antiangiogéniques : anti-VEGF (ex : Avastin®), anti-VEGF-R (ex : Recentin®, Sutent®), inhibiteurs d'intégrines (ex : cilengitide).

II. Traitements anti-angiogéniques

Ces traitements ont pour cible l'angiogénèse tumorale qui est un processus d'oncogénèse largement reconnu pour les gliomes malins. L'étude de celle-ci a permis de mettre au point de nouveaux traitements spécifiques, parmi lesquels le Bevacuzimab tient une place de choix.

1. Angiogénèse tumorale

L'angiogénèse se définit comme la formation de néo-vaisseaux.

Elle survient au cours de situations physiologiques (embryogénèse, menstruations, cicatrisation) mais s'inscrit également dans le cadre des pathologies ischémiques, inflammatoires ou encore tumorales.

L'angiogénèse est un événement clé dans la progression des gliomes, en effet la néovascularisation est corrélée à l'agressivité biologique, au degré de malignité (distinction entre bas grade et haut grade) et au risque de récurrence tumorale. Le glioblastome dont le pronostic est sombre, est la tumeur solide la plus angiogénique, apparaissant ainsi comme un modèle expérimental de choix.

Les néovaisseaux tumoraux sont immatures, tortueux, dilatés et hyperperméables. Cette hyperperméabilité vasculaire, associée à la prolifération des cellules tumorales entraîne une élévation de la pression interstitielle responsable d'une compression vasculaire. Il en résulte une hypoxie et une diminution des apports sanguins en drogues notamment, participant à la résistance tumorale à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

1.1 Formation des néo-vaisseaux

Il existe 3 mécanismes de néovascularisation :

- L'angiogénèse : formation de néo-vaisseaux par réorientation et remodelage des vaisseaux existants.
- La vasculogénèse : processus (survenant de façon physiologique au cours de la phase embryonnaire) où les progéniteurs endothéliaux sont recrutés par les cellules tumorales avec production de néo-vaisseaux « *de novo* ».
- L'artériogénèse : accroissement du réseau artériolaire secondaire à une augmentation des besoins tissulaires en oxygène, ce mécanisme n'intervenant pas au cours de l'oncogénèse.

L'angiogénèse tumorale se déroule en plusieurs étapes (**Fig.4**) :

- étape de « collapsus vasculaire »
- activation des cellules endothéliales
- dégradation locale de la membrane basale et de la matrice extra-cellulaire
- formation des néo-vaisseaux.

Etape de « collapsus vasculaire » :

C'est une étape préliminaire, initiant l'angiogénèse tumorale.

Les cellules tumorales s'accumulent autour des vaisseaux sanguins existants et détruisent les pieds astrocytaires entraînant une interruption de contact entre les cellules endothéliales et la membrane basale. La paroi vasculaire est désorganisée, il existe une diminution de la couverture péricytaire, l'ensemble conduisant à une apoptose vasculaire. Il en résulte une zone de nécrose où l'hypoxie stimule la production tumorale de facteurs angiogéniques tels que le HIF et le VEGF **(23)**.

Activation des cellules endothéliales :

- expression tumorale de facteurs angiogéniques (ex : VEGF)
- liaison du facteur angiogénique à un récepteur sur les cellules endothéliales
- prolifération et migration des cellules endothéliales.

Dégradation locale de la membrane basale et de la matrice extra-cellulaire :

Ces deux mécanismes se produisent souvent simultanément et font intervenir des protéases.

Formation de néo-vaisseaux :

- formation de tubes capillaires par alignement des cellules endothéliales selon un mode bipolaire
- organisation en « boucles » vasculaires puis afflux sanguin
- maturation des parois vasculaires par recrutement de péricytes et/ou de cellules musculaires lisses, venant recouvrir les cellules endothéliales avec formation d'une nouvelle membrane basale.

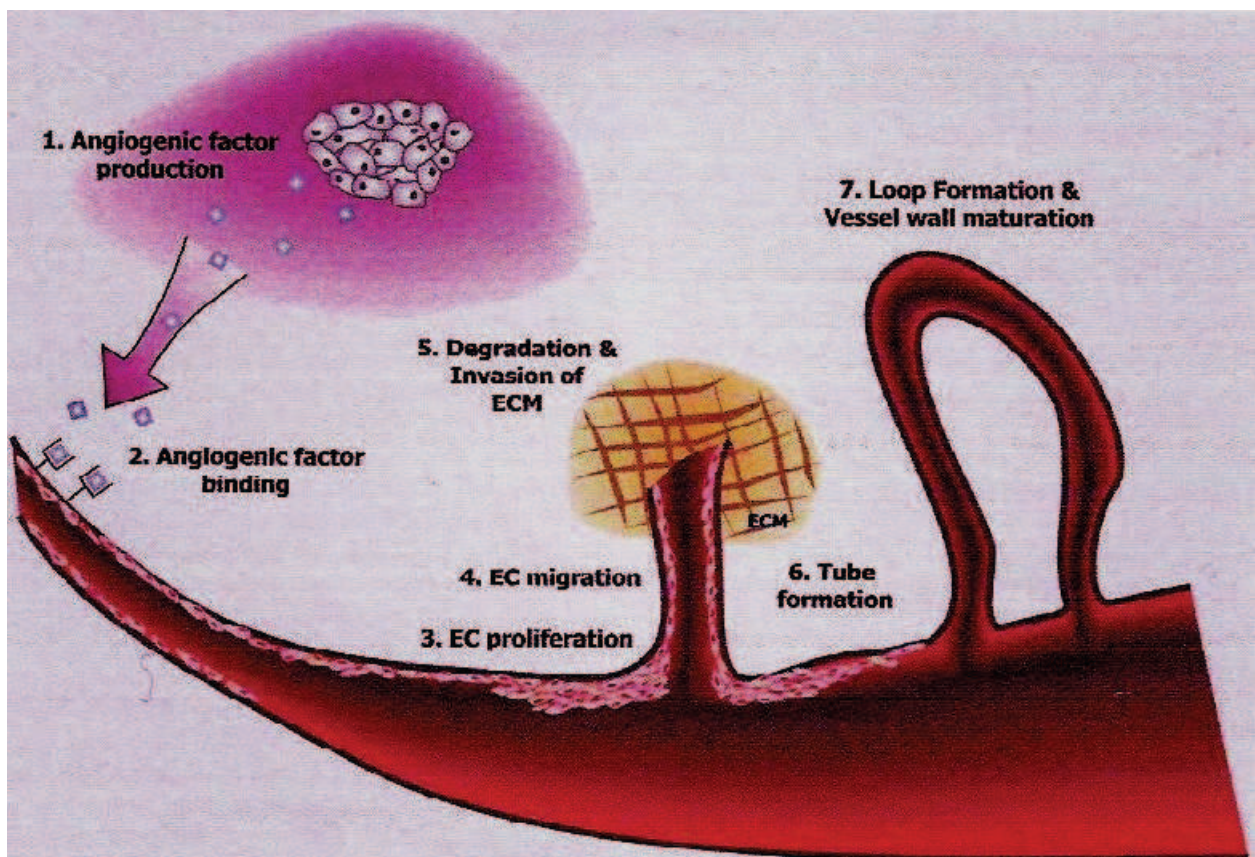


Figure 4 : Etapes de l'angiogénèse tumorale.

(*Journal of Clinical Neuroscience*, 2009)

1.2 Facteurs pro-angiogéniques :

Les facteurs pro-angiogéniques sont des protéines stimulant l'angiogénèse tumorale, en participant à une ou plusieurs des étapes sus-citées. Le facteur le plus étudié, car tenant un rôle prédominant dans l'angiogénèse tumorale est le VEGF.

VEGF :

Le VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor est une glycoprotéine, jouant un rôle majeur dans l'angiogénèse tumorale, notamment le sous-type VEGF-A.

Le VEGF-A est sécrété par les cellules tumorales, les cellules inflammatoires et les cellules stromales.

Son expression est stimulée par l'hypoxie (via HIF = Hypoxia Inductible Factor) mais aussi par d'autres facteurs de croissance (TGF- β , EGF, PDGF, FGF) **(24)**.

Les récepteurs du VEGF-A sont des récepteurs à activité tyrosine kinase (VEGF-R1 et VEGF-R2), exprimés par les cellules endothéliales.

La liaison du VEGF avec son récepteur va entraîner l'activation de voies de signalisation intra-cellulaire (voies MAPK = Mitogen Activated Proteine Kinase, Ras/Raf, PI3K/Akt).

Actions principales du VEGF :

- prolifération des cellules endothéliales
- inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales
- migration des cellules endothéliales
- augmentation de la perméabilité vasculaire
- augmentation de la production d'HIF (rétrocontrôle positif sur l'expression de VEGF).

Autres facteurs :

La liste est longue, plus de 25 facteurs pro-angiogéniques ont été identifiés à ce jour !

Parmi eux, nous citerons :

- Angiopoïétines
- FGF
- PDGF
- EGF
- TGF- α , TGF- β
- TNF- α
- Interleukines (IL8+++)
- MMP
- Neuropilines.

1.3 Facteurs anti-angiogéniques

Les facteurs anti-angiogéniques sont des protéines inhibant de façon directe ou indirecte les étapes de l'angiogénèse tumorale. Nous ne citerons que les plus étudiés :

- Interferons
- Interleukines
- TIMP
- Angiostatine
- Endostatine
- Thrombospondines
- BAI-1 = Brain Angiogenesis Inhibitor
- SPARC = Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine.

Aussi, l'angiogénèse tumorale se produit si les stimuli pro-angiogéniques sont supérieurs aux stimuli anti-angiogéniques ; c'est le « Switch angiogénique ».

2. Traitements disponibles

Les traitements anti-angiogéniques inhibent l'angiogénèse, à ne pas confondre avec les traitements dits « anti-vasculaires » qui détruisent les vaisseaux tumoraux déjà formés.

Les objectifs de ces traitements sont :

- bloquer la production de facteurs de croissance
- neutraliser les facteurs de croissance circulants
- inhiber l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase : RTK
- supprimer les cascades de signalisation intra-cellulaire.

On distingue ainsi plusieurs classes d'anti-angiogéniques **(24)** :

- les anticorps monoclonaux : Bevacizumab +++
- les inhibiteurs des RTK : Sorafenib, Cediranib par exemple
- les inhibiteurs des kinases intracellulaires
- les agents immunomodulateurs : Thalidomide par exemple
- les inhibiteurs de l'angiogénèse endogène : Celecoxib par exemple.

3. Association Bevacizumab/Irinotecan

Le Bevacizumab (AVASTIN®, Roche) est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1) qui inhibe l'activité du VEGF circulant. D'une part il entraîne une normalisation des néovaisseaux tumoraux, augmentant ainsi la pénétration intratumorale de la chimiothérapie et de fait, son efficacité. D'autre part, en améliorant la perfusion, le bevacizumab diminue l'hypoxie tumorale, ce qui augmente l'efficacité de la radiothérapie.

Son efficacité a été démontrée en association à des chimiothérapies conventionnelles et il a ainsi été le premier traitement anti-angiogénique à recevoir l'AMM en 2004 pour les indications suivantes : cancer colorectal et cancer du sein. Par la suite il sera également utilisé pour le cancer rénal et le cancer pulmonaire.

L'Irinotecan (CAMPTO®, Pfizer) est un agent cytotoxique, inhibiteur de la Topoisomérase I, qui traverse la barrière hémato-encéphalique et qui a une certaine activité dans les gliomes récidivants en monothérapie avec des taux de réponse de 0 à 15 % et une survie sans progression médiane de 6 à 12 semaines **(25, 26)**.

L'association CAMPTO®/AVASTIN® dans le traitement des tumeurs gliales récidivantes a fait l'objet de plusieurs études dans le domaine de la neuro-oncologie **(27-30)**. Citons notamment l'essai conduit par Vredenburgh & Al en 2007 **(28)** ou encore l'étude multicentrique de l'Anocef (Association des neurooncologues d'expression française) en 2008 **(1)**.

Les résultats de ces études, plus qu'encourageants (taux de réponses radiologiques compris entre 40 et 60 % selon les études et survie sans progression médiane > 20 %) ont conduit à l'utilisation de plus en plus courante, par le biais de protocoles de recherche, de cette association thérapeutique dans le traitement des gliomes de haut grade récidivants.

L'association CAMPTO®/AVASTIN® est en passe de devenir le traitement de seconde ligne de référence devant les chimiothérapies, décevantes en terme de taux de réponse (<20%) et de survie sans progression médiane (9 semaines) **(31)**.

Les modalités d'utilisation de cette association, sont généralement identiques dans la majorité des protocoles.

3.1 Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans
- gliome de haut grade III ou IV selon la classification de l'OMS, avec preuve histologique, en progression ou en rechute après traitement par radiothérapie et première ligne de chimiothérapie
- indice de Karnofsky ≥ 50-60 %
- espérance de vie > 2-3 mois
- tumeur présentant une prise de contraste quantifiable en imagerie injectée (TDM ou IRM)
- intervalle minimum requis entre le(s) traitement(s) antérieur(s) et le début du traitement par CAMPTO®/AVASTIN® (≥6 semaines après la chirurgie, PCV ou BCNU ; ≥ 4 semaines après la radiothérapie ou le temolozomide).

3.2 Critères d'exclusion :

- traitement antérieur par Bevacizumab
- femme enceinte ou allaitant
- autre cancer concomitant (sauf carcinome basocelulaire)

3.3 Schéma d'utilisation :

Traitement épileptique associé	Inducteurs enzymatiques	Pas de traitement ou Non inducteurs
Irinotecan	- 340 mg/m ² en IV de 90' - tous les 15 jours	- 125 mg/m ² en IV de 90' - tous les 15 jours
Bevacizumab	- 10 mg/kg en IV (dose 1 sur 90 min, dose 2 sur 60 min puis doses suivantes sur 30 minutes) - administré avant Irinotecan .	- 10 mg/kg en IV (dose 1 sur 90 min, dose 2 sur 60 min puis doses suivantes sur 30 minutes) - administré avant Irinotecan

3.4 Suivi :

- Dans les 15 jours précédant le traitement : examen clinique complet, détermination de l'index de performance, dosages biologiques (NFS-plaquettes, bilan de coagulation, créatininémie, protéines urinaires, bilan hépatique, +/- test de grossesse).
- Dans les 7 jours précédant le traitement : IRM cérébrale sans et avec injection de Gadolinium.
- Puis toutes les 2 semaines : dosages biologiques sus-cités.
- Toutes les 6 semaines : examen clinique complet.
- 6 à 8 semaines après le début du traitement : IRM cérébrale de contrôle puis toutes les 6 à 8 semaines.
- Evaluation des effets indésirables selon le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

3.5 Contre-indications :

- PNN < 1500/mm³.
- Plaquettes < 100000/mm³.
- ASAT ou ALAT > 2,5 N.
- Créatininémie > 1,5 N.
- Protéinurie ≥ 1g/24h.
- Toxicité non hématologique de grade 3 ou 4.

3.6 Durée du traitement :

- Durée indéterminée.
- Traitement suspendu en cas de contre-indication biologique.
- Traitement interrompu définitivement en cas de toxicité de grade 3 ou 4, ou en cas de progression tumorale.

3.7 Evaluation « standard » de la réponse tumorale :

Cette évaluation repose sur les critères de Mac Donald (32) incluant :

- la taille tumorale (produit des deux plus grands diamètres de la prise de contraste sur l'IRM de contrôle)
- l'évolution de la dose de corticoïdes
- la réponse clinique.

Quatre réponses sont alors définies :

- réponse complète
- réponse partielle
- progression
- stabilité

Réponse complète :

Disparition du rehaussement tumoral ET stabilité ou diminution de l'infiltration tumorale visible sur les séquences T2 et/ou FLAIR ET doses stables ou diminuées de corticoïdes ET état neurologique stable ou amélioré.

Réponse partielle :

Diminution de la surface de rehaussement tumoral > 50 % ET stabilité ou diminution de l'infiltration tumorale visible sur les séquences T2 et/ou FLAIR ET doses stables ou diminuées de corticoïdes ET état neurologique stable ou amélioré.

Progression :

Augmentation de la surface de rehaussement >25% OU apparition d'une nouvelle lésion OU détérioration clinique (rapportée à la progression tumorale).

Stabilité :

Absence de réponse (partielle ou complète) ET de progression.

III. IRM de perfusion

1. Technique du premier passage

1.1 Principes de base (33-35)

1.1.1 Effet de susceptibilité magnétique :

Les complexes de gadolinium sont habituellement utilisés avec des séquences pondérées en T1, pour leur propriétés paramagnétiques entraînant un raccourcissement du temps de relaxation T1 sur les différents tissus qui les ont captés. Ces agents de contraste, injectés par voie intraveineuse, circulent dans le compartiment vasculaire, puis vont diffuser vers les compartiments extravasculaires par extravasation. Il n'existe pas de proportionnalité entre le signal RMN observé et la concentration plasmatique et/ou tissulaire en gadolinium.

Au niveau cérébral cette extravasation ne se produit au travers de la BHE (barrière hémato-encéphalique) que lorsque celle-ci est lésée.

Pour avoir accès à la microvascularisation, il faut utiliser les phénomènes de susceptibilité magnétique. Au décours immédiat de l'injection intraveineuse de gadolinium, celui-ci a une distribution vasculaire dans un premier temps, ayant une aimantation différente de celle du milieu environnant ; il existe alors un gradient de champ magnétique entre la lumière vasculaire et les espaces extra-vasculaires adjacents (espaces interstitiels et intracellulaires). Cette inhomogénéité de champ magnétique aux interfaces vaisseaux/tissus est responsable d'une chute du signal RMN : c'est l'effet de susceptibilité magnétique.

La diminution de signal dans un voxel dépend :

- de la concentration plasmatique du traceur (gadolinium)
- de la densité vasculaire (nombre de vaisseaux par unité de volume)
- du diamètre vasculaire

1.1.2 Courbe de premier passage :

Au décours immédiat (10 à 15 secondes) de l'injection rapide et calibrée d'un bolus intraveineux de produit de contraste, en réalisant une acquisition dynamique pendant 1 minute dans le plan axial, on observe dans chaque voxel une diminution relative du signal RMN au cours du temps, dans les vaisseaux péri-cérébraux mais aussi en intra-parenchymateux. Au bout de 5 à 10 secondes, le signal a atteint son minimum d'intensité puis « remonte » à sa valeur initiale en 10 à 15 secondes.

Cette variation dans le temps du signal RMN traduit l'effet de susceptibilité magnétique lié au premier passage du produit de contraste dans le compartiment vasculaire. Cette courbe de premier passage (**Fig.5**) peut être échantillonnée en chaque pixel de chaque coupe.

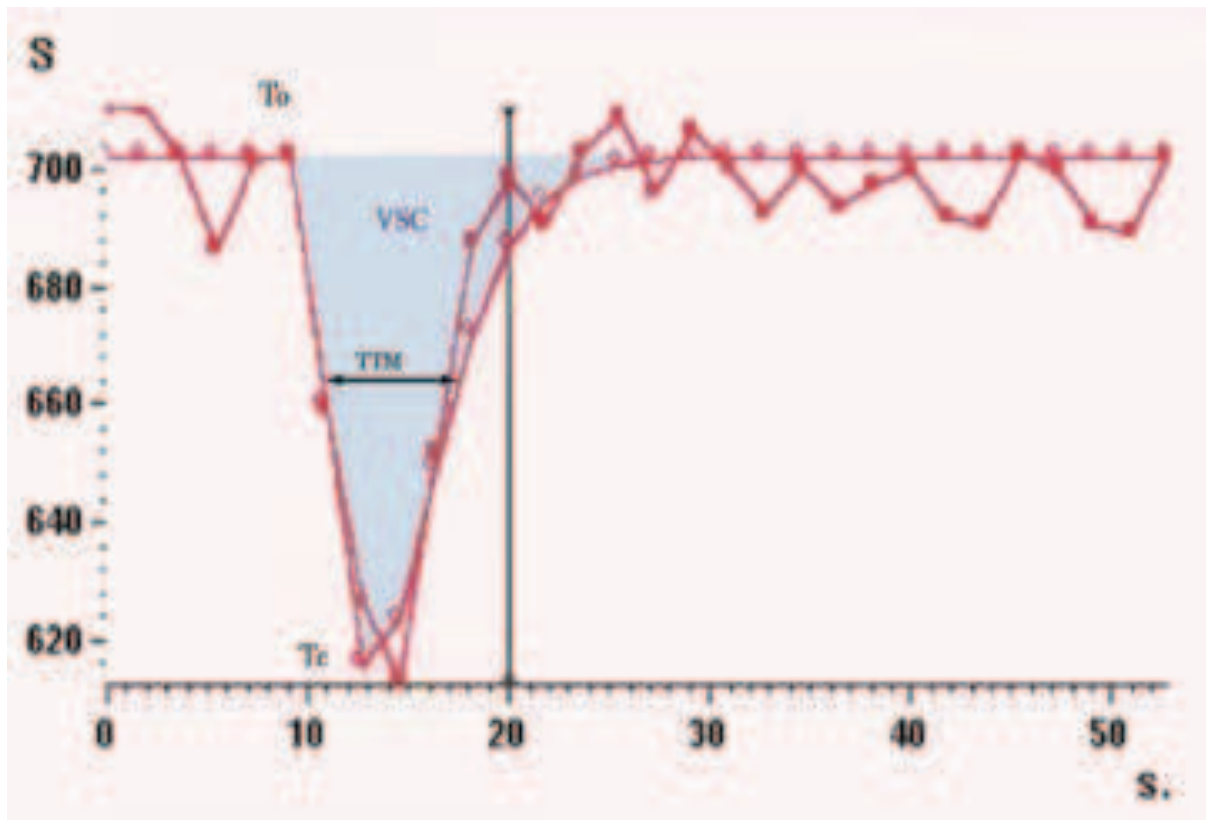


Figure 5 : Courbe de premier passage. L'injection d'un produit de contraste entraîne, par effet de susceptibilité magnétique, une chute de l'intensité du signal puis un retour à l'équilibre. La courbe mesurée est modélisée par une fonction « gamma dérivée », et permet d'accéder à différents paramètres (T₀, T_C, T_T, VSC et DSC). Pour chaque paramètre, une cartographie est reconstruite.

1.1.3 Paramètres mesurés :

La modélisation de la courbe de premier passage (par une fonction gamma dérivée par exemple) permet de mesurer :

- T0 : temps d'arrivée du bolus (= début de la courbe)
- Tc : temps au minimum de signal = maximum de la variation de contraste (également nommé TTP : Time To Peak)
- TTM : Temps de Transit Moyen
- VSCr : Volume Sanguin Cérébral régional, proportionnel à la surface sous la courbe
- DSC : Débit Sanguin Cérébral = VSC/TTM.

1.2 En pratique

1.2.1 Acquisition :

Les modalités d'acquisition les plus fréquemment employées sont :

- bolus intraveineux de gadolinium de 15 à 20 ml (0,2 ml/kg)
- débit d'injection = 5 à 6 ml/sec
- utilisation d'un injecteur à double corps permettant de pousser l'embolo contrasté avec un volume équivalent voire supérieur de sérum physiologique
- acquisition dynamique de 12 coupes axiales de 5,5 mm d'épaisseur avec un temps d'échantillonnage de 2 secondes, pendant 1 minute (on obtient ainsi 30 dynamiques sur 12 niveaux de coupes).
- séquences : T2 ou T2*
- matrice 128x128 ou 128x64.

1.2.2 Post-traitement :

Il existe des logiciels permettant de reconstruire les cartes paramétriques VSC, DSC, TTP et TTM, présentées avec des échelles colorimétriques (**Fig. 6**).

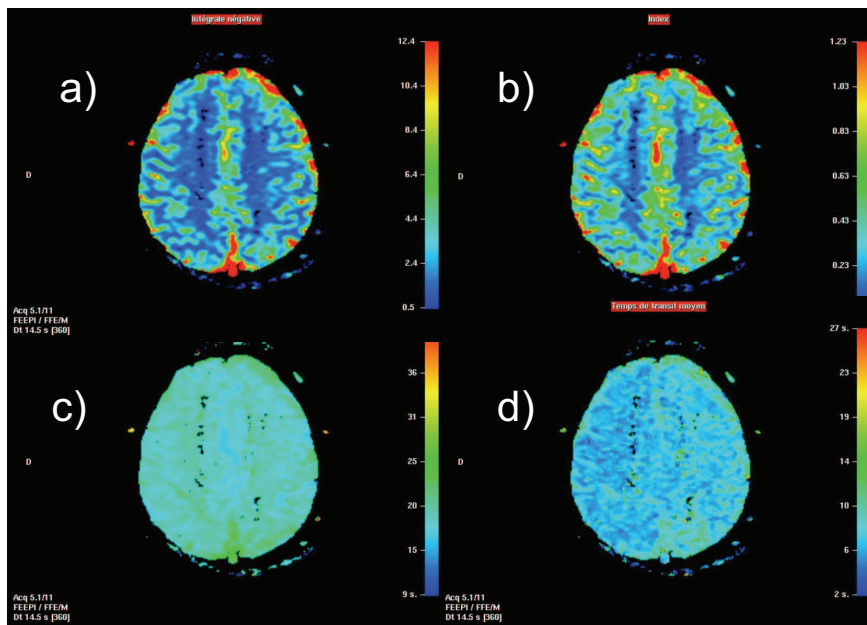


Figure 6 : cartes paramétriques de perfusion. a) VSC ;b) DSC ;c)TTP ;d)TTM.

1.3 Etude de la néo-angiogénèse tumorale : mesure du rVSC

En pathologie tumorale, le paramètre fondamental extrait de la courbe de premier passage est le VSC. L'augmentation du VSC (Volume Sanguin Cérébral) est corrélée à la prolifération microvasculaire et de ce fait au grade tumoral (**36**).

La mesure du VSC n'est qu'une mesure relative qui en comparant une région d'intérêt (ROI) par rapport à une autre, permet de quantifier la variation de VSC entre ces deux régions (zone pathologique et zone saine).

Cette variation (rapport de VSC : rVSC) peut être considérée comme un paramètre caractérisant la structure vasculaire du tissu considéré.

Ce rapport est indépendant de la « prise de contraste » observée plus tardivement, 5 à 10 minutes après l'injection, correspondant à l'extravasation du produit de contraste au travers de la BHE (barrière hémato-encéphalique) et traduisant des lésions de celle-ci.

1.3.1 Choix de la ROI en zone pathologique :

Ce choix doit répondre à plusieurs exigences :

La ROI doit être située dans la zone où le VSC apparaît le plus élevé (définie à partir de la cartographie couleur du VSC), en dehors des vaisseaux ou des plexus choroïdes et de taille suffisante de l'ordre du cm^2 (environ 10 pixels).

L'allure de la courbe de premier passage et la qualité d'ajustement par rapport à une courbe gamma dérivée modélisée doivent être appréciées.

1.3.2 Choix de la ROI en zone saine :

Il existe 3 possibilités :

- ROI symétrique à une ROI en zone pathologique
- ROI englobant la majeure partie de l'hémisphère contro-latéral à la tumeur
- ROI dans une zone de substance blanche saine, souvent controlatérale à la tumeur et sur la même coupe, cette méthode étant utilisée par la plupart des équipes.

1.3.3 Calcul du rVSC :

Le rVSC est le rapport entre le volume sanguin cérébral maximal dans la lésion (VSCmax) et le volume sanguin cérébral en zone saine (VSCnormal). Il s'obtient par simple division.

La majorité des auteurs retiennent le seuil de 1,5 (en spin écho) et 1,7 (en écho de gradient) pour parler de néo-angiogénèse significative (**37, 38**).

Dans la majorité des cas de gliomes de haut grade le rVSC est compris entre 2 et 5.

1.4 Facteurs influençant le rVSC

1.4.1 Facteurs individuels :

Le rVSC est sujet à des variations inter et intra observateurs (20 à 30 %), d'autant plus importantes que la tumeur est hétérogène et angiogénique (39).

Sur les cartes paramétriques l'échelle colorimétrique et les valeurs limites associées à celle-ci sont soumises à des variations inter et intra patients (40, 41), cette échelle étant fonction de la qualité d'injection et des caractéristiques hémodynamiques du patient (débit cardiaque).

1.4.2 Facteurs tumoraux :

- Si la tumeur est proche d'une structure vasculaire, celle-ci peut simuler ou au contraire masquer une hyperperfusion tumorale (41).
- Si la tumeur est proche du cortex (qui a un VSC 2,5 fois supérieur à celui de la substance blanche) alors l'effet de volume partiel peut simuler une augmentation du VSC péri-tumoral (33, 38, 42).
- Les remaniements hémorragiques intra-tumoraux, du fait des effets T2 et T2* liés au sang, peuvent masquer les effets de l'injection de produit de contraste et aboutir à une sous-estimation des valeurs de la courbe de premier passage.

1.4.3 Extravasation de produit de contraste :

Les modifications de perméabilité vasculaire (par lésions de la BHE), fréquemment présentes lorsqu'il existe une néovascularisation tumorale, peuvent se traduire par une extravasation rapide du produit de contraste, dès le premier passage, du secteur vasculaire vers le secteur extra-vasculaire, et sont responsables de modifications simultanées du T1 et du T2* (ou T2) appelées « effets de fuite ».

L'effet de fuite T1 correspond à un raccourcissement du T1 qui va entraîner sur la courbe de premier passage une remontée de la courbe au-dessus de la ligne de base (**Fig.7**) corrélée à une sous-estimation de la surface sous la courbe donc du VSC (**33, 43, 44**).

L'effet de fuite T2* traduit un effet de recirculation du gadolinium entraînant une remontée de la courbe au dessous de la ligne de base avec sur-estimation de la surface sous la courbe donc du VSC (**44**).

Ces modifications coexistent simultanément à des degrés variables, avec un effet de sommation, aussi si l'effet de fuite T1 prédomine il en résulte une sous-estimation du VSC, tandis que si l'effet de fuite T2* prédomine il en résulte une sur-estimation du VSC.

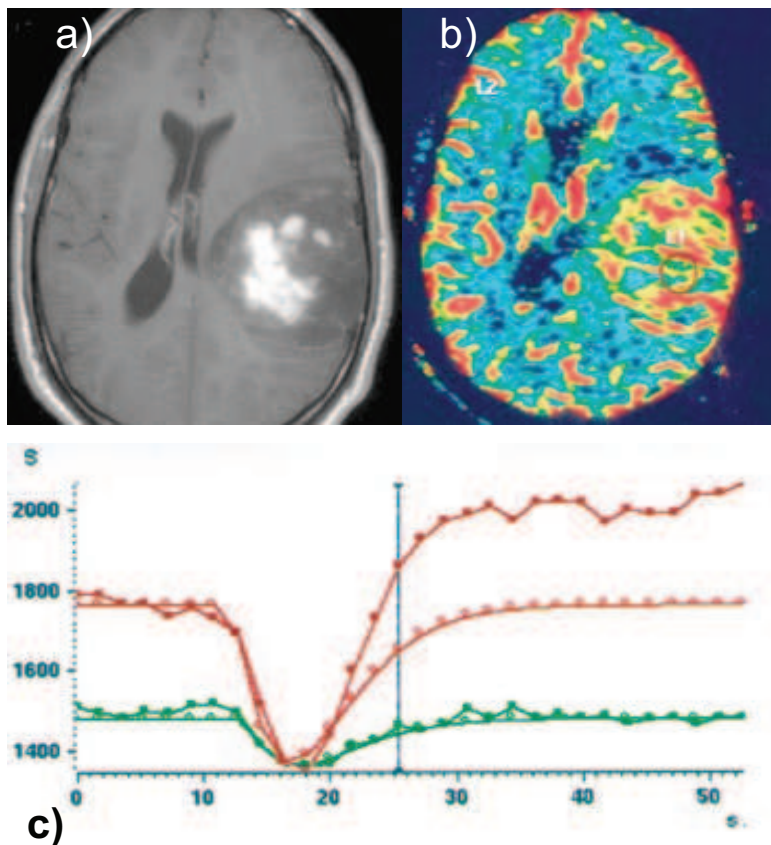


Figure 7 : Glioblastome. (a-b) Il n'y a pas de superposition entre la prise de contraste en T1 après injection de chélates de Gadolinium et les valeurs de volume sanguin cérébral observées dans chaque pixel sur la carte paramétrique. La coupe T1 donne une information sur l'état de la BHE, la cartographie du VSC identifie les zones d'hypervascularisation. **(c)** Il existe une angiogénèse tumorale mais aussi d'importantes lésions de la BHE appréciées par la remontée de la courbe de premier passage au-dessus de la ligne base.

Pour corriger ces effets de fuite, il existe deux solutions :

- administration d'une « précharge contrastée » avant l'acquisition dynamique de façon à ce que l'augmentation de T1 se traduise déjà sur la ligne de base au moment de l'acquisition dynamique. Cependant en augmentant la dose de produit de contraste on augmente le risque d'un effet de fuite T2*.
- corrections par des logiciels lors du post-traitement.

1.4.4 Influence de la séquence T2 ou T2* :

Les travaux de RM Weisskoff et Boxerman (45) ont montré que les séquences de spin écho (T2) sont plus sensibles aux variations de densité des microvaisseaux de taille inférieure à 10 μm alors que les séquences d'écho de gradient sont plus sensibles aux variations de densité de vaisseaux de taille supérieure à 10 μm .

En pratique, en spin écho les variations de l'intensité du signal sont plus faibles qu'en écho de gradient et nécessitent d'injecter des doses de contraste supérieures pour obtenir un rapport signal/bruit suffisant, aussi la plupart des équipes utilisent les séquences T2*, d'autant que les valeurs du rVSC sont peu différentes quelque soit la technique utilisée.

1.4.5 Influence du post-traitement :

Les principales méthodes de post-traitement sont :

- UTI = Uncorrected Trapezoïdal Integration)
- CTI = Corrected Trapezoïdal Integration, corrigeant les effets de fuite
- Fonction gamma dérivée
- PBSI = Post-bolus Baseline Substraction Integration
- MSD = Maximal Signal Decrease
- NEI = Negative Enhancement Integration.

Selon la méthode utilisée les valeurs du VSC seront différentes et la variation de VSC entre zone saine et zone tumorale sera plus ou moins marquée, modifiant le rVSC (44).

2. Autres approches du VSC

2.1 Méthodes à l'équilibre

Ces méthodes, plus rarement utilisées, reposent sur l'utilisation d'agents contrastés de haut poids moléculaire, possédant une rémanence vasculaire, restant compartimentés en intravasculaire pendant la durée des mesures avec une concentration plasmatique stable.

Cette propriété de rémanence vasculaire est bien visible en comparant une séquence T1 injectée avec du Gadolinium et une séquence T1 injectée avec un produit de contraste à rémanence vasculaire (**Fig.8**).

Il existe 2 catégories de produit de contraste :

- Molécules marquées par du gadolinium, par exemple le Vasovist® (Schering) qui est un chélate de gadolinium lié à l'albumine.
- Particules d'oxyde de fer : USPIO (Ultra Small Particules Iron Oxyde) par exemple le Sinerem® (Guerbet).

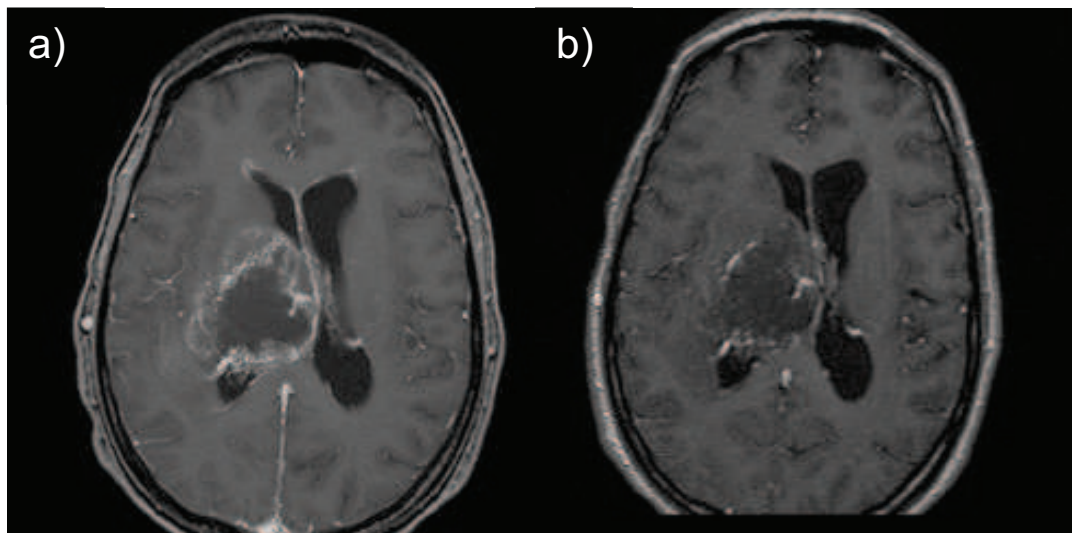


Figure 8 : Glioblastome. a) Sur une image pondérée en T1 avec injection de gadolinium, la prise de contraste correspond à l'extravasation du gadolinium au travers de la BHE lésée et au rehaussement de quelques structures vasculaires. **b)** Sur une image pondérée en T1 après injection d'un produit à rémanence vasculaire (USPIO), seuls les structures vasculaires sont rehaussées.

On réalise deux séries d'image pondérées en T2 ou T2*, avant et après l'injection de l'agent de contraste. On mesure alors la variation d'intensité du signal en chaque point sur les deux séries. Cette variation (R2 ou R2*) est proportionnelle au VSC et à la densité vasculaire, on peut donc construire des cartes colorimétriques du VSC (**33, 42, 43, 46, 47**).

Cette méthode permet d'utiliser des temps d'acquisition plus longs, augmentant ainsi la résolution spatiale et en contraste.

L'inconvénient majeur est qu'elle repose sur la soustraction de deux séries, nécessitant une superposition parfaite des couples d'images (difficile à obtenir avec des résolutions spatiales élevées).

2.2 Arterial Spin Labeling

Cette méthode utilise les molécules d'eau comme traceurs intrinsèques. On applique une bande de présaturation artérielle en amont du plan de coupe d'intérêt par pulse radiofréquence. Les molécules d'eau marquées (ayant des aimantations inversées), contenues dans le sang artériel arrivent dans un second temps (après 1,5 sec) dans le plan de coupe (contenant la tumeur) ; la modification de signal liée à leur passage est alors enregistrée.

Deux séries d'images (sans et avec marquage) sont acquises et finalement soustraites, faisant apparaître uniquement les spins qui ont une magnétisation différente d'une série à l'autre : les spins artériels. On obtient ainsi une imagerie de perfusion (**34, 40, 43, 48-50**).

Avantages :

- méthode non invasive
- ne nécessite pas l'utilisation d'un traceur extrinsèque
- permet l'obtention d'une carte de perfusion en un temps court
- quantification absolue du VSC, ce qui permet de comparer les examens et/ou les patients entre eux.

Limites :

- faible nombre de coupes, ne permettant pas d'explorer la totalité du cerveau
- faible rapport signal/bruit car le pulse RF inverse peu de molécules d'eau
- seul le flux sanguin est apprécié.

2.3 TDM de perfusion

Cette approche n'appartient pas au spectre des techniques IRM, néanmoins les nouveaux scanners multibarettes permettant des temps d'acquisition courts, en mode multicoupe, la technique de premier passage d'un embole de produit de contraste iodé est de plus en plus largement utilisée (34).

2.3.1 Principe :

La TDM de perfusion repose sur l'analyse de la courbe de premier passage (Fig.9) d'un bolus intravasculaire d'un agent exogène non diffusible : l'iode.

L'acquisition se fait grâce à un scanner en mode dynamique, pendant l'injection périphérique intraveineuse d'un agent de contraste iodé. À partir des images obtenues lors de cette acquisition, un logiciel calcule automatiquement les paramètres caractérisant la perfusion cérébrale selon un modèle mathématique.

Les quatre paramètres caractéristiques de la perfusion cérébrale calculés sont :

- le TTM (Temps de Transit Moyen) : intervalle de temps moyen (en sec) nécessaire au bolus contrasté pour traverser le réseau capillaire cérébral
- le TTP (Time To Peak) : temps jusqu'au pic de rehaussement maximal de contraste (en sec)
- le VSC (Volume Sanguin Cérébral) : fraction de parenchyme occupée par les vaisseaux sanguins (en ml/100 g de tissu)
- le DSC (Débit Sanguin Cérébral) : surface sous la courbe de rehaussement (en ml/100 g de tissu/mn).

Le principe du volume central, développé par Philips Medical Systems, modèle utilisé par notre équipe est fondé sur :

- Le calcul du TTM qui résulte d'une opération mathématique de déconvolution des courbes de rehaussement parenchymateux par une courbe artérielle de référence, sélectionnée en général au niveau de l'artère cérébrale antérieure.
- Le calcul du VSC, reposant sur l'effet de volume partiel : Le VSC est représenté par l'aire sous la courbe d'un pixel au niveau du parenchyme divisée par celle d'un pixel de référence dénué d'effet de volume partiel (fonction de sortie veineuse prise au niveau du sinus sagittal supérieur).
- Le calcul du DSC selon la formule $DSC = VSC/TTM$.

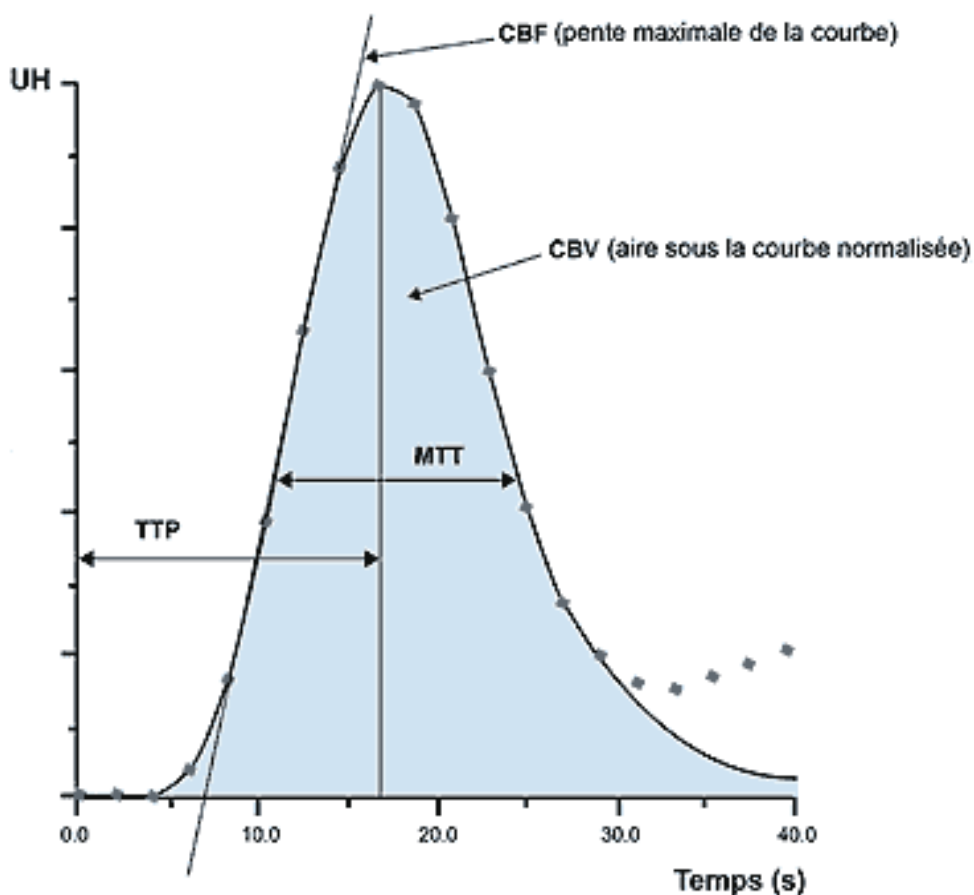


Figure 9 : Courbe de densités temporisée. Elle montre la variation des valeurs de pixel en UH en fonction du temps, lors de l'injection d'un produit de contraste iodé en bolus intravasculaire. Un modèle mathématique, fondé sur le principe du volume central, permet le calcul des données fonctionnelles quantitatives des 4 paramètres de la perfusion cérébrale : le TTM, le TTP, le VSC et le DSC.

2.3.2 En pratique :

Acquisition des images :

L'acquisition est réalisée sur un scanner spiralé multibarettes.

Une TDM non injectée est d'abord effectuée, permettant un repérage préalable du champ d'intérêt.

Puis une acquisition dynamique est réalisée, pendant l'injection périphérique intraveineuse d'un bolus de 40 ml de XENETIX® 300 (iobitridol 300 mg/ml, Guerbet) à un débit de 4 ml/sec à l'aide d'un injecteur automatique, à raison de quatre coupes jointives de 5 mm d'épaisseur chacune pendant 40 secondes (une image toutes les deux secondes).

Traitement et interprétation des données :

Le logiciel utilisé par notre équipe pour le traitement des données est le « brain perfusion CT » (Philips).

Les données sont retranscrites sous forme de graphique, montrant la variation des valeurs de pixel en Unité Hounsfield (UH) en fonction du temps.

Le traitement des données s'effectue en 3 étapes :

- La première consiste à recalibrer les images pour s'affranchir des mouvements du patient pendant l'exploration, ainsi qu'à filtrer ces images.
- La seconde étape nommée « vessel definition » consiste à sélectionner une fonction d'entrée artérielle (généralement l'artère cérébrale antérieure) et une fonction de sortie veineuse (généralement le sinus sagittal supérieur) du produit de contraste, qui seront utilisées pour les calculs.
- La troisième étape permet d'obtenir une reconstruction des 4 cartes paramétriques fonctionnelles selon une échelle de couleur (des valeurs les plus élevées représentées en rouge, aux valeurs les plus basses en bleu) représentant le VSC, le DSC, le TTM et le TTP.

Enfin, une analyse quantitative (**Fig.10**) est réalisée sur les différentes coupes de référence, en plaçant différentes ROIs. Les calculs sont ensuite effectués pour chacune des ROIs de façon automatique selon le principe du volume central.

Les résultats sont finalement présentés sous forme d'un tableau récapitulatif des données quantitatives des 4 paramètres de l'hémodynamique cérébrale pour chaque ROI ainsi que par des courbes des valeurs de pixel en UH en fonction du temps.

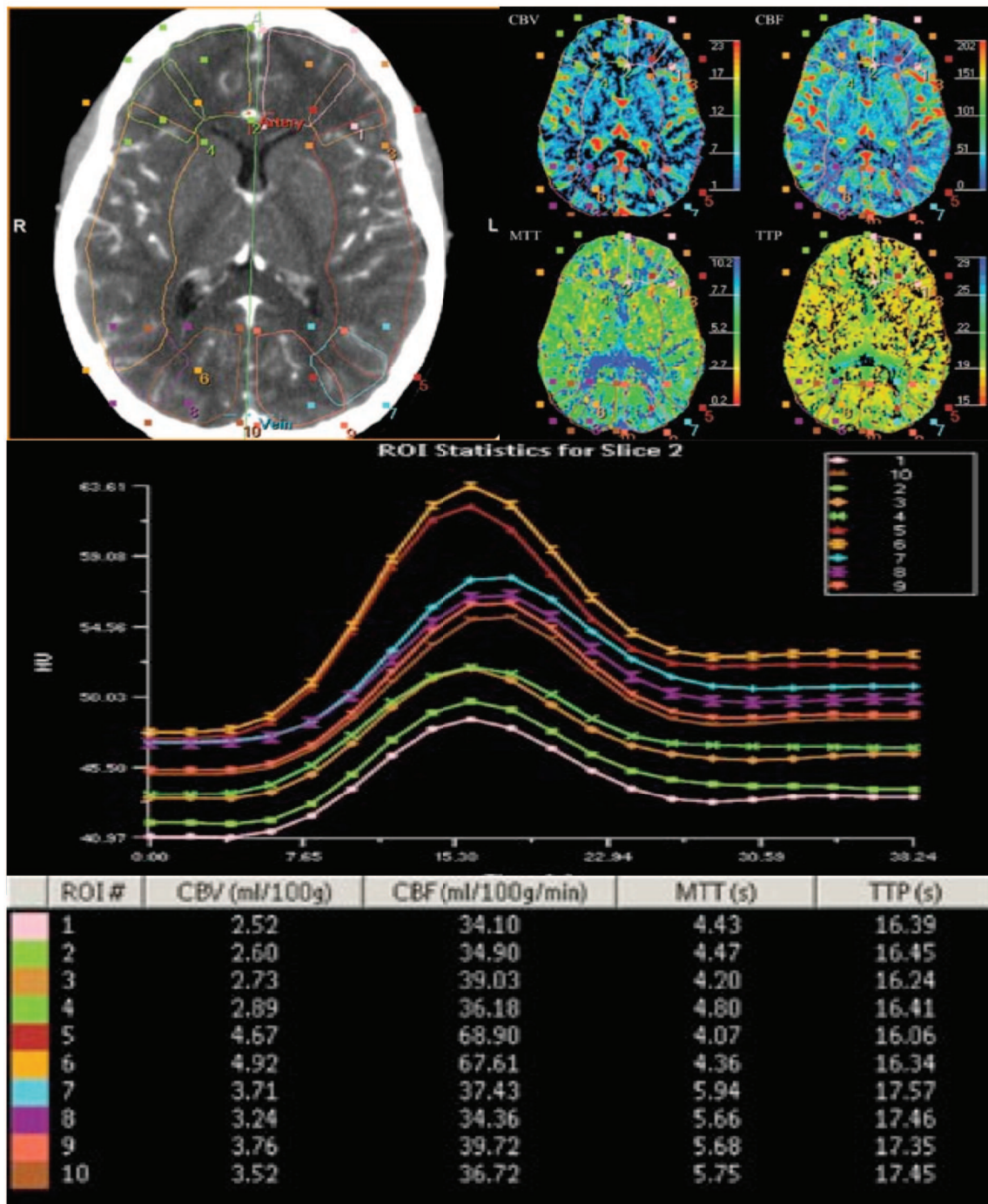


Figure 10 : TDM de perfusion. a) Différentes ROIs sont placées sur la coupe MIP ou sur les cartes paramétriques (b). Les courbes de densité (c) avec calcul des 4 paramètres (CBV=VSC ; CBF=DSC ; MTT=TTM ; TTP) présentés sous forme de tableau (d) pour chaque ROI.

2.3.3 Avantages et limites:

Avantages :

- La TDM de perfusion est facilement accessible.
- Elle permet de mesurer une fonction d'entrée au niveau d'un gros vaisseau artériel (relation directe entre le coefficient d'atténuation et la concentration plasmatique en iode), ce qui permet d'obtenir une quantification absolue du VSC.
- La résolution spatiale est excellente (1-2 mm).
- Les résultats de la TDM de perfusion sont disponibles en quelques minutes.

Limites :

- Examen irradiant (2 à 3 mSv).
- Néphrotoxicité et réactions allergiques aux produits de contraste iodés.
- Restriction du champ anatomique exploré (il est possible cependant d'effectuer deux acquisitions successives, doublant le champ exploré).
- Les vaisseaux de gros calibre présents dans certains pixels influencent les calculs, entraînant une surestimation des valeurs du VSC et donc du DSC dans ces pixels (une correction par des logiciels est possible).
- Le bilan TDM de la tumeur sera moins précis que celui réalisé en IRM qui devra malgré tout être réalisé, conduisant à une augmentation du nombre d'examens et des coûts.

3. Place de l'IRM de perfusion dans la prise en charge des lésions gliales

L'IRM de perfusion, en étudiant la néo-angiogénèse tumorale, est un outil précieux aussi bien au moment du diagnostic, en pré-opératoire, que pour le suivi des gliomes malins sous traitement (en particulier anti-angiogénique).

3.1 Diagnostic initial

3.1.1 Diagnostic différentiel :

L'IRM de perfusion, en particulier la mesure du rVSC permet d'écartier un grand nombre de diagnostics différentiels des gliomes de haut grade **(41, 51)** :

- L'abcès cérébral où la prise de contraste au niveau de la paroi ne correspond pas à une zone de VSC élevée, à la différence des tumeurs gliales nécrotiques.
- La sclérose en plaques de forme « pseudo-tumorale » où il n'existe pas d'élévation du rVSC.
- Le lymphome cérébral qui conserve un rVSC proche de la normale voir diminué.
- Les métastases hypervasculaires où le rVSC est très augmenté, souvent >5.
- Le méningiome où le rVSC est souvent compris entre 6 et 10.

3.1.2 Grading tumoral :

Il a été démontré qu'il existe une corrélation entre le rVSC et le grade histologique le rVSC reflétant la prolifération microvasculaire **(38)**.

La seule prise de contraste en IRM, incluse dans la classification de Saint-Anne et permettant le grading tumoral, ne semble pas être suffisante **(52)**.

En effet il existe des lésions de bas grade (oligodendrogliomes notamment) qui présentent localement un nodule prenant le contraste et qui évolueront lentement

voir pas du tout. Inversement, certaines lésions ne présentant pas de prise de contraste lors du diagnostic initial vont évoluer rapidement vers une lésion de haut grade. Une classification entre bas grade et haut grade incluant la mesure du rVSC pourrait être plus fiable, en retenant le seuil de 1,5 comme limite entre bas grade et haut grade (52).

3.2 Bilan pré-opératoire

A titre pré-opératoire, au sein d'une lésion hétérogène, l'utilisation des cartes de perfusion en particulier la détection du « hotspot » : zone d'angiogénèse maximale (parfois différente de la zone de prise de contraste maximale) peut guider la biopsie stéréotaxique.

3.3 Suivi thérapeutique

3.3.1 Détection précoce d'une reprise évolutive :

L'IRM de perfusion permet de détecter précocement une néo-angiogénèse tumorale, celle-ci pouvant précéder les lésions de la BHE et la prise de contraste T1 associée (Fig.11).

3.3.2 Radionécrose :

L'IRM de perfusion aide à différencier une reprise évolutive d'une lésion de radionécrose, celle-ci ne s'accompagnant pas d'une néo-angiogénèse (pas d'augmentation du rVSC voir chute de celui-ci).

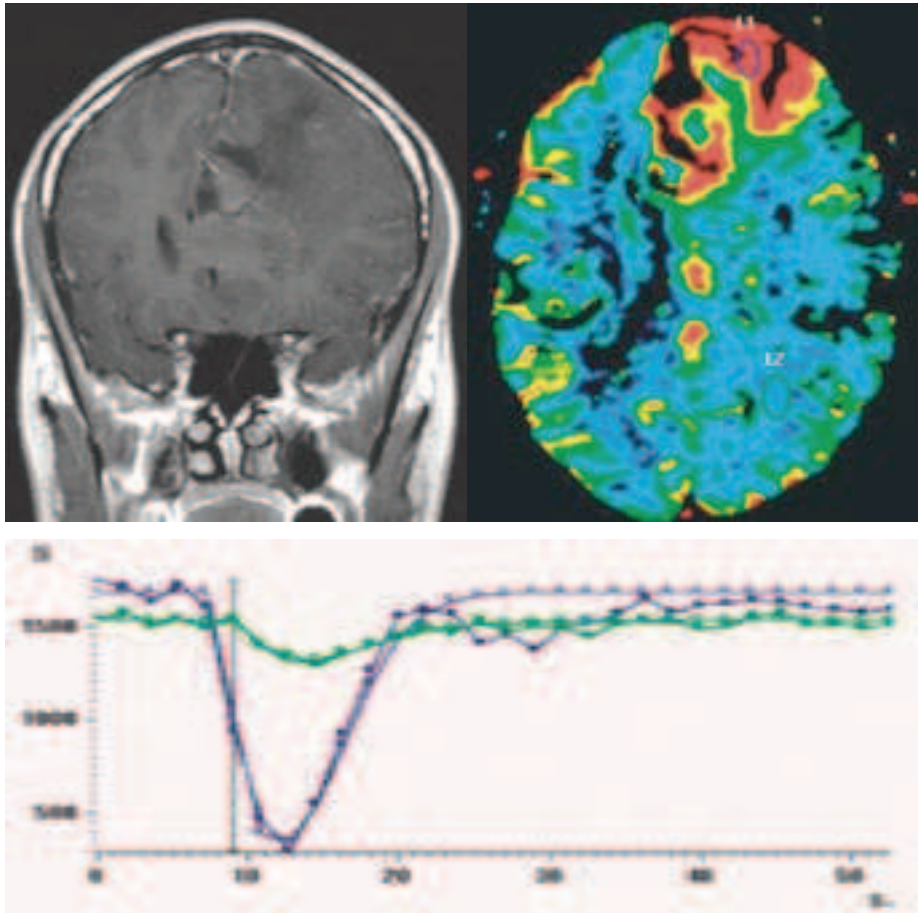


Figure 11 : Oligodendrogliome. La lésion apparaît faiblement rehaussée par le produit de contraste alors qu'il existe une forte néo-angiogénèse sur la cartographie du VSC avec un rVSC = 6 sur la courbe de premier passage.

3.3.2 Suivi sous traitement anti-angiogénique :

Le rVSC peut être utilisé comme marqueur de la prolifération microvasculaire, son évolution dans le temps chez un patient sous traitement pourrait constituer un critère de réponse thérapeutique.

Cette application s'avère particulièrement intéressante pour le suivi des gliomes de haut grade traités par anti-angiogéniques.

En effet ces traitements ont pour but de « normaliser » la vascularisation tumorale ; aussi la normalisation précoce du rVSC pourrait être un critère de réponse radiologique plus pertinent que le rehaussement T1 classiquement utilisé (**Fig. 12**). De plus, en restaurant la BHE, ces traitements peuvent entraîner une diminution de la prise de contraste qui ne sera pas systématiquement corrélée à une réduction du volume tumoral (**Fig.13**).

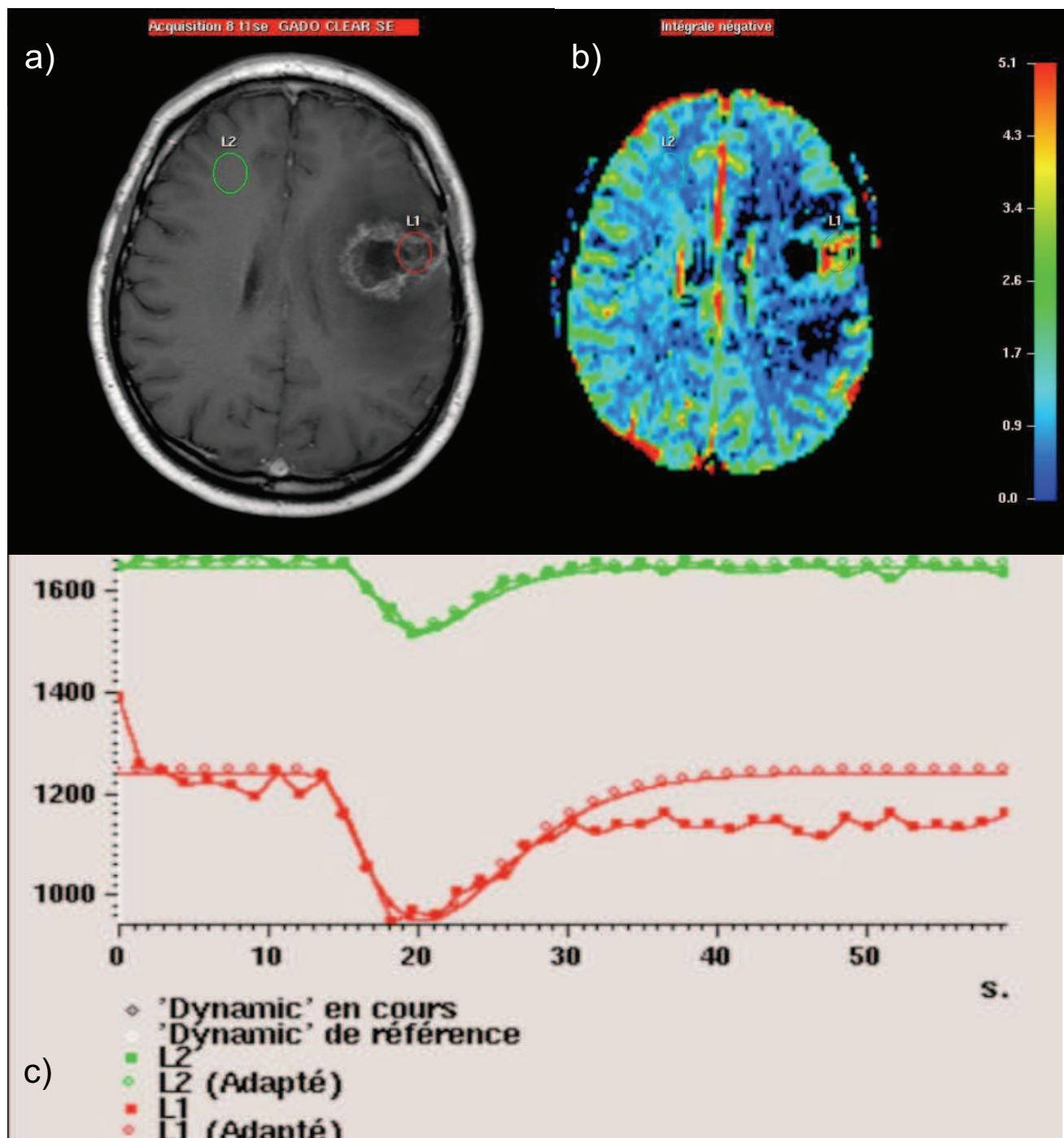


Figure 12a : IRM de perfusion d'un glioblastome (avant instauration d'un traitement anti-angiogénique). Sur la séquence T1-Gadolinium a), il existe une prise de contraste en bordure du foyer d'exèrèse tumoral initial, en rapport avec une récidence tumorale. Sur la séquence de perfusion il existe une néo-angiogénèse tumorale ($rVSC = 5$), visible sur la carte paramétrique du VSC (ROI 1) b) et sur la courbe de premier passage (rouge) c).

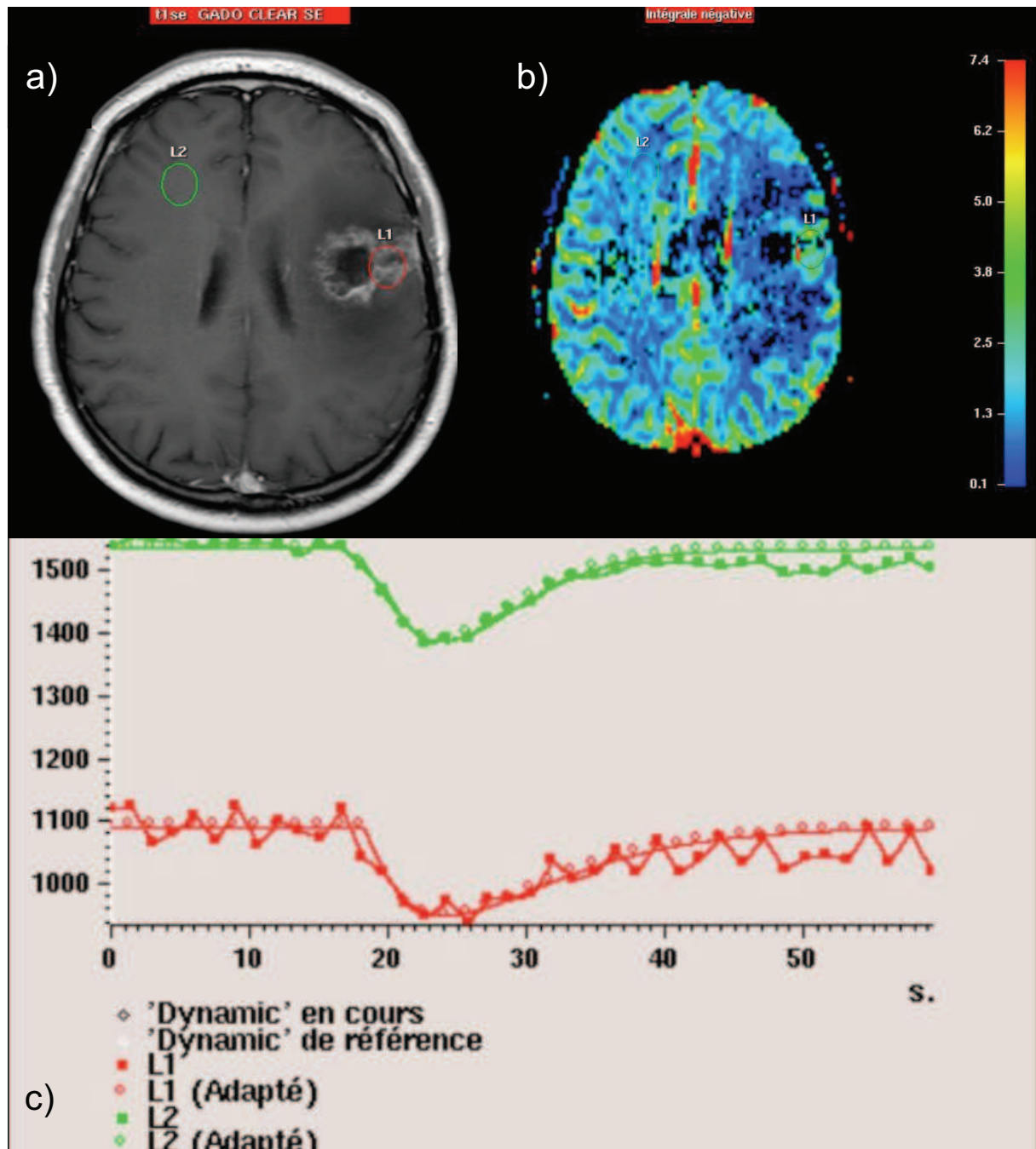


Figure 12b : Contrôle précoce en IRM de perfusion (7 jours après la première cure).

Sur la séquence T1-Gadolinium **a)**, il persiste un rehaussement en bordure du foyer d'exérèse alors que la séquence de perfusion **b-c)** montre une régression des signes d'angiogénèse ($rVSC = 1,8$) traduisant une réponse précoce favorable.

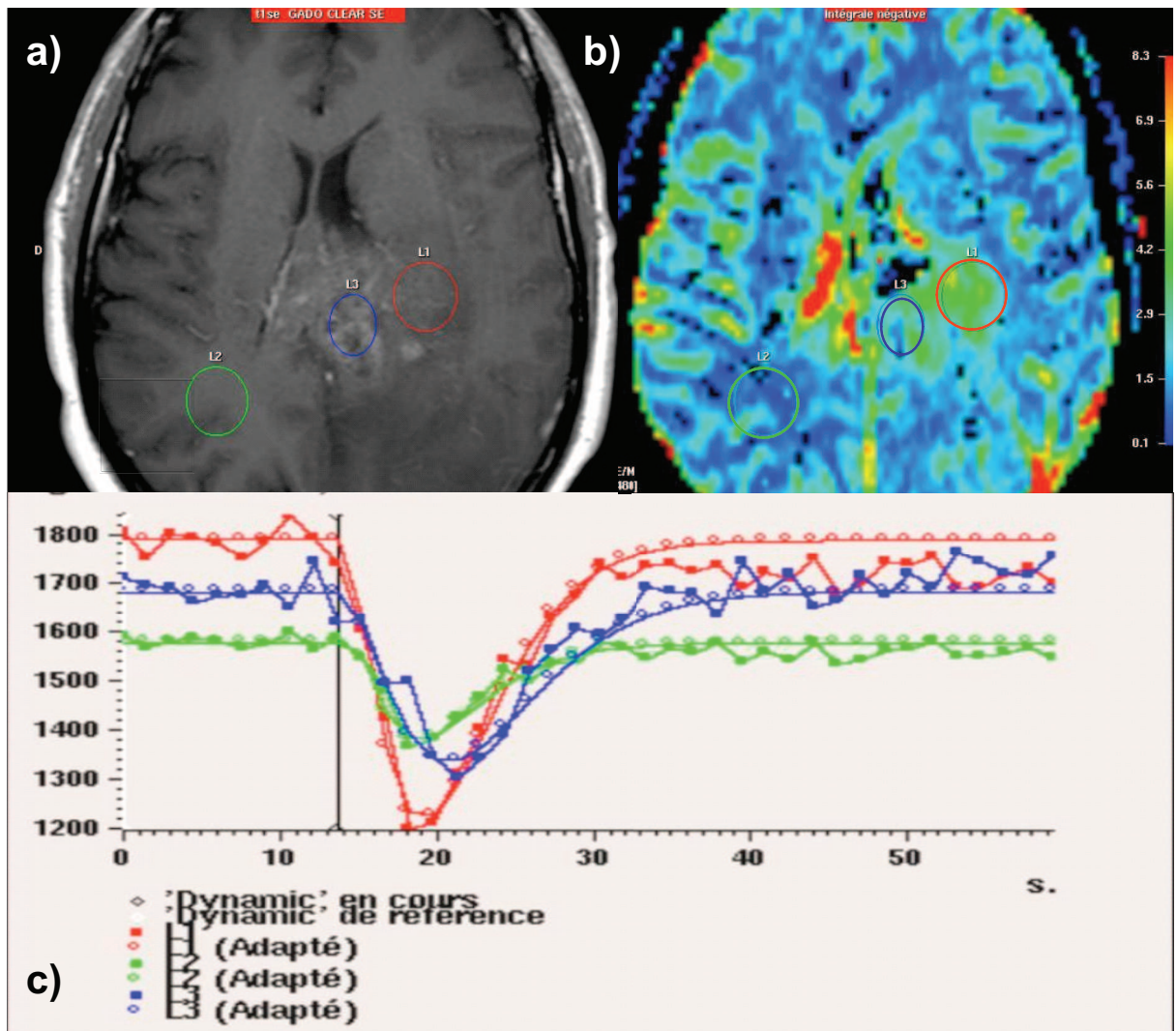


Figure 13a : IRM de perfusion d'un oligodendrogliome anaplasique (avant instauration d'un traitement anti-angiogénique). La lésion présente un rehaussement hétérogène sur la séquence T1-Gadolinium **a)**. Sur la séquence de perfusion elle présente des signes francs de néoangiogénèse ($rVSC = 3,4$) visibles sur la carte paramétrique du VSC (ROI 1 et ROI 3) **b)** ainsi que sur les courbes de premier passage (courbes rouge et bleues) dont les aires sous celles-ci sont largement supérieures à l'aire sous la courbe de référence (courbe verte) obtenue sur la ROI 2 en zone saine **c)**.

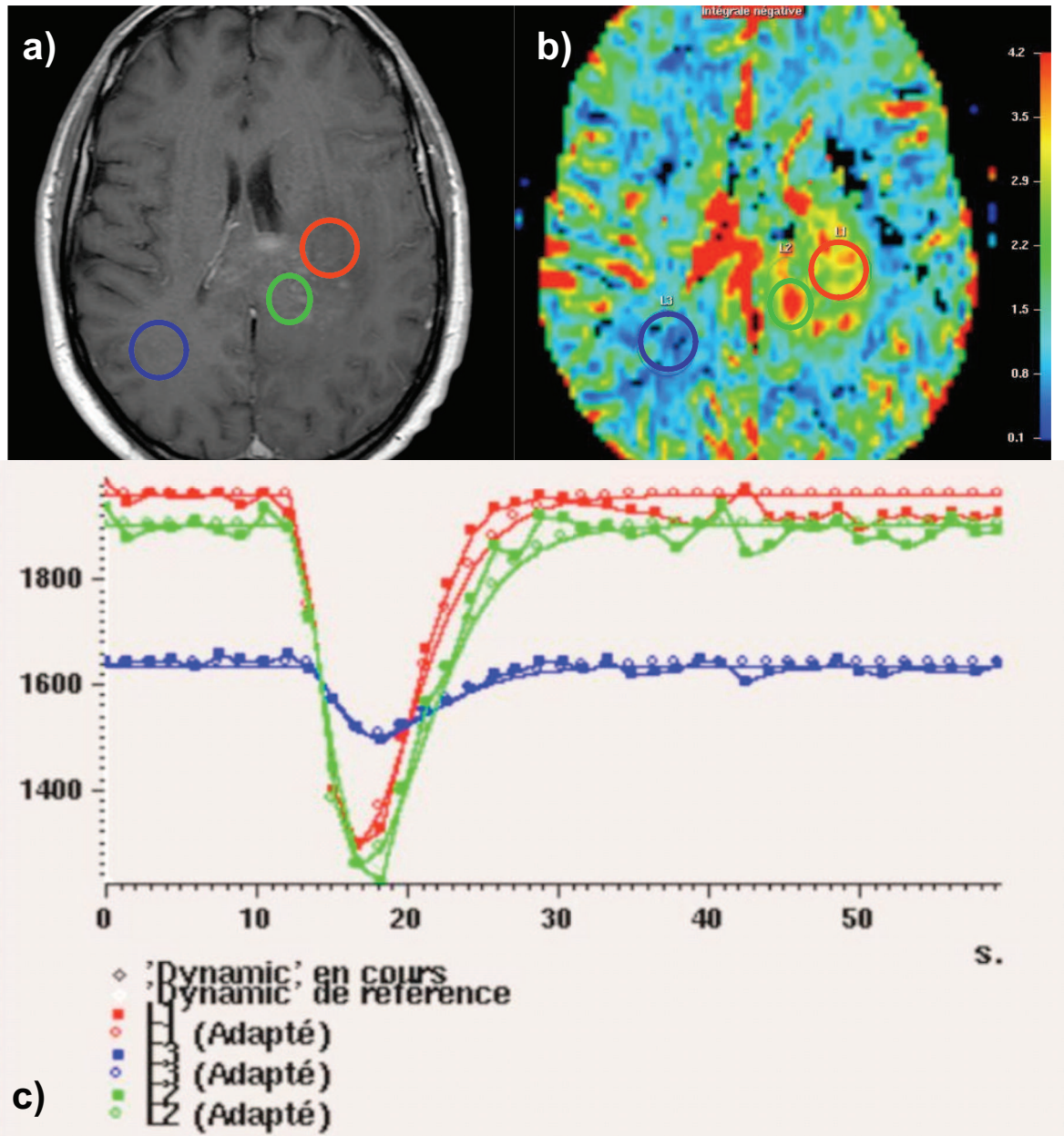


Figure 13b : Contrôle précoce en IRM de perfusion (10 jours après la première cure).
 La lésion présente un rehaussement bien moins marqué sur la séquence T1-Gadolinium a). En revanche sur la séquence de perfusion il persiste une néo-angiogénèse tumorale ($rVSC = 3,1$) visible sur la carte paramétrique du VSC (ROI 1 et ROI 2) b) et sur les courbes de premier passage (rouge et verte) c). La baisse du rehaussement tumoral observé reflète ici la fermeture de la BHE, tandis que la néo-angiogénèse tumorale demeure stable.

ARTICLE

Evaluation radiologique précoce de la réponse aux traitements anti-angiogéniques des gliomes malins. Intérêt de l'IRM de perfusion.

Résumé :

Les traitements anti-angiogéniques sont de plus en plus utilisés dans la prise en charge des gliomes malins en rechute ou en progression. L'association Bevacizumab/Irinotecan est en passe de devenir le traitement de référence dans cette indication. L'objectif de notre étude était d'évaluer la réponse radiologique précoce des gliomes malins récidivants traités par l'association Irinotecan/Bevacizumab, en comparant trois séquences IRM : séquence T1-Gd, séquence T2et/ou FLAIR et séquence dynamique de perfusion. Notre étude incluait 30 patients atteints de gliomes de haut grade (III et IV selon la classification de l'OMS), histologiquement prouvés, en rechute ou en progression. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM avant instauration du traitement et d'une IRM de contrôle réalisée précocement après la première cure. Les paramètres mesurés étaient les suivants : a) produit des deux plus grands diamètres de la zone de rehaussement sur les séquences T1 injectées ; b) rapport noté rVSC = VSCt/VSCs (VSCt : Volume Sanguin Cérébral tumoral ; VSCs : Volume Sanguin Cérébral en zone saine dans la substance blanche controlatérale), mesuré sur les séquences de perfusion ; c) volume de l'infiltration tumorale sur les séquences T2 et/ou FLAIR ; d) intensité de la prise de contraste sur les séquences T1 injectées. Nos résultats montraient une diminution significative du rehaussement tumoral et du rVSC, une stabilité de l'infiltration tumorale en T2/FLAIR.

Abstract :

Anti-angiogenics therapies have recently become important components of the therapy for recurrent or progressive malignant gliomas. The combination of Bevacizumab and Irinotecan has been reported to be an active regimen for recurrent or progressive disease. The objective of our study was to evaluate the early radiologic response to this treatment by comparing the contrast-enhanced T1, T2/FLAIR and dynamic perfusion sequences. Thirty adult patients with histologically proven grade III-IV glioma that was progressive or recurrent were eligible for our study. All patients underwent MRI before beginning treatment. The second MRI was performed precociously after the first dose. Our endpoints included : (a) the maximal cross-sectionnal area of enhancement on post-Gd T1 weighted sequence ; (b) the rCBV ratio measured on CBV maps from whole ROIs in tumour and in reference brain (controlateral white matter) ; (c) the area of hyperintensity on T2 and/or FLAIR sequences ; (d) the intensity of enhancement. Our results showed a significant decrease of tumour enhancement, a significant decrease of rCBV ratio, whereas the T2/FLAIR infiltration was unchanged.

Key words : glioma, bevacizumab, irinotecan, angiogenesis, glioma invasion, perfusion MRI.

I. Introduction

Les gliomes de haut grade sont les tumeurs primitives du système nerveux central les plus fréquentes chez l'adulte **(1, 2)**.

Le pronostic des gliomes malins reste sombre avec une survie médiane de 12 à 24 mois pour les grades III et de 8 à 15 mois pour les grades IV **(1, 3)**.

Malgré les avancées thérapeutiques considérables ces dernières années, ces tumeurs développent le plus souvent une chimio/radio résistance et la majorité des gliomes malins progressent ou rechutent.

Les deux principaux mécanismes biologiques de la progression tumorale sont l'angiogénèse et l'invasion des faisceaux de substance blanche par les cellules tumorales **(4)**.

L'angiogénèse tumorale est définie comme la formation de néo-vaisseaux: soit à partir de vaisseaux existants (angiogénèse) soit formés *de novo* par recrutement de cellules endothéliales (vasculogénèse). Les néo-vaisseaux tumoraux sont immatures, tortueux, dilatés, et hyperperméables. Cette hyperperméabilité vasculaire, associée à la prolifération des cellules tumorales entraînent une élévation de la pression interstitielle responsable d'une compression vasculaire. Il en résulte une hypoxie et une diminution des apports sanguins, en drogues notamment, participant à la résistance tumorale à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

De nouvelles thérapeutiques « anti-angiogéniques » se sont développées ces dernières années. La molécule la plus prometteuse actuellement est le Bevacizumab (AVASTIN®, Roche) qui est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 neutralisant le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) : facteur pro-angiogénique tenant un rôle majeur dans l'angiogénèse tumorale. Le Bevacizumab entraîne une normalisation de la vascularisation tumorale, une restauration de la barrière hématoencéphalique (BHE) ; de plus il possède une action anti-oedémateuse.

L'Irinotecan (CAMPTO®, Pfizer) est un agent cytotoxique, inhibiteur de la Topoisomérase I, qui traverse la barrière hémato-encéphalique et qui a une certaine activité dans les gliomes récidivants en monothérapie avec des taux de réponse de 0 à 15 % et une survie sans progression médiane de 6 à 12 semaines **(5, 6)**.

L'association CAMPTO®/AVASTIN® dans le traitement des tumeurs gliales récidivantes a fait l'objet de plusieurs études dans le domaine de la neuro-oncologie (7-10) notamment l'essai conduit par Vredenburgh & Al en 2007 (9) ou encore l'étude multicentrique de l'Anocef (Association des neuro-oncologues d'expression française) en 2008 (1).

Les résultats de ces études, plus qu'encourageants (taux de réponses radiologiques compris entre 40 et 60 % selon les études et survie sans progression médiane > 20 %) ont conduit à l'utilisation de plus en plus courante, par le biais de protocoles de recherches, de cette association thérapeutique dans le traitement des gliomes de haut grade récidivants.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) joue un rôle crucial dans l'évaluation de la réponse radiologique aux traitements anti-angiogéniques : les critères de Mac Donald restent la référence (11) reposant sur le produit des deux plus grands diamètres de la zone tumorale rehaussée sur une séquence pondérée en T1 avec injection de gadolinium. Cette technique se fonde sur le principe qu'il existe une rupture de la BHE au contact du gliome malin, entraînant une extravasation de Gadolinium ; l'étendue de cette prise de contraste est supposée refléter la taille tumorale.

Cependant, celle-ci ne prend pas en compte l'infiltration tumorale visible sur les séquences T2/Flair d'une part, et n'est pas toujours corrélée aux caractéristiques internes d'agressivité tumorale (néovascularisation tumorale, oxygénation, taille des néo-vaisseaux, perméabilité vasculaire) d'autre part.

De plus, les agents anti-angiogéniques diminuent la perméabilité de la BHE, et par conséquent sont susceptibles de diminuer le rehaussement tumoral, ne permettant plus d'apprécier de façon fiable la taille tumorale.

Cette technique ne semble donc pas suffisante et de nouvelles techniques IRM plus adaptées à ce type de traitement ont vu le jour.

L'IRM de perfusion est actuellement largement utilisée pour déterminer le Volume Sanguin Cérébral relatif (VSCr) qui est un marqueur de la microvascularisation. Les gliomes malins présentent très souvent une néo-angiogénèse et par conséquent des VSCr élevés. Le Bevacizumab, par ses propriétés anti-angiogéniques est donc susceptible d'entraîner une diminution du VSCr.

L'invasion tumorale le long des fibres de substance blanche n'est pas ciblée par ces traitements et constitue un mécanisme d'échappement thérapeutique.

Ce contingent de cellules tumorales "infiltrantes" est visible sous la forme d'une infiltration en hypersignal T2 et/ou FLAIR.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la réponse radiologique précoce des gliomes malins récidivants traités par l'association Irinotecan/Bevacizumab, en comparant trois séquences IRM : séquence T1-Gd, séquence T2et/ou FLAIR et séquence dynamique de perfusion.

II. Matériel et Méthode

Sélection des patients

Notre étude, rétrospective (de Juin 2007 à Mars 2010), incluait 30 patients : 9 femmes et 21 hommes, dont l'âge moyen était de 51 ans (23 – 80).

Ces patients étaient atteints de gliomes de haut grade, histologiquement prouvés, en progression ou en rechute après traitement initial par radio-chimiothérapie : 15 grades III et 15 grades IV, selon la classification de l'OMS.

Les tumeurs de grade III incluaient des astrocytomes anaplasiques (n = 4), des oligodendrogliomes anaplasiques (n = 7), des oligoastrocytomes anaplasiques (n = 3) et une gliomatose cérébrale maligne (n = 1).

Les tumeurs de grade IV étaient toutes des glioblastomes multiformes (n = 15).

Les critères d'inclusion étaient : a) âge \geq 18 ans ; b) gliome de haut grade (III ou IV) histologiquement prouvé, en rechute ou en progression ; c) tumeur mesurable dans les trois dimensions sur des séquences T2 et/ou FLAIR et T1-Gadolinium ; d) séquences de perfusion réalisées avant et après traitement ; e) indice de performance OMS \leq 2 ; f) fonctions rénale, hépatique et hématologique acceptables.

Les critères d'exclusion étaient : a) traitement antérieur par bevacizumab ; b) autre cancer concomitant (excepté le carcinome baso-cellulaire) ; c) grossesse ou allaitement ; d) délai entre IRM initiale et instauration du traitement ≥ 30 jours ; e) délai entre la première cure et l'IRM de contrôle ≥ 30 jours.

Chaque patient a signé un consentement écrit et éclairé.

Traitement

Le traitement consistait en l'association Irinotecan/Bevacizumab, administré par voie intra-veineuse toutes les deux semaines.

La dose d'Irinotecan était de 340 mg/m^2 , celle de Bevacizumab était de 10 mg/kg .

La première dose de Bevacizumab était administrée sur 90 minutes, la seconde dose sur 60 minutes et les doses suivantes sur 30 minutes (en l'absence de réactions indésirables).

Le traitement était administré toutes les deux semaines, la durée étant conditionnée par l'apparition d'une toxicité de grade 3 ou 4 (selon le National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et/ou d'une progression tumorale appréciée cliniquement et/ou radiologiquement, imposant alors l'arrêt du traitement.

La plupart des patients recevaient en parallèle une corticothérapie systémique dont les doses étaient variables au cours du temps et selon les patients ($0 - 1000 \text{ mg/j}$).

Evaluation en IRM

Notre étude a été réalisée sur un appareil d'1,5 Tesla (Phillips Medical System).

Chaque examen comprenait les séquences suivantes : coupes axiales et coronales T2 et/ou FLAIR ; coupes axiales T2* ; coupes axiales T1 non injectées ; une séquence dynamique de perfusion échoplanar pondérée en T2* après injection de Gadolinium (Dotarem®) à la dose de $0,2 \text{ mmol/kg}$ de poids corporel avec un débit de 6 ml/sec ; puis des coupes axiales et coronales T1 injectées (réalisées au décours de la séquence de perfusion, ne nécessitant donc pas de réinjection).

Les paramètres techniques utilisés étaient les suivants :

- pour les séquences T2 : TR/TE = 6236/120 ms ; angle de bascule = 90° ; FOV = 230 mm ; épaisseur de coupe = 4 mm ; intervalle intercoupes = 1 mm ; nombre de coupes = 25
- pour les séquences FLAIR : TR/TE = 10000/110 ms ; angle de bascule = 180° ; FOV = 230 mm ; épaisseur de coupe = 4 mm ; intervalle intercoupes = 0,4 mm ; nombre de coupes = 29
- pour les séquences T1 injectées : TR/TE = 500/10 ms ; angle de bascule = 90° ; FOV = 230 mm ; épaisseur de coupe = 4 mm ; intervalle intercoupes = 1 mm ; nombre de coupes = 25
- pour la séquence de perfusion : TR/TE = 507/30 ms ; angle de bascule = 40° ; FOV = 230 mm ; épaisseur de coupe = 5,5 mm ; intervalle intercoupes = 0 mm ; nombre de coupes = 12. Ces douze coupes jointives ont été réalisées dans le plan axial (parallèles au plan bi-commissural), acquises toutes les deux secondes pendant une minute, au décours immédiat (délai de 5 sec entre le début de l'injection et le début de l'acquisition) de l'injection intraveineuse d'un bolus de gadolinium.

Chaque patient a bénéficié d'un examen IRM avant l'instauration du traitement dans un délai maximum de 30 jours et d'un examen IRM de contrôle précoce après la première cure dans un délai maximum de 30 jours.

Les paramètres mesurés étaient les suivants:

- a) le produit des deux plus grands diamètres de la zone de rehaussement sur les séquences T1 injectées, exprimé en cm^2 ;
- b) le rapport VSCt/VSCs (VSCt : Volume Sanguin Cérébral tumoral ; VSCs : Volume Sanguin Cérébral en zone saine dans la substance blanche controlatérale), noté rVSC, mesuré sur les séquences de perfusion, en utilisant des ROIs sphériques de taille identique, de l'ordre du cm^2 ;
- c) le volume de l'infiltration tumorale sur les séquences T2 et/ou FLAIR, apprécié par le volume de la «sphère-enveloppe » (produit des trois diamètres affecté du coefficient $k = \pi/6$) exprimé en cm^3 ;
- d) l'intensité de la prise de contraste sur les séquences T1 injectées.

Les 60 examens obtenus ont été interprétés de façon collégiale par 3 radiologues (dont 2 neuro-radiologues).

Chaque paramètre a été mesuré avant et après traitement par l'association Irinotecan/Bevacizumab.

Analyse statistique

Le premier échantillon comportait 30 patients porteurs d'un gliome de haut grade récidivant avant instauration du traitement, le deuxième comportait ces trente mêmes patients après instauration du traitement. Ces échantillons étaient donc « non indépendants », les variables étant dans ce cas appariées.

Les variables étudiées étaient le volume tumoral, la surface de rehaussement et le rVSC. Ces variables étant quantitatives et continues.

La distribution des données a été vérifiée en utilisant le degré d'asymétrie et le coefficient d'aplatissement pour chaque variable grâce au test de Skewness.

Les ratios calculés concluaient à une distribution non gaussienne et de ce fait à la nécessité d'utiliser des tests non paramétriques.

Tableau n°1 : Mesures des volumes (cm³), surfaces (cm²) et rVSC avant et après traitement (moyenne arithmétique et écart-type, minimum, maximum) dans l'échantillon de 30 patients.

		Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Volume	Avant	56,7	59,8	2,6	239,2
	Après	61,0	76,4	3,6	317,9
Surface	Avant	18,9	17,7	0,2	89,3
	Après	15,0	13,0	0,6	57,8
rVSC	Avant	4,2	1,9	1,1	8,8
	Après	3,5	2,8	1,0	12,9

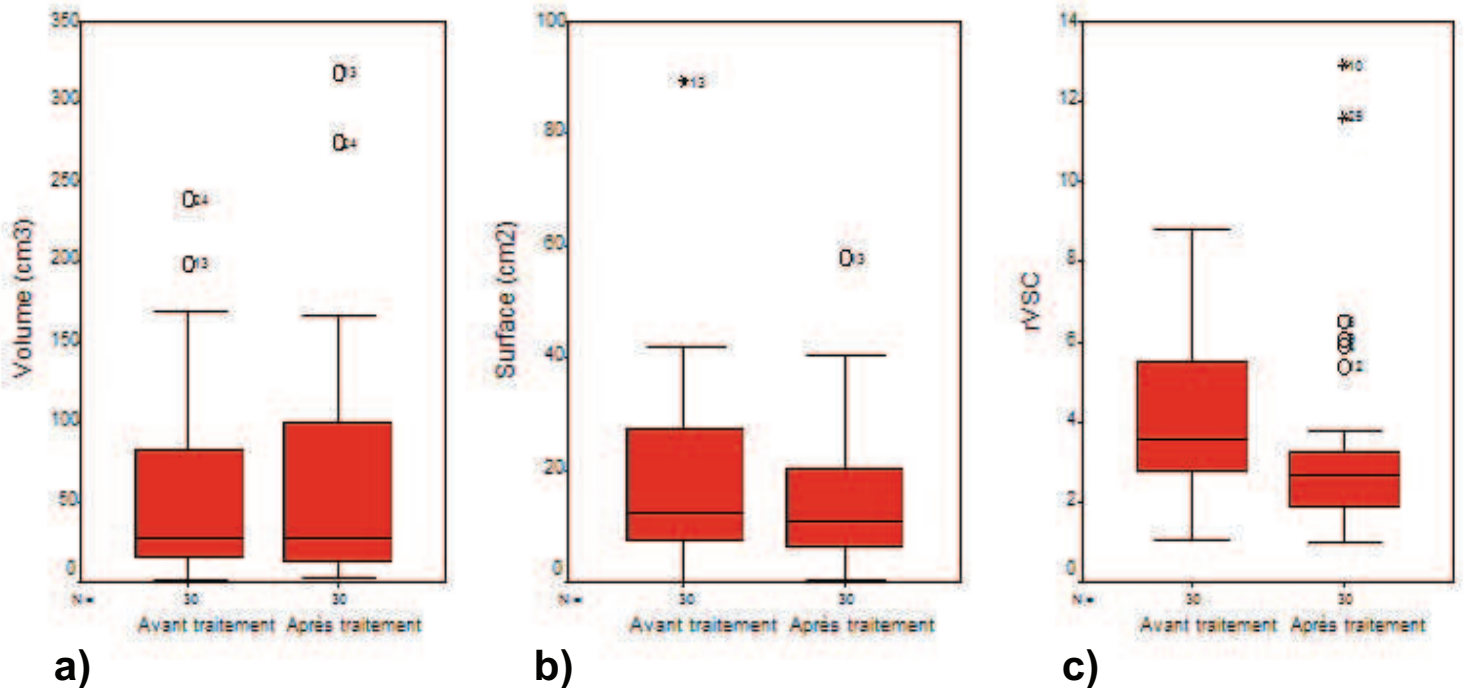
Le principe des tests consistait à analyser la variation de chacune des données (volume, surface et rVSC) pour un même individu selon le paramètre traitement (avant/après) et de dire si la différence constatée était significative ou non. Le test non paramétrique de Wilcoxon a permis de statuer sur l'hypothèse initiale qui consistait à dire que la moyenne des différences était nulle.

Enfin, la variation de l'intensité du rehaussement (variable qualitative) a également été prise en compte afin de calculer la proportion de diminution, d'augmentation ou de stabilité parmi les 30 patients.

III. Résultats

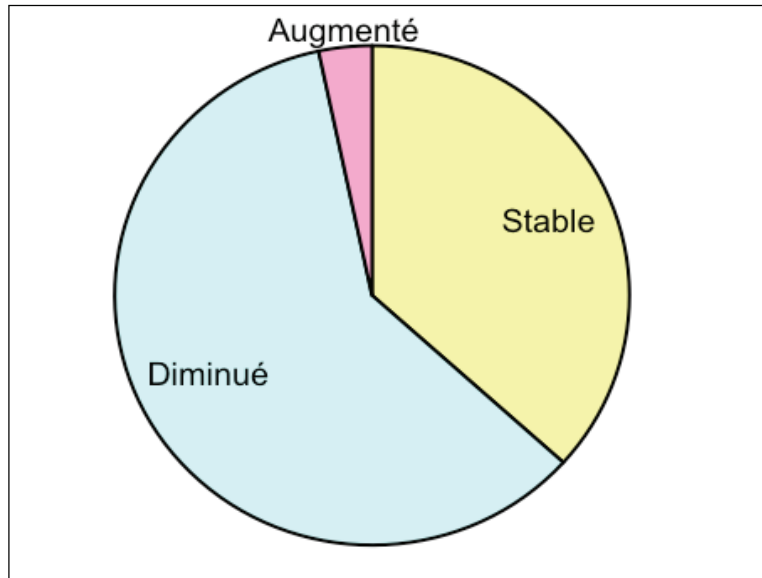
Alors que l'évolution des volumes tumoraux n'était pas significative ($p=0,329$), les tests statistiques ont montré une diminution significative de la surface de rehaussement ($p = 0,001$) et du rVSC ($p = 0,009$) après instauration du traitement (seuil de risque de 5%).

Graphes n°1 : Paramètres tumoraux en fonction du traitement. a) volume en cm^3 , b) surface en cm^2 et c) rVSC.



Enfin, concernant la variation du rehaussement parmi les 30 patients, on observait 60% de diminution, 36,7 % de stabilité et 3,3 % d'augmentation de celui-ci.

Grphe n°2 : Variation de l'intensité du rehaussement sur les séquences T1 injectées.



IV. Discussion

La diminution significative du rVSC observée dans notre étude reflète l'action principale du Bevacizumab sur la vascularisation tumorale. En effet le rVSC est corrélé à la prolifération microvasculaire (12), aussi sa diminution traduit une réponse tumorale favorable au Bevacizumab. Cette diminution du rVSC est objectivée dès la première cure d'Irinotecan/Bevacizumab, l'IRM de perfusion nous apparaît comme une technique de choix dans l'évaluation précoce de la réponse tumorale lors de l'utilisation de traitements anti-angiogéniques.

Cette technique rapide (1 minute) ne nécessite pas d'injection contrastée supplémentaire (les acquisitions pour la perfusion et pour les séquences T1 injectées étant successives, au décours d'une seule et même injection) et n'entraîne ainsi pas de surcoût. Elle nous paraît devoir impérativement figurer dans l'évaluation post-thérapeutique des patients.

Il nous faut cependant souligner que la mesure du rVSC est influencée par plusieurs facteurs : des facteurs individuels, des facteurs tumoraux, des phénomènes d'extravasation de produit de contraste et l'influence du post-traitement.

- Facteurs individuels : le rVSC est sujet à des variations inter et intra observateurs (20 à 30 %), d'autant plus importantes que la tumeur est hétérogène et angiogénique **(13)**. Sur les cartes paramétriques, l'échelle colorimétrique et les valeurs limites associées à celle-ci sont soumises à des variations inter et intra patients **(14, 15)**, cette échelle étant fonction de la qualité d'injection et des caractéristiques hémodynamiques du patient (débit cardiaque par exemple).

- Facteurs tumoraux : si la tumeur est proche d'une structure vasculaire, celle-ci peut simuler ou au contraire masquer une hyperperfusion tumorale **(15)**. Si la tumeur est proche du cortex (qui a un VSC 2,5 fois supérieur à celui de la substance blanche) alors l'effet de volume partiel peut prêter à confusion avec une augmentation du VSC péri-tumoral **(12, 16, 17)**. Les remaniements hémorragiques intra-tumoraux, du fait des effets T2 et T2* liés au sang, peuvent masquer les effets de l'injection de produit de contraste et aboutir à une sous-estimation des valeurs de la courbe de premier passage. Enfin l'hétérogénéité tumorale conditionne le choix de la ROI, les gliomes malins comportant très souvent conjointement des zones d'hyperperfusion (les « hot spots ») et des zones normalement perfusées voir hypoperfusées (en cas de nécrose tumorale par exemple). La ROI représentative de la tumeur doit donc concerner une zone tumorale hyperperfusée, de taille suffisante pour obtenir une bonne sensibilité (de l'ordre du cm²) tout en excluant les zones de parenchyme sain péri-tumorales et/ou les zones normo/hypo-perfusées intra-tumorales et/ou les structures vasculaires intracérébrales (plexus choroïdes, artères cérébrales) ; aussi entre deux examens successifs pour un même patient il nous apparaît difficile d'obtenir des ROI strictement identiques.

- Modifications de perméabilité vasculaire par lésions de la BHE : elles sont fréquemment présentes lorsqu'il existe une néovascularisation tumorale, pouvant se traduire par une extravasation rapide du produit de contraste du secteur vasculaire vers le secteur extra-vasculaire (dès le premier passage) et sont responsables de modifications simultanées du T1 et du T2* (ou T2). L'effet de fuite T1 correspond au raccourcissement du temps de relaxation T1 entraînant une remontée de la courbe de premier passage au-dessus de la ligne de base **(Fig. 1)** corrélée à une sous-estimation de la surface sous la courbe donc du VSC **(17-19)**. L'effet de fuite T2* est

un effet de recirculation du produit de contraste entraînant une remontée de la courbe au dessous de la ligne de base avec sur-estimation de la surface sous la courbe donc du VSC (19). Ces modifications coexistent simultanément à des degrés variables, avec un effet de sommation ; si l'effet de fuite T1 prédomine il en résulte une sous-estimation du VSC, si l'effet de fuite T2* prédomine il en résulte une sur-estimation du VSC. Il existe deux solutions pour corriger ces effets de fuites, l'administration d'une « précharge contrastée » avant l'acquisition dynamique de façon à ce que l'augmentation de T1 se traduise déjà sur la ligne de base au moment de l'acquisition dynamique (cependant en augmentant la dose de produit de contraste on augmente le risque d'un effet de fuite T2*), Il existe également des corrections par des logiciels lors du post-traitement.

- Méthodes de post-traitement : selon celle employée (fonction gamma dérivée utilisée par notre équipe) les valeurs du VSC seront différentes et la variation de VSC entre zone saine et zone tumorale sera plus ou moins marquée, modifiant alors la valeur du rVSC (19). Le post traitement des données de perfusion doit être réalisé avec soin soit par des opérateurs entraînés travaillant en équipe de façon concertée soit systématiquement par le même observateur, de façon à effectuer des mesures les plus reproductibles possibles. Les ROIs doivent être positionnées en excluant les structures vasculaires physiologiques, placées au niveau des zones les plus suspectes (hot spots) des tumeurs visualisées à partir de la cartographie du VSC.

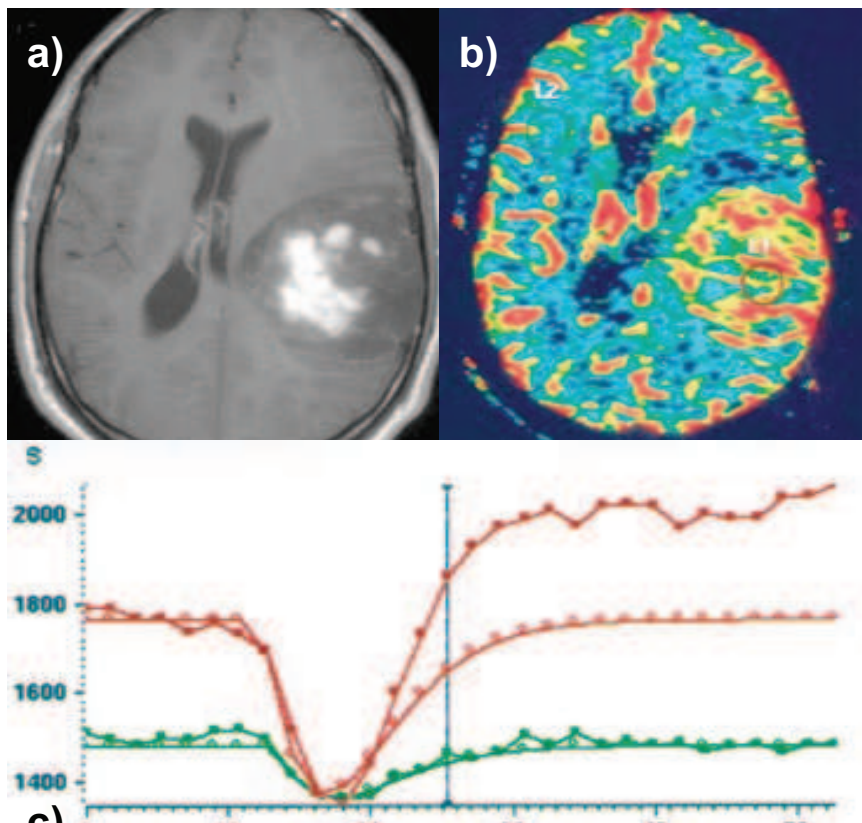


Figure 1 : Glioblastome.

Il n'y a pas de superposition entre la prise de contraste en T1 après injection de chélates de Gadolinium (a) et les valeurs de volume sanguin cérébral observées dans chaque pixel sur la carte paramétrique du VSC (b). La coupe T1 donne une information sur l'état de la BHE, la cartographie du VSC identifie les zones d'hypervascularisation. Il existe une angiogénèse tumorale mais aussi d'importantes lésions de la BHE appréciées par la remontée de la courbe de premier passage au-dessus de la ligne base (c).

La diminution de la surface de rehaussement tumoral sur les séquences injectées T1 traduit essentiellement une fermeture de la BHE lors de l'instauration du traitement. Le Bevacizumab a pour propriété de réparer les lésions de la BHE (fréquemment observées en pathologie tumorale) et par conséquent de diminuer la perméabilité de celle-ci. Cet effet survient précocement, dès la première cure et se traduit dans notre étude par une diminution de la surface de rehaussement mais aussi par une diminution de l'intensité de la prise de contraste tumorale observée dans 60 % des cas étudiés.

Pour autant, cette diminution précoce de la prise de contraste ne semble pas corrélée à une diminution du volume tumoral. Dans la plupart des cas étudiés, on a observé une diminution précoce de la surface de rehaussement et de l'intensité de rehaussement alors que l'infiltration tumorale appréciée dans notre étude sur les séquences T2/FLAIR n'a pas connu de diminution significative (**Fig. 2**). Les critères de Mac Donald, qui reposent sur la quantification de la prise de contraste, sont pris en défaut et ne sauraient suffire pour le suivi tumoral.

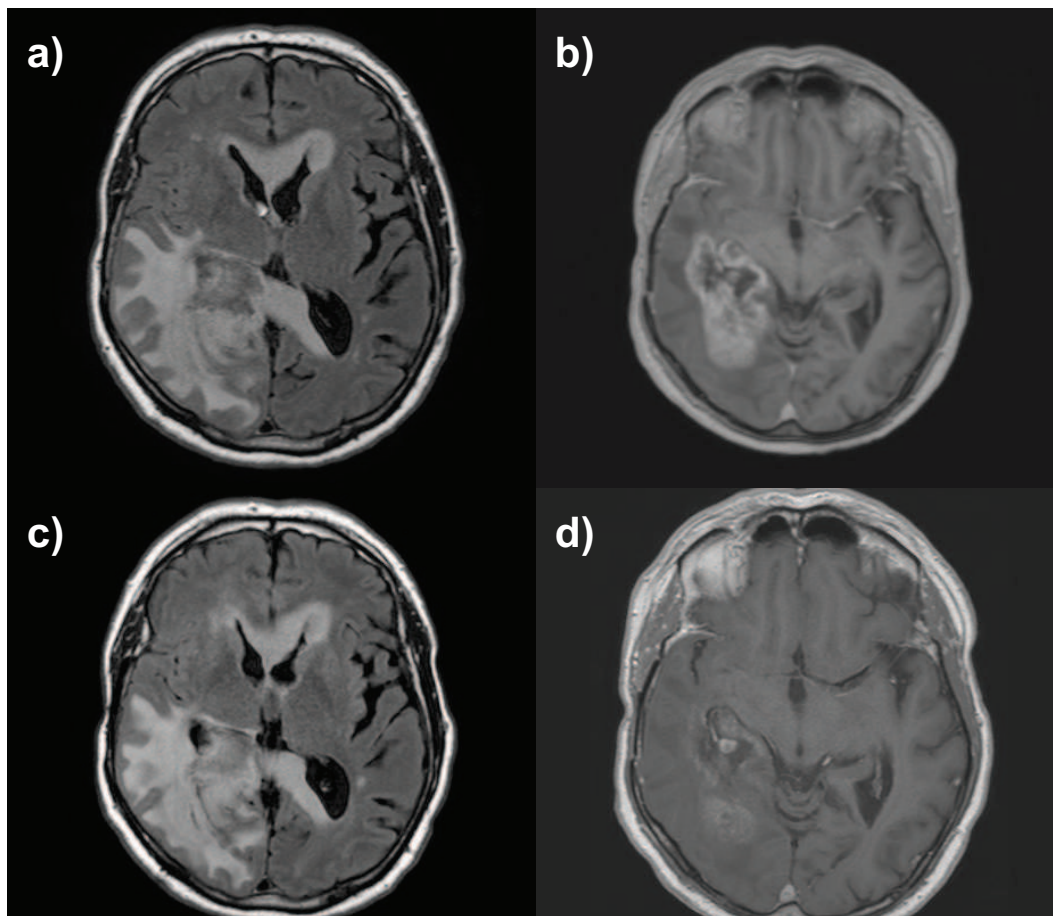


Figure 2 : Glioblastome. a) séquence FLAIR ; b) séquence T1-Gd avant instauration du traitement. Sur les séquences FLAIR de contrôle après la première cure c) l'infiltration tumorale est stable alors que sur la séquence T1-Gd d) il est observé une franche diminution tout à la fois de la surface et l'intensité du rehaussement.

De plus la diminution de la prise de contraste observée n'est pas systématiquement associée à une diminution du rVSC. Dans certains cas il existait une diminution du rehaussement tumoral sur les séquences T1 injectées alors qu'il persistait des signes de néo-angiogénèse sur la séquence de perfusion (**Fig. 3**).

Ces constatations corroborent l'hypothèse largement admise par la majorité des auteurs, que la diminution de la prise de contraste tumorale observée sur les séquences T1 injectées traduit avant tout la diminution de perméabilité de la BHE.

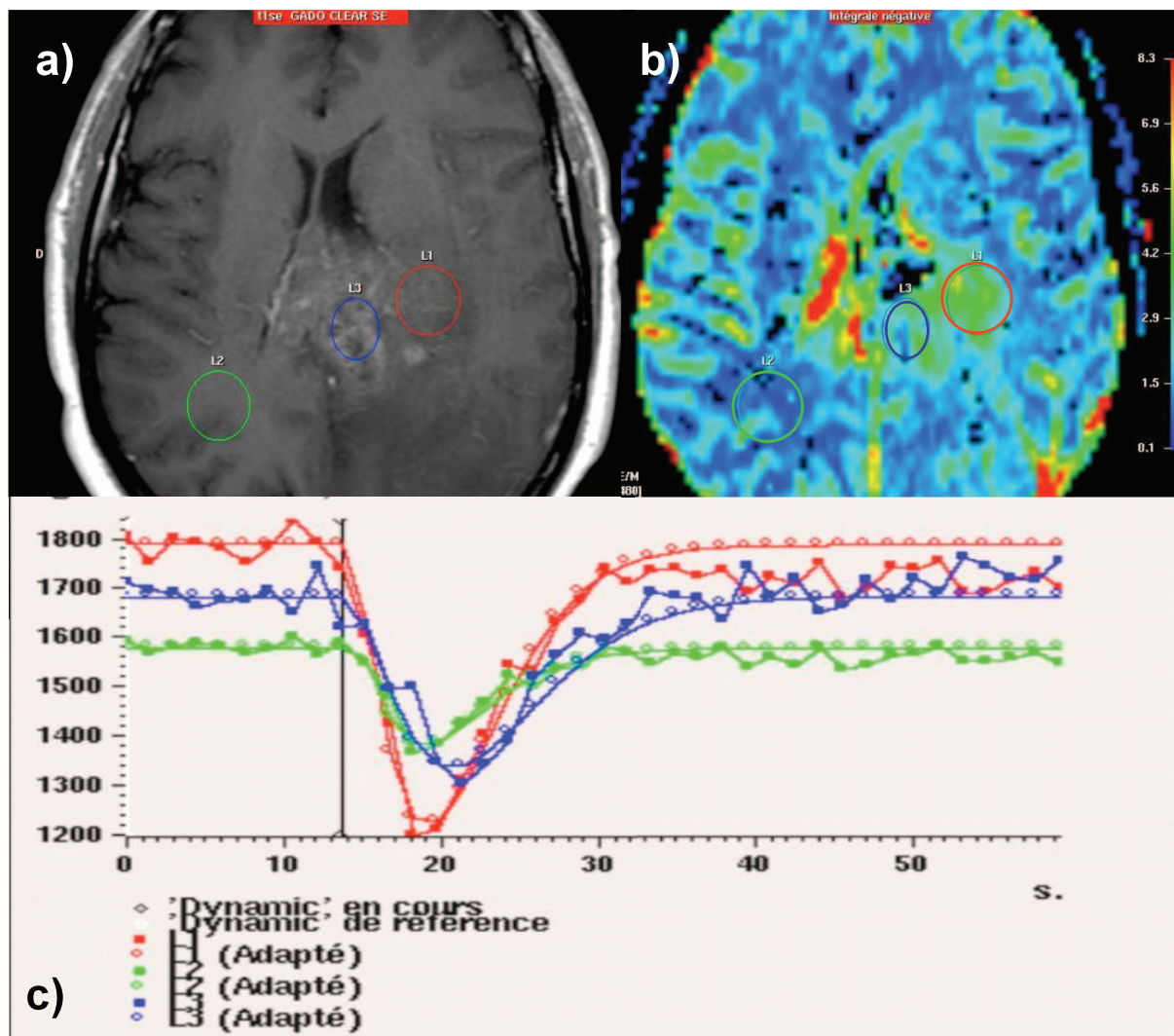


Figure 3a : IRM de perfusion d'un oligodendrogliome anaplasique (avant instauration d'un traitement anti-angiogénique). La lésion présente un rehaussement hétérogène sur la séquence T1-Gadolinium **a**). Sur la séquence de perfusion elle présente des signes francs de néoangiogénèse (rVSC = 3,4) visibles sur la carte paramétrique du VSC (ROI 1 et ROI 3) **b**) ainsi que sur les courbes de premier passage (courbes rouge et bleues) dont les aires sous celles-ci sont largement supérieures à l'aire sous la courbe de référence (courbe verte) obtenue sur la ROI 2 en zone saine **c**).

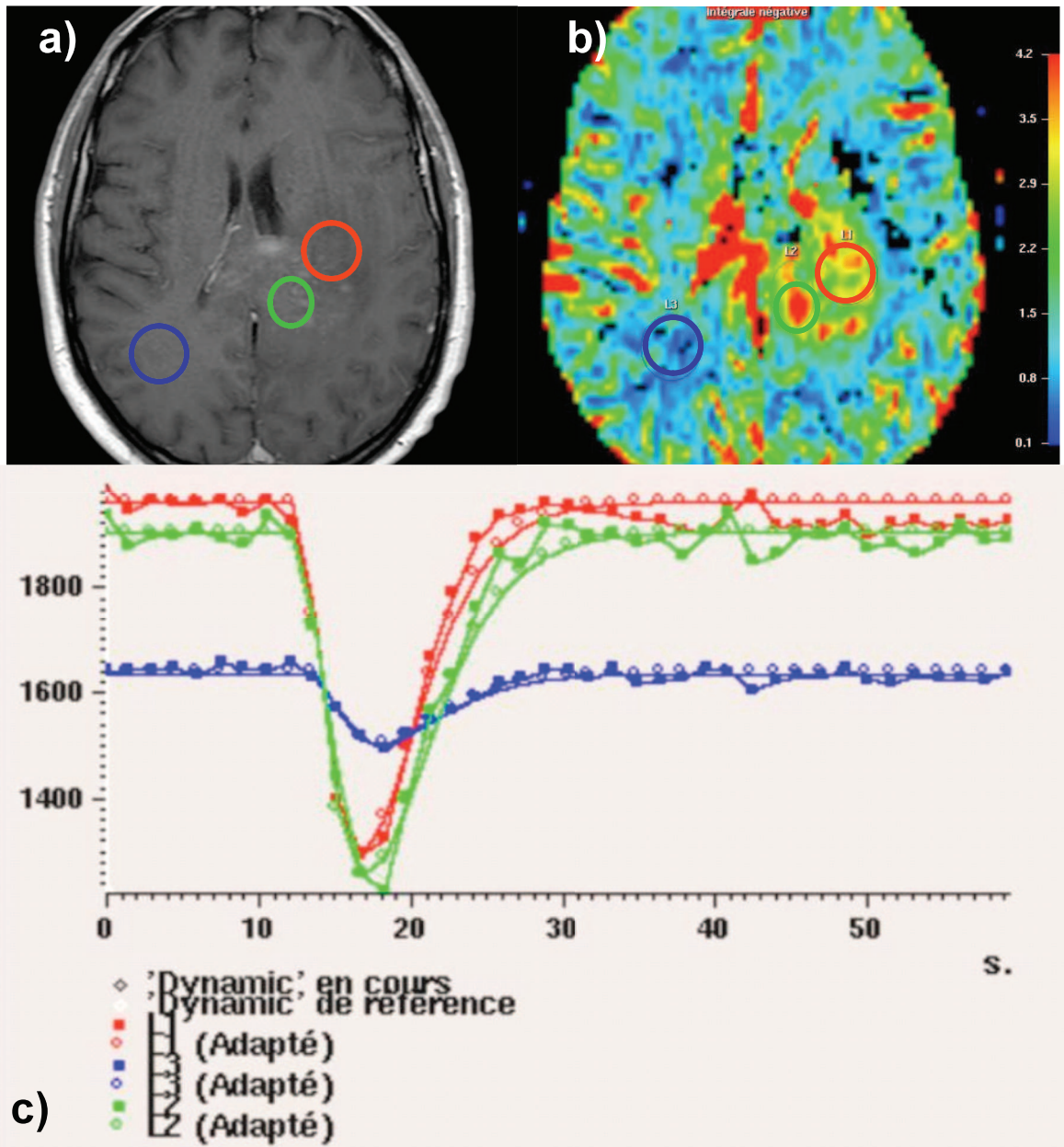


Figure 3b : Contrôle précoce en IRM de perfusion (10 jours après la première cure).

La lésion présente un rehaussement bien moins marqué sur la séquence T1-Gadolinium **a)**. En revanche sur la séquence de perfusion il persiste une néo-angiogénèse tumorale ($rVSC = 3,1$) visible sur la carte paramétrique du VSC (ROI 1 et ROI 2) **b)** et sur les courbes de premier passage (rouge et verte) **c)**. La baisse du rehaussement tumoral observé reflète ici la fermeture de la BHE, tandis que la néo-angiogénèse tumorale demeure stable.

L'absence de variation significative de l'infiltration tumorale sur les séquences T2/FLAIR peut s'expliquer de plusieurs façons.

D'une part, la mesure du volume tumoral semble difficilement reproductible (avec un retentissement probable sur nos résultats) car il n'est pas toujours aisé de différencier la composante infiltrante tumorale de la composante œdémateuse péri-tumorale et ce malgré l'utilisation de séquences FLAIR (qui permettent de s'affranchir partiellement de la composante œdémateuse). Cette mesure est donc opérateur dépendante.

D'autre part, les examens IRM de contrôle après instauration du traitement ont été réalisés dans un délai inférieur à 30 jours, ce délai nous semblant trop précoce pour apprécier la réponse tumorale en terme d'infiltration.

Par ailleurs, nous pouvons admettre l'hypothèse d'un contingent de cellules tumorales infiltrantes résistantes aux traitements anti-angiogéniques.

Les principaux mécanismes de résistance tumorale aux traitements anti-angiogéniques identifiés à ce jour sont : l'angiogénèse « VEGF indépendante », la destruction du stroma péri-tumoral, l'hypoxie tumorale et la co-option vasculaire. La neutralisation du VEGF augmenterait l'expression tumorale de plusieurs facteurs pro-angiogéniques (FGF : Fibroblast Growth Factor, interleukines, SPARC : Secreted Protein Acidic Cysteine Rich et angiogenine par exemple) et de facteurs pro-invasifs (metalloprotéases par exemple) conduisant respectivement à la réapparition d'une angiogénèse « VEGF indépendante » et à une destruction du stroma péri-tumoral facilitant l'infiltration tumorale au sein de la substance blanche **(20-22)**. De plus, l'hypoxie tumorale induite par l'action anti-angiogénique du Bevacizumab stimulerait la surexpression de facteurs pro-angiogéniques par le biais du HIF : Hypoxia Inductible Factor **(20,23)**. Enfin plusieurs études ont montré la présence de cellules souches tumorales, multipotentes, infiltrant les fibres de substance blanche par le biais d'une co-option vasculaire (utilisant la vascularisation existante du parenchyme sain, sans formation de néo-vaisseaux), conduisant à une croissance indépendante de l'angiogénèse **(24-27)**.

Conclusion

Le suivi en IRM d'un patient traité par l'association Irinotecan/Bevacizumab doit comporter de multiples séquences destinées à explorer la réponse thérapeutique sous différentes formes.

L'IRM de perfusion est un outil précieux, bien qu'opérateur dépendant, pour l'évaluation radiologique de la réponse tumorale précoce aux traitements anti-angiogéniques, dans la mesure où elle apprécie la microvascularisation tumorale ; principale cible de ces traitements. Cette technique, en complément des séquences T1 injectées classiquement utilisées, s'intègre parfaitement dans la perspective d'un « marquage radiologique » des gliomes, pouvant compléter les données histologiques et moléculaires en vue d'une stratification plus précise des patients afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

Les mesures de la prise de contraste ne peuvent être suffisantes mais elles demeurent nécessaires, étant souvent faciles à quantifier et à reproduire lors d'explorations itératives.

Enfin il faut souligner l'importance des séquences T2/FLAIR qui permettent d'apprécier la composante infiltrante tumorale, impliquée dans la résistance aux traitements anti-angiogéniques et ouvrant le challenge de nouvelles combinaisons thérapeutiques ciblant simultanément l'angiogénèse et l'invasion gliomateuse.

Bibliographie

1. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY, et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(6-7):588-94.
2. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002;4(4):278-99.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
4. Tate MC, Aghi MK. Biology of angiogenesis and invasion in glioma. *Neurotherapeutics* 2009;6(3):447-57.
5. Batchelor TT, Gilbert MR, Supko JG, Carson KA, Nabors LB, Grossman SA, et al. Phase 2 study of weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma: final report of NABTT 97-11. *Neuro Oncol* 2004;6(1):21-7.
6. Prados MD, Lamborn K, Yung WK, Jaeckle K, Robins HI, Mehta M, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2006;8(2):189-93.
7. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Elicka S, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009;91(3):329-36.
8. stark-vance. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol* 2005;7(369).
9. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253-9.
10. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4722-9.
11. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1277-80.
12. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211(3):791-8.
13. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Kasow DL, et al. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002;224(3):797-803.
14. Gerstner ER, Sorensen AG, Jain RK, Batchelor TT. Advances in neuroimaging techniques for the evaluation of tumor growth, vascular permeability, and angiogenesis in gliomas. *Curr Opin Neurol* 2008;21(6):728-35.
15. Metellus P, Dutertre G, Mekkaoui C, Nanni I, Fuentes S, Ait-Ameur A, et al. [Value of relative cerebral blood volume measurement using perfusion MRI in glioma management]. *Neurochirurgie* 2008;54(4):503-11.
16. Le Bas JF, Kremer S, Grand S, Remy C, Le Duc G, Tropres I, et al. [NMR perfusion imaging: applications to the study of brain tumor angiogenesis]. *Bull Acad Natl Med* 2000;184(3):557-67.
17. Le Bas JF, Grand S, Kremer S, Tropres I, Jiang Z, Krainik A, et al. [Perfusion MR imaging for initial diagnosis and follow-up of brain tumors]. *Neurochirurgie* 2005;51(3-4 Pt 2):287-98.
18. Le Bas JF. [Is perfusion imaging useful for the characterization of brain tumors?]. *J Neuroradiol* 2007;34(5):287-9.
19. Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology* 2008;249(2):601-13.

20. Lucio-Eterovic AK, Piao Y, de Groot JF. Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res* 2009;15(14):4589-99.
21. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol* 2008;7(12):1152-60.
22. Norden AD, Young GS, Setayesh K, Muzikansky A, Klufas R, Ross GL, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology* 2008;70(10):779-87.
23. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 1996;16(9):4604-13.
24. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res* 2004;64(19):7011-21.
25. Kunkel P, Ulbricht U, Bohlen P, Brockmann MA, Fillbrandt R, Stavrou D, et al. Inhibition of glioma angiogenesis and growth in vivo by systemic treatment with a monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor receptor-2. *Cancer Res* 2001;61(18):6624-8.
26. Lamszus K, Kunkel P, Westphal M. Invasion as limitation to anti-angiogenic glioma therapy. *Acta Neurochir Suppl* 2003;88:169-77.
27. Leenders WP, Kusters B, de Waal RM. Vessel co-option: how tumors obtain blood supply in the absence of sprouting angiogenesis. *Endothelium* 2002;9(2):83-7.

CONCLUSION

L'IRM est l'examen de référence pour le diagnostic, le guidage pré chirurgical, le suivi pré et post thérapeutique des gliomes cérébraux.

Elle permet d'évaluer précocement la réponse au traitement, souvent avant l'amélioration clinique. Jusqu'à présent la réponse thérapeutique pour les gliomes de haut grade était évaluée à partir de l'évolution de seuls critères morphologiques, c'est-à-dire en mesurant la taille de la prise de contraste selon les critères de Mac Donald. Le développement des traitements anti-angiogéniques tels que le Bevacizumab rend nécessaire la définition de nouveaux critères radiologiques de réponse pour les gliomes de haut grade en intégrant notamment les modifications de la néovascularisation. De plus ces thérapeutiques modifient la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, influençant ainsi l'intensité et le volume de la prise de contraste.

Les multiples pondérations possibles en IRM permettent à la fois d'acquérir des données volumétriques à partir tout à la fois de séquences T1 injectées et de séquences T2/FLAIR et des données « fonctionnelles ». L'IRM de perfusion est un outil précieux, bien qu'opérateur dépendant, pour l'évaluation radiologique de la réponse tumorale précoce aux traitements anti-angiogéniques, car elle apprécie directement la principale cible de ces traitements : la microvascularisation tumorale. D'autres techniques notamment métaboliques (comme la spectroscopie ^1H) ou encore isotopiques (comme la tomographie par émission mono photonique : TEMP et la tomographie par émission de positons : TEP) sont également utilisées dans l'évaluation de la réponse tumorale.

L'IRM, outil « multimodalité », s'intègre parfaitement dans la perspective d'un « marquage radiologique » des gliomes, pouvant compléter les données histologiques et moléculaires en vue d'une stratification plus précise des patients afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

Thèse soutenue par Béatrice Lecourtois

Titre : Evaluation radiologique précoce de la réponse aux traitements anti-angiogéniques des gliomes malins. Intérêt de l'IRM de perfusion.

Les gliomes sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central survenant chez l'adulte. Les formes malignes ont un pronostic redoutable, la progression ou la rechute restant malheureusement la règle à ce jour ; de nouveaux traitements sont à l'étude. Parmi ceux-ci les traitements ciblant la néo-angiogénèse tumorale (élément clef dans la progression des gliomes) occupent une place de choix, notamment l'association Irinotecan/Bevacizumab dont les résultats sont très encourageants.

La neuro-imagerie avec le développement de nouvelles techniques permet d'améliorer la prise en charge des gliomes malins. Parmi celles-ci, l'IRM de perfusion semble particulièrement intéressante pour évaluer la réponse aux traitements anti-angiogéniques. Notre étude repose sur l'évaluation radiologique de la réponse précoce au traitement Irinotecan/Bevacuzimab, en comparant trois techniques IRM : les séquences pondérées en T2 et/ou FLAIR, les séquences pondérées en T1 avec injection de Gadolinium et les séquences dynamiques d'IRM de perfusion.

Objectifs de cette étude :

L'objectif principal de ce travail est d'apprécier la place de l'IRM de perfusion pour l'évaluation de cette association thérapeutique, à la recherche notamment d'une diminution précoce de l'angiogénèse tumorale.

Les objectifs secondaires sont de rechercher s'il existe :

a) une diminution précoce du rehaussement tumoral sur les séquences T1 Gadolinium et d'expliquer celle-ci. S'agit il d'une diminution de la taille tumorale, traduisant une efficacité thérapeutique ou simplement de la « fermeture » de la barrière hémato-encéphalique secondaire au traitement anti-angiogénique ?

b) une stabilité de l'infiltration tumorale sur les séquences pondérées en T2 et/ou FLAIR, reflétant la présence d'un contingent de cellules, ne répondant pas à ce type de traitement et pouvant être impliqué dans l'échappement thérapeutique observé à plus long terme avec ces traitements.

Matériels et Méthodes : Notre étude incluait 30 patients: 9 femmes et 21 hommes, dont l'âge moyen était de 51 ans (23 – 80). Ces patients étaient atteints de gliomes de haut grade, histologiquement prouvés, en progression ou en rechute après traitement initial par radiochimiothérapie: 15 grades III et 15 grades IV, selon la classification de l'OMS.


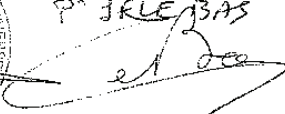
Le traitement consistait en l'association Irinotecan/Bevacizumab, administré par voie intraveineuse toutes les deux semaines. Chaque patient a bénéficié d'un examen IRM avant l'instauration du traitement (délai maximum de 30 jours) et d'un examen IRM de contrôle précoce après la première cure (délai maximum de 30 jours). Les paramètres mesurés étaient les suivants: a) volume de l'infiltration tumorale sur les séquences T2 et/ou FLAIR, apprécié par le volume de la « sphère - enveloppe » (produit des trois diamètres, affecté du coefficient $k = \pi/6$) exprimé en cm^3 ; b) produit des deux plus grands diamètres de la zone de rehaussement sur les séquences T1 injectées, exprimé en cm^2 ; c) intensité de la prise de contraste sur ces mêmes séquences appréciée de façon qualitative; d) rapport rVScT/rVScs (rVScT: volume sanguin cérébral régional tumoral ; rVScs: volume sanguin cérébral régional en zone saine dans la substance blanche controlatérale) sur les séquences de perfusion, en utilisant des ROI sphériques de taille identique, de l'ordre du cm^2 .

Résultats : Concernant le volume tumoral, il n'existait pas de différence significative avant et après traitement ($p=0,329$). Concernant la surface de rehaussement et le rapport rVSc, il existait une diminution significative précoce de ces deux paramètres après la première cure ($p=0,01$ et $p=0,09$). Enfin, le rehaussement était diminué dans 60% des cas, stable dans 36,7 % des cas et augmenté dans 3,3 % des cas.

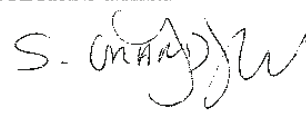
Conclusion : L'IRM, incluant des séquences de perfusion en complément des séquences T2/FLAIR et T1 injectées classiquement utilisées, est un outil performant pour l'évaluation radiologique de la réponse tumorale précoce aux traitements anti-angiogéniques. Elle s'intègre parfaitement dans la perspective d'un « marquage radiologique » des gliomes, pouvant compléter les données histologiques et moléculaires en vue d'une stratification plus précise des patients afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique.

Vu et permis d'imprimer.

A Grenoble, le : 12/05/2010

LE DOYEN

LE PRESIDENT DU JURY
P. J. L. 375


LE DIRECTEUR DE THESE



BIBLIOGRAPHIE

1. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY, et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(6-7):588-94.
2. Chinot O. [New place of the chemotherapy in gliomas]. *Bull Cancer* 2005;92(4):343-54.
3. Psimaras D, Delattre JY. [Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas]. *Cancer Radiother* 2008;12(6-7):695-700.
4. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002;4(4):278-99.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
6. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Edition ed: International Agency for Research on Cancer; 2007.
7. Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. [Gliomas: WHO and Sainte-Anne Hospital classifications]. *Ann Pathol* 2000;20(5):413-28.
8. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg* 1996;85(6):1091-4.
9. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, et al. [Histological and molecular classification of gliomas]. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164(6-7):505-15.
10. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004;64(19):6892-9.
11. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008;321(5897):1807-12.
12. 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;66(20):9852-61.
13. Jeuken JW, von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J Neurooncol* 2004;70(2):161-81.
14. Mueller W, Hartmann C, Hoffmann A, Lanksch W, Kiwit J, Tonn J, et al. Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *Am J Pathol* 2002;161(1):313-9.
15. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(19):1473-9.
16. Kanner AA, Staugaitis SM, Castilla EA, Chernova O, Prayson RA, Vogelbaum MA, et al. The impact of genotype on outcome in oligodendroglioma: validation of the loss of chromosome arm 1p as an important factor in clinical decision making. *J Neurosurg* 2006;104(4):542-50.
17. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006;444(7120):756-60.
18. Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Hao Y, Li Z, Hjelmeland AB, et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2006;66(16):7843-8.

19. Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 2006;5:67.
20. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 1995;345(8956):1008-12.
21. Hegi ME, Liu L, Herman JG, Stupp R, Wick W, Weller M, et al. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4189-99.
22. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, 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* 2006;24(18):2707-14.
23. Zagzag D, Amirnovin R, Greco MA, Yee H, Holash J, Wiegand SJ, et al. Vascular apoptosis and involution in gliomas precede neovascularization: a novel concept for glioma growth and angiogenesis. *Lab Invest* 2000;80(6):837-49.
24. Wong ML, Prawira A, Kaye AH, Hovens CM. Tumour angiogenesis: its mechanism and therapeutic implications in malignant gliomas. *J Clin Neurosci* 2009;16(9):1119-30.
25. Batchelor TT, Gilbert MR, Supko JG, Carson KA, Nabors LB, Grossman SA, et al. Phase 2 study of weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma: final report of NABTT 97-11. *Neuro Oncol* 2004;6(1):21-7.
26. Prados MD, Lamborn K, Yung WK, Jaeckle K, Robins HI, Mehta M, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2006;8(2):189-93.
27. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol* 2009;91(3):329-36.
28. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253-9.
29. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4722-9.
30. stark-vance. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol* 2005;7(369).
31. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2572-8.
32. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Jr., Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1277-80.
33. Le Bas JF, Grand S, Kremer S, Tropres I, Jiang Z, Krainik A, et al. [Perfusion MR imaging for initial diagnosis and follow-up of brain tumors]. *Neurochirurgie* 2005;51(3-4 Pt 2):287-98.
34. Grand S, Lefournier V, Krainik A, Bessou P, Tropres I, Chabardes S, et al. [MR and CT perfusion imaging of the brain: principles and clinical applications]. *J Radiol* 2007;88(3 Pt 2):444-71.
35. Sorensen. Cerebral MR perfusion imaging. Principles and current applications. New York Thieme 2000.
36. Law M, Yang S, Babb JS, Knopp EA, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(5):746-55.

37. Aronen HJ, Perkio J. Dynamic susceptibility contrast MRI of gliomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12(4):501-23.
38. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211(3):791-8.
39. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Kasow DL, et al. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002;224(3):797-803.
40. Gerstner ER, Sorensen AG, Jain RK, Batchelor TT. Advances in neuroimaging techniques for the evaluation of tumor growth, vascular permeability, and angiogenesis in gliomas. *Curr Opin Neurol* 2008;21(6):728-35.
41. Metellus P, Dutertre G, Mekkaoui C, Nanni I, Fuentes S, Ait-Ameur A, et al. [Value of relative cerebral blood volume measurement using perfusion MRI in glioma management]. *Neurochirurgie* 2008;54(4):503-11.
42. Le Bas JF, Kremer S, Grand S, Remy C, Le Duc G, Tropres I, et al. [NMR perfusion imaging: applications to the study of brain tumor angiogenesis]. *Bull Acad Natl Med* 2000;184(3):557-67.
43. Le Bas JF. [Is perfusion imaging useful for the characterization of brain tumors?]. *J Neuroradiol* 2007;34(5):287-9.
44. Paulson ES, Schmainda KM. Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology* 2008;249(2):601-13.
45. Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL, Rosen BR. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med* 1994;31(6):601-10.
46. Tropres I, Grimault S, Vaeth A, Grillon E, Julien C, Payen JF, et al. Vessel size imaging. *Magn Reson Med* 2001;45(3):397-408.
47. Le Bas JF, Grand S, Krainik A, Lefournier V, Tropres I, Remy C. [Perfusion MR imaging in brain tumors]. *J Radiol* 2006;87(6 Pt 2):807-21.
48. Ducray F, Dutertre G, Ricard D, Gontier E, Idbaih A, Massard C. [Advances in adults' gliomas biology, imaging and treatment]. *Bull Cancer*;97(1):17-36.
49. Golay X, Hendrikse J, Lim TC. Perfusion imaging using arterial spin labeling. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15(1):10-27.
50. Huwart L, Michoux N, Van Beers BE. [Magnetic resonance imaging of angiogenesis in tumors]. *J Radiol* 2007;88(3 Pt 1):331-8.
51. Bracard S, Taillandier L, Antoine V, Kremer S, Taillandier C, Schmitt E. [Cerebral gliomas: imaging diagnosis and follow-up]. *J Radiol* 2006;87(6 Pt 2):779-91.
52. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GRt, et al. Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(2):214-21.



Qui diu memorem laudes, repetamque fideles
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democrati auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Certius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,
 je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.