



HAL
open science

Intérêt diagnostique et thérapeutique des analogues peptidiques radiomarqués de la somatostatine dans les méningiomes progressifs réfractaires : revue de la littérature et série de cas

Betty Salgues

► To cite this version:

Betty Salgues. Intérêt diagnostique et thérapeutique des analogues peptidiques radiomarqués de la somatostatine dans les méningiomes progressifs réfractaires : revue de la littérature et série de cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02968021

HAL Id: dumas-02968021

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02968021>

Submitted on 15 Oct 2020

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.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Intérêt diagnostique et thérapeutique des analogues peptidiques radiomarqués
de la somatostatine dans les méningiomes progressifs réfractaires :
revue de la littérature et série de cas**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Juin 2020

Par Madame Betty SALGUES

Née le 4 octobre 1991 à Narbonne (11)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur TAIEB David

Président

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Directeur

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GRAILLON Thomas

Assesseur

Madame le Docteur PADOVANI Laetitia

Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Intérêt diagnostique et thérapeutique des analogues peptidiques radiomarqués
de la somatostatine dans les méningiomes progressifs réfractaires :
revue de la littérature et série de cas**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Juin 2020

Par Madame Betty SALGUES

Née le 4 octobre 1991 à Narbonne (11)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE NUCLÉAIRE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur TAIEB David

Président

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Directeur

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GRAILLON Thomas

Assesseur

Madame le Docteur PADOVANI Laetitia

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Asseseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

Texte
Texte

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMONT Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

EMERITAT

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BEROUD Christophe	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLAISE Didier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONELLO Laurent	FLECHER Xavier	MACE Loïc
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOUFI Mourad	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BOYER Laurent	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BREGEON Fabienne	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRETELLE Florence	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BROUQUI Philippe	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUDER Nicolas	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUE Thierry	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BRUNET Philippe	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
BURTEY Stéphane	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASANOVA Dominique	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CASTINETTI Frédéric	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAGNAUD Christophe	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMBOST Hervé	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHAMPSAUR Pierre	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHANEZ Pascal	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHARREL Rémi	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
CHINOT Olivier		OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TRIGLIA Jean-Michel
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TROPIANO Patrick
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TSIMARATOS Michel
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	TURRINI Olivier
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Pascal	VALERO René
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROUDIER Jean	VAROQUAUX Arthur Damien
PELLETIER Jean	SALAS Sébastien	VELLY Lionel
PERRIN Jeanne	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VEY Norbert
PETIT Philippe	SARLES/PHILIP Nicole	VIDAL Vincent
PHAM Thao	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PIQUET Philippe	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIRRO Nicolas	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
POINSO François	SEITZ Jean-François	VIEHWEGER Heide Elke
RACCAH Denis	SIELEZNEFF Igor	VIVIER Eric
RANQUE Stéphane	SIMON Nicolas	XERRI Luc
RAOULT Didier	STEIN Andréas	
REGIS Jean	TAIEB David	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THIRION Xavier	
REYNAUD Rachel	THOMAS Pascal	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THUNY Franck	
ROCHE Pierre-Hugues	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOLETTI Jean- Marc	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	FOUILLOUX Virginie	PESENTI Sébastien
BELIARD Sophie	FRANKEL Diane	RADULESCO Thomas
BENYAMINE Audrey	FROMNOT Julien	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GASTALDI Marguerite	ROBERT Philippe
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUBOURG Grégory	NGUYEN PHONG Karine	
DUCONSEIL Pauline		
DUFOUR Jean-Charles		

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)
DRH Campus Timone

MAJ 01.09.2019

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Teodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 DELPERO Jean-Robert (PU-PH) *Surnombre*
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH) *retraite au 25/11/2019*
 BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) *Surnombre*
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) *Surnombre*
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANDEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH) Disponibilité

MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

FABRE Alexandre (MCU-PH)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

UROLOGIE 5204

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Samir (MCU-PH)

MAJ 01.09.2019

REMERCIEMENTS

À mon directeur de thèse

Monsieur le Professeur Eric GUEDJ

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de service du service de Médecine Nucléaire, AP-HM

Je tiens à te remercier pour ta confiance, ta bienveillance et ta réactivité. Tu as su me guider tout en me laissant l'autonomie nécessaire dans ce travail de thèse, tant sur le plan théorique que pratique. Je serai toujours reconnaissante de ce que tu m'as permis d'accomplir. En souhaitant que, malgré la distance, nous pourrions continuer à travailler ensemble.

À mon président du jury

Monsieur le Professeur David TAÏEB

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital de la Timone, AP-HM

Merci pour ton énergie, ton humanité, tes connaissances et pour toutes les réponses que tu as pu m'apporter dans les moments de doutes. J'ai beaucoup aimé ton approche innovante des choses et ta positivité en toutes circonstances. En espérant également que nous pourrions continuer à collaborer.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Olivier CHINOT

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Chef de service du Service de Neuro-Oncologie, Hôpital de la Timone, AP-HM

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité concernant la gestion clinique de nos patients traités par radiothérapie métabolique et pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Monsieur le Docteur Thomas GRAILLON

Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Neurochirurgie, Hôpital de la Timone, AP-HM

Je tiens à te remercier pour avoir répondu à mes sollicitations concernant des travaux universitaires directement liés à ce travail et pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Madame le Docteur Laetitia PADOVANI

Praticien Hospitalier

Service de radiothérapie, AP-HM

Je tiens sincèrement à te remercier pour ta gentillesse et ton implication. Tu m'as confirmé que, quand nous dessinions, nous pouvions déborder et que même parfois, c'était mieux comme cela. Merci mille fois pour ce que tu m'as appris tant sur le plan personnel que professionnel et pour avoir accepté de juger ce travail de thèse.

À toute l'équipe de l'AP-HM

Au Professeur Olivier MUNDLER, pour avoir continué à m'apprendre mon métier à chaque vacation commune et comme vous l'avez si bien dit « je ne suis pas tout à fait périmé ».

Au Docteur Serge CAMMILLERI, avec qui nous partageons la passion commune de l'Occitanie, merci de m'avoir « supporté » dans tous les sens du terme, durant ces dernières années.

Aux Docteurs Isabelle IMBERT-JOSCHT, Cécile COLAVOLPE, Laetitia TESSONNIER, et Pauline ASSEVA pour avoir participé à ma formation.

Au Docteur Sophie GABRIEL, pour être toujours de bonne humeur et en quête de savoir.

Au Docteur Sandra GONZALEZ, pour nos conversations enflammées à en perdre le fil de nos examens et pour avoir essayé de me convaincre de rester à Marseille jusqu'au bout du bout.

Au Docteur Sarkis DELCOURT, pour ta gentillesse et ton accueil dès le premier jour.

À l'ensemble des manipulatrices de la Timone qui ont également été bienveillantes à mon égard, à Guylaine, Aurélie, Gaëlle, Isabelle, Lynda, Stéphanie(s), Sylvie(s), Marie-Eve, Christelle, Cathie, Sylvia...

À l'ensemble de l'équipe de manipulateurs de l'hôpital Nord qui, malgré mes passages plus furtifs, ont été d'une gentillesse sans faille.

À Adrien et Bardia pour avoir accepté de me suivre dans mes idées farfelues de dosimétrie interne.

Aux infirmières de l'hospitalisation, merci à Gisèle, Patricia, Fouzia et Isabelle pour apporter une bonne humeur communicative dans ce service.

Aux secrétaires.

À l'équipe de Toulon Saint Musse

Je remercie les docteurs Laurent TESSONNIER, Pierre CAMBEFORT, Gauthier VALENTIN pour m'avoir guidé dans les premiers pas de ma spécialité.

Je remercie tout particulièrement le docteur Patricia CARRIER pour m'avoir montré dès mes premières minutes d'internat ce qu'était une cheffe de service à poigne.

À l'équipe de l'IPC, ancienne et actuelle

Je remercie les docteurs Sophie BERTRAND, Nathalie CHARRIER, Daniel OUK, Thibaut REICHERT et Isabelle BRENOT-ROSSI d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Un remerciement également au Professeur Aurélie KAS pour l'opportunité et la confiance que vous m'accordez d'intégrer votre équipe de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

À mes amis

Je tiens à remercier toute ma Bandass' du village qui m'a toujours soutenue dans tous mes projets, aussi bien festifs que professionnels.

À mes amies de l'externat de Montpellier qui sont toujours présentes à mes côtés. Un spécial remerciement aux Margaux, à nos afterworks hebdomadaires au café de la banque et à nos pique-niques à la plage qui me manqueront tant.

À mes co-internes (Magalie, Dorothée, Maxime, Blandine, Quentin...) pour ces moments passés à l'hôpital et en dehors.

À mes co-interne de Saclay, à tous ces bons moments parisiens que nous avons pu passer ensemble.

À mes amis haut en couleurs, génialissimes : Justine, Théo et Clément merci d'être entrés dans ma vie, de nos conversations jusqu'au petit matin et d'avoir pleinement participé à qui je suis aujourd'hui.

À ma famille

À mes parents, qui ont été présents au fil de toutes ces années. Merci de continuer à me soutenir dans tous mes projets et tous mes déménagements...

À mon frère, ma sœur, Marie, mes cousins, mes oncles, mes tantes et mes grands-parents pour la gentillesse, la bienveillance qu'ils ont à mon égard.

À Papy Louis, toujours en pleine forme du haut de ses 98 ans et à Mamy Gaby qui, à 2 années près, aurait été si fière de sa petite fille devenue docteur.

Et enfin à Eva, pour ta patience, ta gentillesse, ton entêtement, ton optimisme sans faille et pour tout l'amour que tu me donnes, merci.

Joue le jeu. Menace le travail encore plus. Ne sois pas le personnage principal. Cherche la confrontation. Mais n'aie pas d'intention. Évite les arrière-pensées. Ne tais rien. Sois doux et fort. Sois malin, intervins et méprise la victoire. N'observe pas, n'examine pas, mais reste prêt pour les signes, vigilant. Sois ébranlable. Montre tes yeux, entraîne les autres dans ce qui est profond, prends soin de l'espace et considère chacun dans son image. Ne décide qu'enthousiasmé. Échoue avec tranquillité. Surtout aie du temps et fait des détours. Laisse-toi distraire. Mets-toi pour ainsi dire en congé. Ne néglige la voix d'aucun arbre, d'aucune eau. Entre où tu as envie et accorde-toi le soleil. Oublie ta famille, donne des forces aux inconnus, penche-toi sur les détails, pars où il n'y a personne, fous-toi du drame du destin, dédaigne le malheur, apaise le conflit de ton rire. Mets-toi dans tes couleurs, sois dans ton droit, et que le bruit des feuilles devienne doux. Passe par les villages, je te suis.

Peter Handke, extrait de « Par les villages »

TABLE DES MATIÈRES

INDEX DES TABLEAUX	4
INDEX DES FIGURES	5
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	6
RÉSUMÉ.....	8
I. MÉNINGIOME ET MÉDECINE NUCLÉAIRE	9
A. <i>Méningiome</i>	9
1. Épidémiologie.....	9
2. Physiopathologie.....	9
3. Forme	9
4. Topographie	9
5. Clinique	10
6. Imagerie médicale.....	11
a) Scanner cérébral	11
b) I.R.M. cérébrale.....	11
c) Médecine nucléaire.....	12
(1) TEP au ¹⁸ F-FDG.....	12
(2) TEP au ⁶⁸ gallium couplés aux analogues de la somatostatine	12
(3) TEP aux acides aminés radiomarqués	12
7. Anatomopathologie, cytogénétique et pronostic	12
a) Classification O.M.S. 2016.....	12
b) Les altérations moléculaires.....	14
c) Pronostic	15
8. Facteurs de risque.....	15
a) Prédisposition génétique	15
b) Radiation ionisante	15
c) Facteurs hormonaux	16
9. Stratégie thérapeutique.....	16
a) La chirurgie.....	16
b) La radiothérapie externe.....	17
(1) La radiothérapie fractionnée et la radiochirurgie	18
(2) La protonthérapie.....	19
c) Les traitements systémiques.....	19
(1) La chimiothérapie	19
(2) L'hormonothérapie	19
(3) Les analogues de la somatostatine	20
(4) Les thérapies ciblées	20

d)	La radiothérapies interne vectorisée	21
10.	Surveillance clinico-radiologique	22
a)	Surveillance clinique.....	22
b)	Surveillance radiologique.....	22
B.	<i>Ciblage des récepteurs de la somatostatine en médecine nucléaire</i>	22
1.	Généralités en médecine nucléaire	22
a)	Principe de la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP).....	22
(1)	Les isotopes émetteurs de positons.....	23
b)	Principe de la tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP).....	24
(1)	Les isotopes émetteurs de photons gamma	25
c)	Principe de la radiothérapie interne vectorisée (RIV).....	25
(1)	Interaction rayonnement-matière	26
(2)	Radiobiologie	28
(3)	Concept de dose.....	30
(4)	Radiobiologie appliquée à la médecine nucléaire	31
(5)	Étude de dosimétrie interne	31
2.	Médecine nucléaire et analogue de la somatostatine	32
a)	La somatostatine et ses récepteurs	32
(1)	La somatostatine	32
(2)	Les récepteurs de la somatostatine	33
(3)	Expression des récepteurs de la somatostatine dans le méningiome.....	33
b)	Les analogues peptiques de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique.	34
(1)	¹¹¹ Indium-pentétréotide.....	34
(2)	Les analogues de la somatostatine (SSTa) radiomarqués au ⁶⁸ Gallium	35
(3)	TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-SSTa : généralité	37
(4)	Intérêt de la TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTA-SSTa dans les méningiomes	39
c)	Les analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués à visée thérapeutique	43
(1)	¹⁷⁷ Lutétium-DOTA-SSTa.....	43
(2)	⁹⁰ Yttrium-DOTA-SSTa.....	44
(3)	Quel radiotraceur pour quelle situation ?.....	44
d)	Déroulement de la radiopeptidothérapie au ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (LUTATHERA®) dans le service de médecine nucléaire de la TIMONE à Marseille.....	46
(1)	Généralités	46
(2)	Scintigraphie post-thérapeutique	47
(3)	Surveillance inter-cure	48
(4)	Toxicité	48
(5)	Évaluation de la réponse thérapeutique.....	49
II.	APPLICATION DE LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE DANS LE MÉNINGIOME.....	51
A.	<i>État de l'art : radiopeptidothérapie dans le méningiome</i>	51
1.	Efficacité tumorale	51
2.	Effets secondaires	55
B.	<i>Série de cas monocentrique descriptive</i>	55

1.	Cas 1	56
2.	Cas 2	59
3.	Cas 3	61
4.	Cas non éligibles	63
	a) Cas 1	63
	b) Cas 2	65
III.	DISCUSSION	67
	A. <i>Diagnostic</i>	67
	B. <i>Thérapeutique</i>	67
	C. <i>Perspectives</i>	71
IV.	CONCLUSION	73
	Bibliographie	74

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les mutations dans les méningiomes	14
Tableau 2 : Potentielles classes et cibles thérapeutiques pour les thérapies ciblées	15
Tableau 3 : Classification de Simpson et définition de l'étendue de la résection selon EORTC/RTOG.....	16
Tableau 4 : Revue de la littérature : évaluation de la PFS6 et de la réponse radiologique dans les études cliniques des méningiomes traités par octréotide selon le grade OMS	20
Tableau 5 : Caractéristiques générales des différents rayonnements étudié en RIV	27
Tableau 6 : Principaux radioisotopes utilisé en radiothérapie interne vectorisée	27
Tableau 7 : Principaux radio-isotopes émetteurs de particule α utilisés en radiothérapie interne vectorisée	27
Tableau 8 : Profil d'expression des SSTR dans les tissus humains.....	33
Tableau 9 : Revue de la littérature concernant l'expression des SSTR2 dans les méningiomes : 1998-2016 in Graillon et al.....	34
Tableau 10 : Profil d'expression des SSTR dans les tumeurs non neuroendocrines et non méningiomateuses	34
Tableau 11 : Profil d'affinité des ligands des récepteurs de la somatostatine (CI_{50} : nM)	36
Tableau 12 : Caractéristiques physiques des radionucléides thérapeutiques.....	43
Tableau 13 : Profil d'affinité des ligands des récepteurs de la somatostatine à visée thérapeutique (CI_{50} : nM) (71,90).....	45
Tableau 14 : Taille tumorale optimale des lésions cibles selon le radioisotope utilisé selon le modèle mathématique de O'donoghue et al.....	45
Tableau 15 : Résultats des principales publications concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome	53
Tableau 16 : Survie sans progression à 6 mois des patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE ou ^{90}Y -DOTATOC selon le grade WHO dans les 7 plus grandes cohortes.....	54
Tableau 17 : Caractéristiques des patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE (CHU Timone).....	56

INDEX DES FIGURES

Figure 1A et 1B : Illustrations des localisations de la base du crâne et de la convexité	10
Figure 2 : Stratégie thérapeutique devant la découverte d'un méningiome (EANO guidelines)	17
Figure 3 : Stratégie thérapeutique après chirurgie et grading OMS (EANO guidelines)	18
Figure 4 : Émission de positon, annihilation et détection en coïncidence des photons.	23
Figure 5 : Principe de la gamma-caméra.....	24
Figure 6 : Classifications des rayonnements ionisants	26
Figure 7 : Chronologie des événements radio-induits.....	29
Figure 8 : Action directe et indirecte des rayonnements ionisants (Pouget et al.).....	29
Figure 9 : Structure du complexe ⁶⁸ Ga-DOTA.....	36
Figure 10A et 10B : Biodistribution physiologique (A) et pathologique (sarcoïdose) (B) du ⁶⁸ Ga-DOTATOC (MIP).....	38
Figure 11 : TEP-TDM ⁶⁸ Ga-DOTATOC pour caractérisation d'une lésion intra-orbitaire droite	40
Figure 12 : TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTATOC positive dans des résidus IRM négatif	41
Figure 13 : Bilan pré-thérapeutique en TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTATOC	57
Figure 14 : IRM cérébrale pré-thérapeutique	57
Figure 15 : Scintigraphie post-thérapeutique au ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE.....	58
Figure 16 : TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTATOC pré-thérapeutique	60
Figure 17 : Comparatif des scintigraphies post-thérapeutiques.....	60
Figure 18 : TEP-TDM ⁶⁸ Ga-DOTATOC pré-thérapeutique.....	62
Figure 19 : Distribution physiologique et tumorale du Lutathéra® à différents temps d'examen	63
Figure 20 : TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTATOC	64
Figure 21 : IRM cérébrale pré-RIV.....	65
Figure 22 : TEP-TDM au ⁶⁸ Ga-DOTATOC	66
Figure 23 : TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG	66

LISTE DES ABRÉVIATIONS

^{177}Lu	177 Lutétium
^{68}Ga	68 Gallium
^{18}F	18 Fluor
^{111}In	111 Indium
FDG	Fluoro-désoxy-glucose
-OH	Groupe hydroxyle
H ₂ O	Monoxyde de dihydrogène
SUV	Standardized uptake value
TLG	Total lesion glycolysis
SSTR	Récepteur de la somatostatine
SSTR-2	Récepteur de la somatostatine de sous-type 2
OMS	Organisation mondiale de la santé
EANO	European Association of Neuro-Oncology
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
TLE	Transfert d'énergie linéique
GH	Growth hormone
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
SRIF	Somatotropin Release-Inhibiting Factor
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptors
EGFR	Epidermal growth factor receptor
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
IRM	Imagerie par résonance magnétique
TEP	Tomographie par émission de positons
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TDM	Tomodensitométrie
MRP	Médicament radiopharmaceutique
KeV	Kiloélectronvolt
MeV	Mégaélectronvolt
E _{max}	Énergie maximale
MBq	Mégabecquerel
Gy	Gray
OAR	Organe à risque
RIV	Radiothérapie interne vécotorisée

MIRD	Medical internal radiation dose
CI-50	Concentration inhibitrice 50
BED	Biologically effective dose
NYHA	New York heart association
ECG	Electrocardiogramme
HTA	Hypertension artérielle
IK	Index de Karnofsky
SWOG	Southwest Oncology Group
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
NFS	Numération formule sanguine
Hb	Hémoglobine
ASAT	Aspartate-Amino-Transférase
ALAT	Alanine-Amino-Transferase
GGT	Gamma glutamyl-transpeptidase
PAL	Phosphatases alcalines

RÉSUMÉ

Les méningiomes représentent 30% des tumeurs cérébrales primitives, et correspondent dans 90% des cas à des tumeurs bénignes. Le pronostic dépend essentiellement du grade histologique, de la localisation et de la qualité de l'exérèse chirurgicale. Plus récemment, il a été décrit d'autres facteurs pronostiques comme les altérations moléculaires ou l'index de prolifération Ki67. Après résection complète, le taux de récurrence à 5 ans est estimé à 5% dans le grade I (bénin), 40% dans le grade II (atypique) et 80% dans le grade III (anaplasique).

L'arsenal thérapeutique se résume essentiellement à une prise en charge chirurgicale et/ou à une radiothérapie externe.

La récurrence étant relativement fréquente pour les grades II et III, les traitements proposés sont limités à ceux décrits ci-dessus. La nécessité de trouver d'autres options thérapeutiques est un enjeu essentiel de la prise en charge.

Récemment, le ciblage des récepteurs de la somatostatine couplé à des ligands radiomarqués connaît un renouveau en Médecine Nucléaire.

Les méningiomes surexpriment de façon intense les récepteurs de la somatostatine (sous type 2) à la fois dans les formes bénignes et agressives. Ils apparaissent comme cible de choix des analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique et thérapeutique.

Les résultats encourageant de l'étude NETTER-1 évaluant l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie interne vectorisée au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) ont donné un nouvel élan dans l'intérêt thérapeutique des analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués dans les tumeurs intracrâniennes.

Entre 2006 et 2016, une centaine de patients en Europe ont été traités par radiothérapie interne vectorisée dans le cadre de méningiomes progressifs et/ou réfractaires au traitement.

Ce travail sur le méningiome a pour objectif de faire une revue de la littérature concernant l'usage des analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique, et surtout thérapeutique au stade progressif réfractaire. Il est complété par une série descriptive de cas monocentrique sur l'application de la radiothérapie interne vectorisée au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Lutathéra®) au sein du CHU de la Timone, avec pour finalité une réflexion autour de la place de la radiopeptidothérapie dans la stratégie thérapeutique du méningiome au-delà de son usage compassionnel.

I. MÉNINGIOME ET MÉDECINE NUCLÉAIRE

A. Méningiome

1. Épidémiologie

Les méningiomes représentent environ 30% des tumeurs cérébrales primitives avec une incidence annuelle variant en fonction de l'âge de 0,3 pour 100 000 chez l'enfant à plus de 8,4 pour 100 000 chez les personnes de plus de 70 ans. Le pic d'incidence se situant à la 6^{ème} décennie. Elles touchent 2 femmes pour 1 homme. La plupart de ces tumeurs (70%) sont bénignes, d'évolution clinique plutôt indolente (1).

2. Physiopathologie

Les méningiomes se développent à partir des cellules arachnoïdiennes dérivant embryologiquement des cellules de la crête neurale.

Les méninges sont formées par 3 feuillets séparant les structures osseuses et le parenchyme cérébral : la dure-mère (pachyméninge), l'arachnoïde et la pie-mère (leptoméninges).

La couche méningée fournit des expansions qui compartimentent la boîte crânienne telles que la faux du cerveau ou la tente du cervelet.

Les méningiomes peuvent se développer en n'importe quel point où il existe des méninges, ils peuvent être uniques ou multiples ; intracérébraux ou intrarachidiens (intra ou extra-duraux).

3. Forme

Au niveau cérébral, typiquement, il est décrit deux formes principales de méningiomes : les méningiomes « en masse » et les méningiomes « en plaque ».

Les méningiomes « en masse » sont de forme plutôt arrondie, plus ou moins polylobée, en général bien limitée. Ils englobent les structures adjacentes à leur base d'implantation, au niveau de la dure-mère (hormis pour les méningiomes intraventriculaires) (2). C'est à cet endroit que les récurrences peuvent survenir après résection macroscopiquement complète. Le caractère agressif du méningiome, malgré une histologie bénigne, peut être porté sur le franchissement de ces limites osseuses aboutissant à un envahissement musculaire, sous-cutané ou des cavités aériques de la face par contiguïté.

À l'inverse, les méningiomes « en plaque », correspondent à un épaississement de la méninge avec réaction osseuse au contact, parfois exubérante pouvant réaliser des aspects de pseudo-ostéome (3,4).

4. Topographie

La topographie de la base d'implantation du méningiome est à l'origine de la première classification anatomo-clinique établie par Cushing en 1938 (2). On distingue :

- Les méningiomes de la convexité hémisphérique
- Les méningiomes de la faux du cerveau
- Les méningiomes para-sagittaux
- Les méningiomes de la tente du cervelet
- Les méningiomes de la fosse cérébrale postérieure
- Les méningiomes de la base du crâne

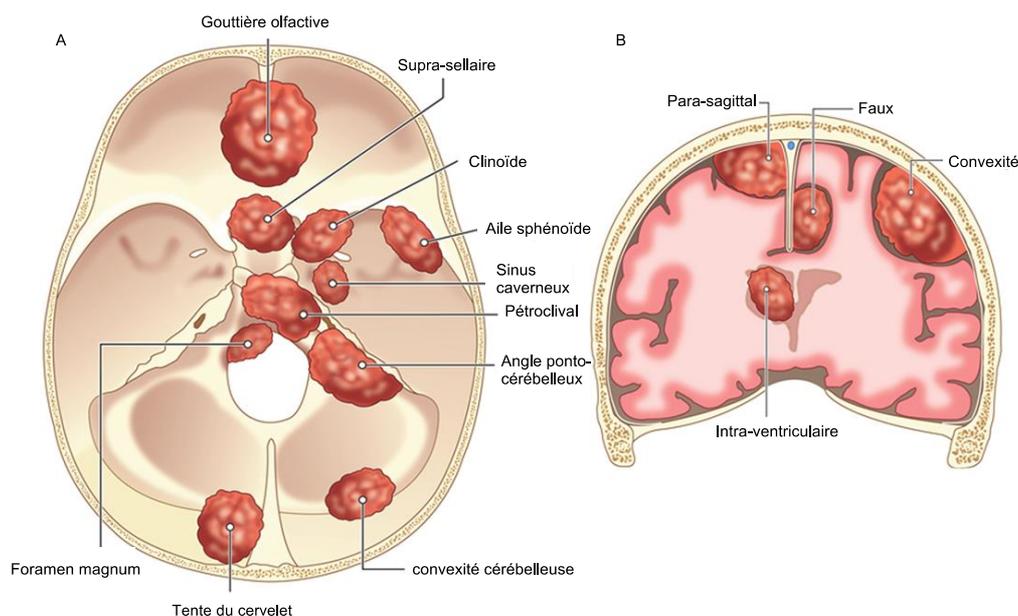
On note que 90% des méningiomes intracrâniens sont supratentoriels avec trois localisations préférentielles : la convexité, la région para-sagittale et la région sphénoïdale.

Les méningiomes intrarachidiens sont plus rares. Ils représentent environ 10% des localisations.

Les méningiomes multiples représentent 5 à 10% des méningiomes intracrâniens.

Enfin, les méningiomes métastatiques sont exceptionnels. Les métastases se localisent essentiellement au parenchyme pulmonaire, au foie et aux ganglions lymphatiques (1).

Figure 1A et 1B : Illustrations des localisations de la base du crâne et de la convexité



5. Clinique

Les méningiomes ne sont pas tous symptomatiques et s'ils le sont, la symptomatologie clinique n'est pas univoque. Elle dépend de la localisation, de la taille du méningiome, et est indépendante du grade histologique.

Le mode de révélation est donc soit fortuit devant un examen d'imagerie prescrit dans le cadre d'une autre pathologie, soit suite à une plainte fonctionnelle.

La sémiologie clinique est variée. Elle peut prendre diverses formes selon la zone fonctionnelle cérébrale atteinte : céphalées résistantes aux antalgiques, hémiplégie, trouble phasique,

syndrome frontal, atteinte des nerfs crâniens, épilepsie, etc. Il est difficile d'être exhaustif compte tenu du panel sémiologique neurologique possible.

Toutefois, outre l'expression neurologique proprement dite de la pathologie, la réaction osseuse marquée au contact du méningiome peut se traduire cliniquement par une tuméfaction osseuse comme point d'appel unique de la maladie.

6. Imagerie médicale

L'exploration de ces symptômes cliniques se fait le plus souvent à l'aide de l'imagerie médicale et notamment en premier lieu du scanner cérébral. Dans certains cas particuliers où les anomalies de la vision ou de l'audition sont prépondérantes, les consultations ophtalmologiques ou O.R.L. peuvent précéder l'imagerie.

En imagerie, le méningiome apparaît comme une masse extra-cérébrale avec raccordement à la dure-mère et épaissement en périphérie de sa zone d'implantation.

a) Scanner cérébral

Le scanner cérébral est largement répandu, accessible et suffit la plupart du temps au diagnostic.

- Sans injection de produit de contraste, la lésion apparaît hypo- ou iso-dense.
- Après injection de produit de contraste, il existe classiquement un rehaussement homogène de la lésion ou hétérogène en cas de nécrose centrale.

Le méningiome peut être calcifié, et comme pour tous processus intracrâniens expansifs il peut exister des effets de masse sur les structures adjacentes.

b) I.R.M. cérébrale

L'I.R.M. peut rapidement devenir indispensable dans l'évaluation des méningiomes notamment de la base du crâne afin d'apprécier les rapports vasculaires ou nerveux.

En séquence T1 ou T2, les méningiomes apparaissent respectivement en iso-signal à la substance grise.

Après administration de produit de contraste, le rehaussement de la lésion est intense.

L'œdème péri-lésionnel est facilement repérable sur les séquences T2/FLAIR (6).

En plus des séquences classiques d'IRM, des études ont essayé de mettre en évidence des corrélations entre la carte du coefficient apparent de diffusion (ADC) (7) ou les séquences de perfusions (8) et l'histopathologie pour essayer de distinguer les méningiomes atypiques ou anaplasiques des méningiomes bénins en raison d'un risque de récurrence élevé.

L'extension osseuse de la maladie est par contre plus difficilement évaluée en IRM.

c) *Médecine nucléaire*

(1) TEP au ^{18}F -FDG

L'utilisation du ^{18}F -FDG n'est pas recommandée dans le méningiome. Il a été rapporté dans certaines études que cet examen pouvait donner une orientation sur le grade histo-pronostique du méningiome (9,10). Les tumeurs de grade I ne sont pas ou peu avides en ^{18}F -FDG contrairement aux grade II et III.

(2) TEP au ^{68}Ga couplés aux analogues de la somatostatine

Les radiotraceurs ciblant les récepteurs de la somatostatine sont de plus en plus utilisés dans la prise en charge des méningiomes. Les indications de ce radiotraceur seront développées en suivant (cf : B.2.b.(4)).

(3) TEP aux acides aminés radiomarqués

La captation des acides aminés radiomarqués tel que la ^{18}F -DOPA ; le ^{18}F -FET ou le ^{11}C -MET est médiée par le transporteur LAT (L-amino acid transporter). Cette captation a déjà été mise en évidence dans plusieurs pathologies telles que les gliomes, les métastases et les méningiomes. Cependant, la surexpression intense des récepteurs de la somatostatine par les méningiomes et l'accessibilité de plus en plus aisée aux analogues de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique et thérapeutique, limitent l'intérêt des acides aminés radiomarqués dans ce contexte (11).

Cependant, la valeur prédictive positive et négative de l'imagerie anatomique et métabolique n'est pas absolue. Le diagnostic final sera aussi le plus souvent confirmé par l'anatomo-pathologiste à la suite d'une biopsie ou exérèse tumorale.

7. Anatomopathologie, cytogénétique et pronostic

a) *Classification O.M.S. 2016*

Durant les deux dernières décennies, plusieurs classifications successives des tumeurs du système nerveux central ont été proposées. Actuellement, la classification utilisée est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé 2016 (World Health Organization [WHO]).

Elle classe en trois grades les méningiomes selon le type histologique combiné à des critères histo-pronostiques majeurs ou mineurs (12).

- **Les méningiomes de grade I** sont considérés comme « bénins » de par leur évolution, lorsque l'exérèse complète est possible. Ils représentent 70% des méningiomes.

Les sous-types considérés comme bénins sont les suivants :

Méningothélial ; fibroblastique ; transitionnel ou mixte ; psammomateux ; angiomateux ; microkystique ; sécrétoire ; lymphoplasmocytaire-like ; métaplasique.

Les méningiomes de sous-type histologique bénin sans aspect histologique majoritaire de type cellules claires, chordoïde, papillaire ou rhabdoïde et sans les critères histo-pronostiques de méningiomes atypiques ou anaplasiques sont classés méningiomes de grade WHO I.

- **Les méningiomes de grade II** sont classés comme « atypiques », ils représentent 20 à 25% des méningiomes, et se distinguent par un taux de récurrence très élevé.

Les sous-types morphologiques suivants sont considérés comme des méningiomes de grade II : cellules claires, chordoïde.

Par ailleurs, un méningiome est considéré comme atypique (quel que soit le sous-type histologique « bénin ») selon les critères majeurs et/ou mineurs suivants :

Un des deux critères majeurs suffit :

- Compte mitotique ≥ 4 mitoses / 1,6 mm² ;
- Invasion du parenchyme cérébral en histologie : il se définit par une protrusion irrégulière du méningiome au sein du parenchyme cérébral adjacent.

Ou au moins trois de ces paramètres suivants (critères mineurs) :

- Architecture diffuse (perte de l'architecture fasciculaire, lobulée ou des enroulements) ;
- Aspect à petites cellules (regroupement de petites cellules, au rapport nucléocytoplasmique élevé) ;
- Hyper-cellularité ;
- Nucléole proéminent ;
- Nécrose spontanée tumorale (non induit par la radiothérapie ou l'embolisation).

- **Les méningiomes de grade III** sont les formes anaplasiques, ils représentent 1 à 6% des méningiomes, aboutissant au décès dans la majorité des cas.

Deux aspects morphologiques particuliers font classer le méningiome en grade III, si majoritaire : papillaire, rhabdoïde.

Les critères d'anaplasie (quel que soit le sous type histologique avec les critères définis) sont les suivants :

Un des deux critères suffit :

- Compte mitotique ≥ 20 mitoses / 1.6 mm² ;
- Anaplasie franche (aspect cytologique de sarcome de haut grade, de carcinome, ou de mélanome).

b) Les altérations moléculaires

En ce qui concerne les méningiomes, il n'existe pas de changement majeur dans la classification 2016 comparativement à celle de 2007 (à part pour la notion d'envahissement du parenchyme cérébral dans les grades II) contrairement à la classification des tumeurs gliales. Cette dernière se base à la fois sur des critères morphologiques et des données de biologie moléculaire aboutissant à un « diagnostic intégré » (13).

La classification moléculaire étant mieux corrélée avec l'évolution clinique que l'histologie (13). De façon similaire aux tumeurs gliales, des études dans les méningiomes sont en cours ou nécessaires pour identifier les altérations moléculaires corrélées à un haut risque de récurrence ou de progression de la maladie. Cette corrélation permettra d'offrir un traitement plus personnalisé dès le diagnostic.

Actuellement, seule la mutation *TERT* a été identifiée comme marqueur d'agressivité indépendamment du grade de l'OMS (14).

Outre l'intérêt pronostique des signatures moléculaires, c'est une ouverture vers de nouvelles options thérapeutiques (thérapies ciblées) (Tableau 1 et 2 (*EANO*)) (15).

Tableau 1 : Les mutations dans les méningiomes

	<i>AKT1</i>	<i>KLF4</i>	<i>TRAF7</i>	<i>NF2</i>	<i>SMO</i>	<i>TERT</i>
<i>Méningiome méningothélial OMS grade I</i>	13%	..	8%	22%	16%	..
<i>Méningiome transitionnel OMS grade I</i>	14%	..	5%	33%
<i>Méningiome fibroblastique OMS grade I</i>
<i>Méningiome psammomateux OMS grade I</i>
<i>Méningiome sécrétoire OMS grade I</i>	..	100%	100%
<i>Méningiome métaplasique OMS grade I</i>	25%	20%
<i>Méningiome microkystique OMS grade I</i>
<i>Méningiome angiomateux OMS grade I</i>	4%	10%
<i>Méningiome atypique OMS grade II</i>	4%	..	4%	70%	..	6%
<i>Méningiome choroïde OMS grade II</i>
<i>Méningiome à cellule claire OMS grade II</i>	50%
<i>Méningiome anaplasique OMS grade III</i>	70%	..	20%

Les pourcentages correspondent à la proportion de patient ayant la mutation dans les sous-types de méningiomes. La valeur < 4% est indiquée par ..

Tableau 2 : Potentielles classes et cibles thérapeutiques pour les thérapies ciblées

	Cible moléculaire ou biomarqueur
<i>Inhibiteur de la voie AKT</i>	AKT1 (pGlu17Lys) muté
<i>Inhibiteur de la voie Hedgehog</i>	SMO (pTrp535Leu) muté
<i>Inhibiteur de la voie FAK</i>	Perte NF2
<i>Inhibiteur PD-1</i>	PD-1 ou PD-L1
<i>Inhibiteur du VEGF/VEGFR</i>	VEGF ou VEGFR2
<i>Inhibiteur de la voie PI3K</i>	PI3K
<i>Trabectedin</i>	ADN, les macrophages associées aux tumeurs, l'angiogenèse

c) Pronostic

Le pronostic est étroitement lié au grade et à la qualité de la résection chirurgicale comme évoqué ci-dessous. Après résection totale, le taux de récurrence à 5 ans est estimé à 5% dans le grade I (bénin), 40% dans le grade II (atypique) et 80% dans le grade III (anaplasique) (16).

8. Facteurs de risque

a) Prédisposition génétique

La neurofibromatose de type 2 (NF2) est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante (1/25 000 naissances). Elle est caractérisée par la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux et d'autres tumeurs bénignes comme les méningiomes. Les sous-types histologiques les plus fréquents sont les méningiomes fibroblastiques et transitionnels, de localisation multiple (17).

Les néoplasies endocriniennes multiples de type 1 caractérisées par la mutation du gène *NEM1* sont aussi associées à un risque augmenté de développer des méningiomes (prévalence estimée à 8% dans cette population) (18).

b) Radiation ionisante

Les radiations ionisantes constituent un des principaux facteurs de risque de développer des méningiomes. Tout d'abord, les radiations ionisantes issues de l'environnement suite à des catastrophes comme les bombardements atomiques à Hiroshima et Nagasaki (19). Outre ce risque, il s'agit de la tumeur radio-induite la plus fréquente chez les patients traités par radiothérapie pour des tumeurs intracrâniennes (5 fois plus fréquent que le gliome ou le sarcome). Ce risque est d'autant plus augmenté chez les enfants. Les tumeurs se développent dans le champ d'irradiation et un temps de latence d'au moins 5 ans est le plus souvent observé (20).

c) Facteurs hormonaux

Les méningiomes expriment des récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone, testostérone). Comme le suggèrent la prédominance féminine et l'accroissement tumoral pendant la grossesse, la progestérone serait l'hormone la plus impliquée dans le développement de ces tumeurs (21).

Le lien entre facteur hormonal et méningiome a récemment été mis en évidence par l'assurance maladie suite à l'enquête épidémiologique concernant les méningiomes et l'acétate de cyprotérone (Androcur® et ses génériques). La localisation préférentielle des méningiomes se situe au niveau de la base du crâne (67%) et après une longue exposition au médicament soit en moyenne 14,7 ans. L'ANSM a complété l'enquête par une étude de pharmacovigilance mettant en évidence une importante prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM). Suite à ces enquêtes, une attestation d'information co-signée par le patient et le médecin prescripteur est nécessaire pour toute délivrance depuis le 1^{er} juillet 2019.

9. Stratégie thérapeutique

Le but du traitement des méningiomes est de prévenir les symptômes liés à l'effet de masse ou les réduire en cas de méningiomes déjà symptomatiques. Cependant, du fait des relations intimes entre lésion et zones fonctionnelles cérébrales adjacentes, l'équipe médicale peut être confrontée à des difficultés dans le choix de la stratégie thérapeutique à adopter.

Les méningiomes mis en évidence de façon fortuite sans symptôme ou effet de masse sont suivis par imagerie. Il n'existe pas de recommandation claire sur le rythme de la surveillance en l'absence d'un diagnostic histologique.

a) La chirurgie

La chirurgie est un élément clé de la prise en charge des méningiomes. Plusieurs études ont montré que la qualité de la résection chirurgicale était un facteur prédictif du taux de récurrence (22,23). La classification de Simpson (1957) introduit 5 grades de résection chirurgicale (*Tableau 3*) (24). La résection totale selon la définition de l'EORTC/RTOG correspond aux grades I à III de Simpson, et la résection subtotalaire aux grades IV de Simpson.

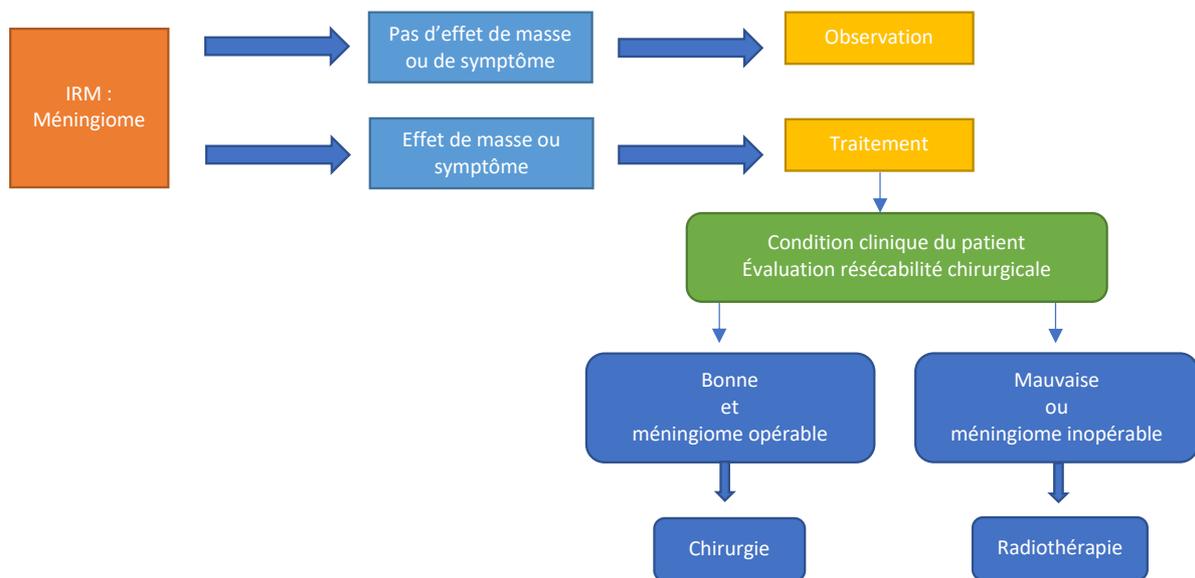
Tableau 3 : Classification de Simpson et définition de l'étendue de la résection selon EORTC/RTOG

Grade	Définition	Étendue de la résection selon EORTC/RTOG
I	Exérèse macroscopiquement complète intéressant l'attache durale et éventuellement l'envahissement osseux	Résection totale
II	Exérèse macroscopiquement complète avec coagulation de l'insertion durale	
III	Exérèse macroscopiquement complète sans coagulation de l'insertion durale ou sans résection de l'envahissement osseux	
IV	Exérèse incomplète	Résection subtotalaire
V	Simple biopsie	

Une résection Simpson grade I ne peut pas être obtenue pour toutes les localisations. Selon la zone atteinte, le degré de résection doit être mesuré et mis en en balance avec la morbidité post-chirurgicale. La base du crâne étant une région complexe et difficile d'accès, elle représente un challenge chirurgical (25). La qualité de la chirurgie ne conditionne pas à elle seule le risque de récurrence. D'autres facteurs associés à une augmentation de ce taux ont été mis en évidence tels que l'œdème péri-lésionnel, la néo-vascularisation, l'index de prolifération cellulaire (Ki-67) (26,27).

Devant les limites de la chirurgie dans certaines localisations, la radiothérapie externe s'est imposée comme une autre option thérapeutique essentielle de la prise en charge (Figure 2).

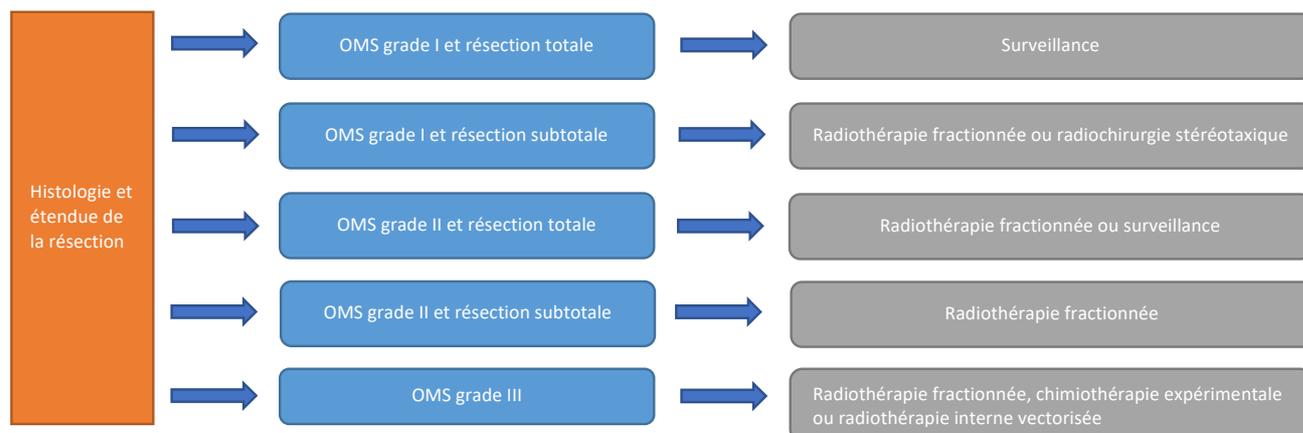
Figure 2 : Stratégie thérapeutique devant la découverte d'un méningiome (EANO guidelines)



b) La radiothérapie externe

La place de la radiothérapie externe est plus ou moins bien définie selon le grade de la tumeur et l'étendue de la résection chirurgicale. Elle a permis d'améliorer le contrôle de la maladie locale dans le cas des résections subtotaux (16). Il reste des zones d'incertitudes quant à sa plus-value dans les méningiomes OMS grade II avec résection totale. Faut-il les surveiller au même titre que les méningiomes OMS grade I ou proposer d'emblée une irradiation adjuvante ? Les études rétrospectives sont contradictoires (28,29). Des études prospectives bien menées seront nécessaires pour statuer. De même, la stratégie thérapeutique dans le cadre des méningiomes de grade III n'est pas figée. Actuellement, les recommandations de l'EANO se résument à la Figure 3.

Figure 3 : Stratégie thérapeutique après chirurgie et grading OMS (EANO guidelines)



(1) La radiothérapie fractionnée et la radiochirurgie

La technique d'irradiation externe peut être discutée et le choix entre radiothérapie fractionnée (stéréotaxique ou conformationnelle) et radiochirurgie stéréotaxique aussi connue sous le nom de « *Gamma Knife* » est essentiellement basée sur une question de volume à traiter et d'accès aux différentes techniques.

La radiochirurgie offre la possibilité de traiter le patient en une seule irradiation focalisée, à forte dose après pose d'un cadre stéréotaxique invasif. A l'inverse, la radiothérapie fractionnée comme son nom l'indique, s'effectue en plusieurs fractions avec des techniques de contention non invasives.

La sélectivité biologique n'a pas d'intérêt pour la radiochirurgie alors que ce principe gouverne le fractionnement en radiothérapie. C'est le différentiel de régénération entre cellules saines et cellules tumorales qui implique l'utilisation d'un fractionnement. Le tissu sain est capable de réparer les dommages de l'ADN plus rapidement que le tissu tumoral. Les doses fractionnées vont permettre un processus de réparation entre les séances pour les tissus sains. Par conséquent, la quantité de tissus sains irradié au niveau péri-tumoral peut être plus important en radiothérapie fractionnée. Le volume tumoral en radiochirurgie stéréotaxique est réduit au volume cible en préservant le volume adjacent.

Le *Gamma Knife* est donc possible pour des petites lésions (inférieures à 3 cm), au-delà, le patient serait exposé à des complications post-radiochirurgie plus importante.

À ce jour, il est d'usage de réserver la radiochirurgie pour un volume tumoral restreint, aux contours bien définis et à distance des voies optiques.

(2) La protonthérapie

Peu de données dans la littérature existent pour cette technique d'irradiation dans le méningiome qui consiste à délivrer à la tumeur des protons et non des photons. Les protons sont des particules à haut transfert linéique d'énergie (TLE). Leur intérêt principal est lié à leur caractéristique balistique. Ils vont déposer leur énergie dans un faisceau très étroit et à une distance déterminée par leur énergie cinétique de départ (pic de Bragg très étroit). Les organes à risques doivent être de ce fait moins irradiés.

Certaines études rétrospectives suggèrent un intérêt de la protonthérapie dans les méningiomes de la gaine optique. Cela permettrait une augmentation des doses au prix d'une faible toxicité dans cette zone sensible (30,31).

c) Les traitements systémiques

(1) La chimiothérapie

Plusieurs agents cytotoxiques (témozolomide, adryamicine, dacarbazine, ifosfamide, irinotecan) ont été testés afin d'évaluer leur efficacité sur les méningiomes. Les résultats n'ont pas été concluants dans tous les grades OMS, amenant à poursuivre les recherches (32).

(2) L'hormonothérapie

L'hormonothérapie a été proposée suite à la mise en évidence de récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone, somatostatine) sur un grand nombre de méningiomes.

Les inhibiteurs des récepteurs des œstrogènes de type tamoxifène n'ont pas montré d'efficacité probablement du fait que seulement 30 % des méningiomes expriment ces récepteurs (33).

A contrario, les récepteurs de la progestérone sont exprimés de façon plus fréquente dans environ 70% des méningiomes (33). Une étude prospective évaluant l'efficacité entre le mifrépristone et un placebo randomisé chez 180 patient n'a pas montré de différence significative en faveur de la molécule (34).

Une revue systématique de la littérature récemment publiée met en évidence des résultats hétérogènes et globalement décevants du blocage des récepteurs à la progestérone (35). L'hypothèse relative à cet échec ne s'explique pas par la perte d'expression des récepteurs de la progestérone, ils restent surexprimés dans les méningiomes agressifs (34). La voie de signalisation est-elle encore fonctionnelle ? Probablement que non.

Au total, la modulation hormonale des récepteurs à l'œstrogène ou à la progestérone n'est pas le chemin privilégié à l'inhibition de la croissance méningiomateuse. La modulation hormonale des récepteurs de la somatostatine est traitée ci-dessous.

(3) Les analogues de la somatostatine

Depuis les années 1990, la surexpression des récepteurs de la somatostatine (SSTR) a été mise en évidence dans les méningiomes. Ces récepteurs seraient impliqués dans le contrôle tumoral des méningiomes (36). Les caractéristiques de ces récepteurs seront développées en suivant.

In vitro, des études suggèrent que l'addition d'analogues de la somatostatine aurait un effet anti-tumoral. Cet effet anti-tumoral agit d'une part directement sur les cellules via l'activation/inhibition de certaines voies de signalisation impliquée (par exemple PI3K-AKT-mTOR) dans la progression tumorale (37,38). D'autre part, l'action est indirecte via la régulation de la néo-angiogenèse péri-tumorale. Les néo-vaisseaux expriment les récepteurs de la somatostatine et sont ciblées par ses analogues (39). De plus, l'inhibition de la synthèse et/ou sécrétion des hormones de croissance via l'inactivation de l'axe GH-IGF1 par la somatostatine renforcerait l'effet anti-tumoral (40).

Des études cliniques ont été menées sur les méningiomes réfractaires aux traitements usuels. Les analogues de la somatostatine sont relativement bien tolérés par les patients. Cela peut être éventuellement proposé à des patients asymptomatiques à fort risque de progression. Malheureusement, les résultats sont décevants pour les grades OMS II et III. Il a été mis en évidence un effet potentiellement bénéfique des analogues de la somatostatine essentiellement dans les méningiomes de la base du crâne OMS I (*Tableau 4 in Graillon et al.*) (41).

Une étude clinique de phase II évaluant l'association de l'octréotide LAR et de l'évérolimus dans les méningiomes agressifs en échecs thérapeutiques laisse penser qu'il pourrait y avoir un intérêt de cette association (42).

Tableau 4 : Revue de la littérature : évaluation de la PFS6 et de la réponse radiologique dans les études cliniques des méningiomes traités par octréotide selon le grade OMS

Grade tumoral	Nbre patients	PFS6 Nbre (%)	Réponse radiologique Nbre (%)		
			PD	SD	PR
OMS grade I	19	13 (68.4)	13 (68.4)	3 (23.1)	3 (15.8)
OMS grade I base du crâne	13	12 (92.3)	9 (69.2)	3 (23.1)	1 (7.7)
OMS grade II	11	4 (36.5)	6 (54.6)	1 (9)	4 (36.4)
OMS grade III	14	4 (28.5)	4 (28.5)	1 (7.1)	9 (64.3)

PD : Maladie en progression ; PR : réponse partielle ; SD : maladie stable ; PFS6 : survie sans progression à 6 mois

(4) Les thérapies ciblées

Le concept de thérapie ciblée prend son essor au début des années 1990. Ce sont les progrès en recherche fondamentale qui le permettent. L'identification des voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse va changer l'approche thérapeutique. C'est la signature

moléculaire des tumeurs, comme évoqué précédemment, qui va orienter la décision thérapeutique.

Face aux échecs de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie, face aux limites de la chirurgie et de la radiothérapie, les thérapies ciblées apparaissent naturellement comme prochain traitement potentiellement prometteur dans les méningiomes.

Les thérapies ciblées ont déjà fait l'objet d'essais dans le méningiome.

(a) Les inhibiteurs de la tyrosine Kinase

L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase actif sur le PDGFR a été testé dans le cadre de méningiomes récidivants. Une étude portait sur 23 patients inclus, 19 ont pu être évalués avec 10 progressions et 9 stabilisations de la maladie. Mais l'étude souffre d'un manque de données concernant l'évaluation de la réponse thérapeutique en imagerie ou l'information quant au traitement antérieur (43).

Deux essais ont été menés avec des inhibiteurs de l'EGFR (gefitinib, erlotinib) sur 25 patients, sans réponse objective observée (44).

(b) Les agents anti-angiogéniques

Les méningiomes sont des tumeurs très vascularisées, essentiellement grâce aux branches méningées. Le VEGF (vascular endothelial growth factor A) et son récepteur régulent la néo-vascularisation tumorale. L'expression de VEGF et VEGFR est retrouvée dans plus de deux tiers des méningiomes mais la corrélation avec le grade tumoral n'est pas totalement établie (45).

Cette tendance à l'association entre expression de VEGF/VEGFR et agressivité a tout de même motivé la proposition de traitement anti-VEGF pour les méningiomes agressifs.

Ces traitements sont des anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre le VEGF, le bévacicumab en est le chef de file (Avastin®).

d) La radiothérapie interne vectorisée

Cette thérapie sera évoquée dans le deuxième chapitre de cette partie. Selon recommandations de l'EANO relatives à la stratégie thérapeutique après chirurgie et grading OMS (*Figure 3*), la radiothérapie interne vectorisée peut-être une option thérapeutique à proposer dans les méningiomes de grade III.

10. Surveillance clinico-radiologique

a) *Surveillance clinique*

La surveillance clinique dépend du grade de la tumeur, de l'étendue de la résection chirurgicale mais aussi de l'âge et du statut neurologique du patient.

b) *Surveillance radiologique*

Actuellement, le rythme de surveillance recommandé par l'EANO dépend du grade histologique. Après l'opération, pour les grades I avec exérèse macroscopique totale une IRM est effectuée 48h ou 3 mois après afin de confirmer l'étendue de la résection. Un contrôle IRM est proposé une fois par an pendant 5 ans, puis une fois tous les 2 ans. Le taux de récurrence à 10 ans varie entre 20% et 39% (46).

Pour les grades I avec résection macroscopiquement subtotale, une IRM précoce est souvent effectuée à 48h. Une réévaluation à 6 et 12 mois doit aussi être envisagée puis de façon annuelle. Le taux de récurrence à 10 ans varie entre 55% et 100% impliquant une surveillance très vigilante (46).

Concernant les grades II, le taux de récurrence/progression à 5 ans peut atteindre 30% après résection totale et 45% après résection partielle (28,47). Le suivi est plus rapproché. Il consiste en une IRM post-opératoire à 48h puis tous les 6 mois pendant 5 ans, suivi d'une IRM annuelle. Pour les grades III, la progression/le taux de récurrence à 5 ans est évalué entre 12% et 57% après résection et radiothérapie (48). L'IRM est effectuée tous les 6 mois et tous les 3 mois en cas de progression rapide (15).

B. Ciblage des récepteurs de la somatostatine en médecine nucléaire

1. Généralités en médecine nucléaire

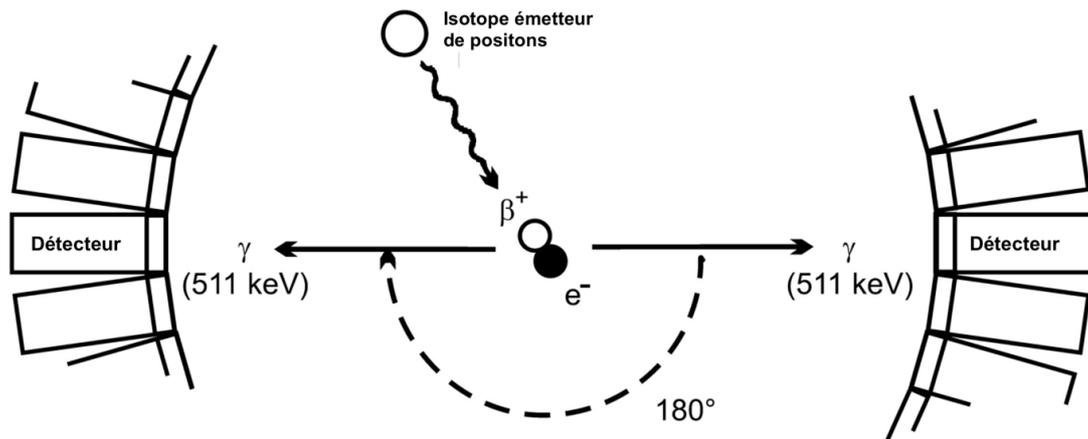
La médecine nucléaire consiste en l'utilisation de radioéléments (source non scellées) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. Les médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sont composés d'un isotope radioactif couplé à une molécule vectrice. Le vecteur est sélectionné pour ses propriétés d'accumulations sélectives au niveau de la cible. L'utilisation à des fins diagnostiques ou thérapeutiques dépend du type de rayonnement émis par le radionucléide.

a) *Principe de la tomoscintigraphie par émission de positons (TEP)*

La tomographie par émission de positons (TEP) est une modalité d'imagerie médicale qui mesure la distribution tridimensionnelle d'une molécule vectrice marquée par un émetteur de positons. L'acquisition est réalisée par un ensemble de détecteurs répartis autour du patient. Les détecteurs (en couronne) sont constitués d'un scintillateur qui est choisi en fonction de

nombreuses propriétés, pour améliorer l'efficacité et le rapport signal sur bruit. Le circuit de coïncidences mesure les deux photons gamma de 511 keV émis dans des directions opposées qui résultent de l'annihilation du positon-électron. Les photons gamma sont plus pénétrants que les positons permettant de recueillir leur signal sur les détecteurs (Figure 4). Les coupes sont reconstruites par des algorithmes. La correction des phénomènes physiques fournit une image représentative de la distribution du traceur (49).

Figure 4 : Émission de positon, annihilation et détection en coïncidence des photons.



(1) Les isotopes émetteurs de positons

Les isotopes émetteurs de positons sont définis par leurs propriétés physiques et leur période radioactive. La production des isotopes s'effectue dans un cyclotron, qui est un accélérateur de particules. La plupart des services de Médecine Nucléaire ne possèdent pas de cyclotron dans l'enceinte de l'hôpital. Cette limite conditionne l'accessibilité aux isotopes émetteurs de positons. Ils sont répartis en plusieurs groupes en fonction de leur période radioactive. Nous distinguons les isotopes à période courte, l'oxygène 15, l'azote 13 et le carbone 11 de périodes respectives de 2, 10 et 20 minutes. Ces isotopes, constitutifs de l'ensemble des composés biologiques, permettent de réaliser des marquages efficaces pour un grand nombre de molécules. Compte tenu de cette courte durée de vie, la production des isotopes et la synthèse du traceur doivent être réalisées rapidement, et à proximité immédiate du lieu de réalisation des examens TEP (50).

En médecine nucléaire, l'émetteur de positon par excellence, le plus utilisé, est le Fluor-18 (^{18}F) puisqu'il possède des caractéristiques radiophysiques et chimiques intéressantes (équivalent d'un groupement hydroxyl). Cet isotope à durée de vie plus longue (110 minutes) permet une production et une synthèse du radiotracer à plusieurs kilomètres de son lieu d'utilisation. Le fluorodésoxyglucose ou ^{18}F -FDG, analogue du glucose, est actuellement le MRP le plus largement employé dans les centres TEP cliniques.

Il existe un dernier groupe d'isotopes pouvant être adapté à la routine clinique, issus de générateurs isotopiques de longues périodes. Un des plus utilisé est le ^{68}Ga dont la période est de 68 minutes issue du ^{68}Ge de période de 271 jours. Cet isotope père est produit via un cyclotron. Dans le générateur, il y a séparation chimique du radionucléide fils et du père. L'intérêt est la disponibilité directement sur site de ces générateurs. Le marquage des peptides au ^{68}Ga via un chélateur est relativement facile et permet la synthèse du médicament radiopharmaceutique directement au sein du service.

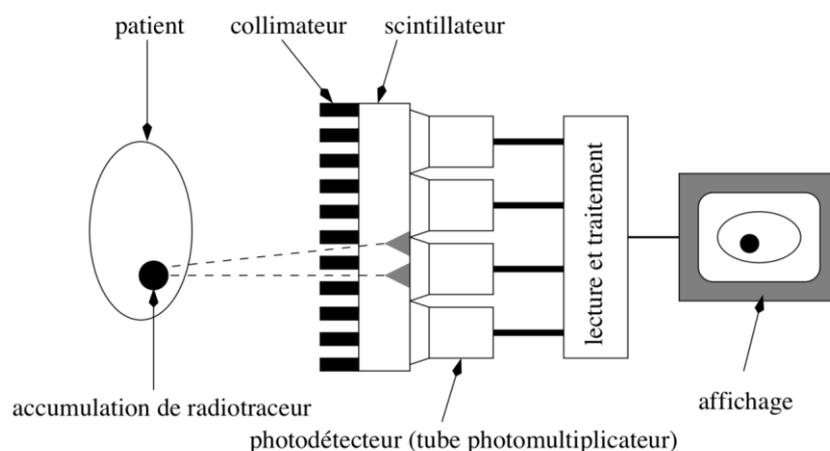
Lors de la désintégration de ces isotopes vers un état stable, ils émettent un positon. Le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus. Il perd toute son énergie. Quand il est au repos, il interagit avec un électron du milieu aboutissant à la réaction d'annihilation.

Le libre parcours moyen du positon dépend de son énergie cinétique. L'énergie cinétique maximale du positon issu de la désintégration du ^{18}F est de 635 KeV soit un libre parcours moyen dans l'eau de 0,6 mm versus 3,1 mm pour le ^{68}Ga (E_{max} de son positon 1899 KeV).

b) Principe de la tomoscintigraphie par émission monophotonique (TEMP)

De façon similaire à la TEP, les rayonnements détectés sont des photons gamma en TEMP. La gamma caméra est composée de deux entités : le collimateur et le détecteur (Figure 5). Le collimateur est une galette de plomb, tungstène ou autres métaux à numéro atomique élevé percé de trous. Ces trous cylindriques permettent de sélectionner la direction des photons incidents pour établir une correspondance entre lieu d'émission et de détection. Seuls les photons arrivant avec un angle particulier au collimateur pourront interagir avec le scintillateur pour in fine former une image. Il existe plusieurs formes de collimateur, plusieurs diamètres de trous et de septa.

Figure 5 : Principe de la gamma-caméra



La gamma-caméra peut être fixe et effectuer des images en 2D. Elle peut également réaliser des imageries statiques successives avec des angles de vue différents sur 360°. Cette technique de tomoscintigraphie permet de réaliser des coupes transversales, frontales, sagittales et des reconstructions en 3D.

A ce jour, la TEP et la TEMP sont couplées à un scanner réalisé de façon séquentielle et non concomitante aux imageries de médecine nucléaire. Le scanner est à visée essentiellement localisatrice et permet la génération d'une carte de coefficients d'atténuation pour des photons de 511 keV en TEP. Cela permet de corriger de l'atténuation des tissus les images d'émission. Les données de la TEP ou de la TEMP peuvent également être recalées et fusionnées à l'IRM dans un second temps. En France, certains centres sont dotés de la technologie TEP couplée à une IRM avec acquisition en simultanée.

(1) Les isotopes émetteurs de photons gamma

L'émetteur de photon gamma le plus utilisé au monde est le technétium-99m métastable, sa demi-vie est de 6 heures, son pic énergétique se situe aux alentours de 140KeV. Il est produit via un générateur de molybdène-99/technétium-99m métastable qui est livré chaque semaine dans les services de médecine nucléaire. Le molybdène-99 est produit par la réaction de fission de l'uranium-235 comme d'autres émetteurs tels que l'iode-123 ou l'indium-111. Ces deux derniers radiotraceurs sont livrés le jour de leur utilisation. Cela implique une gestion particulière des commandes avec très peu de flexibilité sur l'ajout d'examen non programmé.

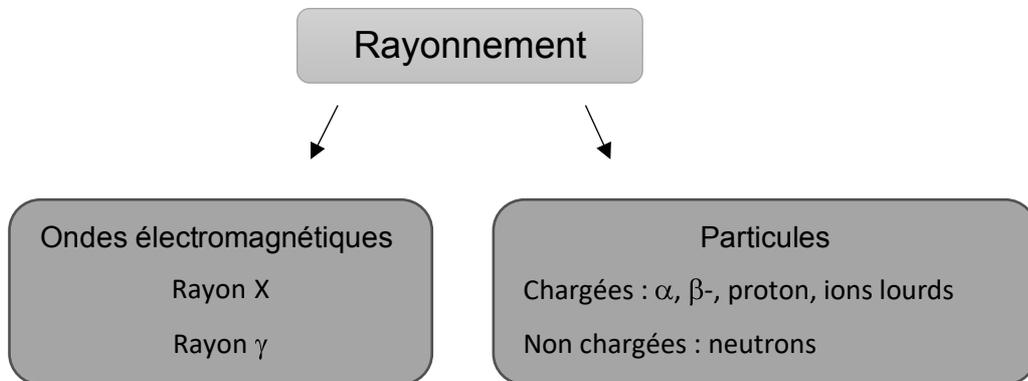
c) Principe de la radiothérapie interne vectorisée (RIV)

La radiothérapie interne vectorisée consiste à administrer un MRP (médicament radiopharmaceutique) généralement par voie intraveineuse ou orale. L'activité administrée est le plus souvent standardisée et non adaptée à chaque patient. De façon similaire au MRP à visée diagnostique, le MRP à visée thérapeutique est composé d'une molécule vectrice et d'un isotope radioactif. La molécule vectrice peut être un anticorps, un peptide, une molécule de synthèse. Une des caractéristiques indispensables du vecteur est sa grande affinité pour la cellule cible lui permettant une rétention durable. Les isotopes radioactifs à visée thérapeutique ont pour caractéristique l'émission de particules ayant une grande pénétration dans la matière. Actuellement en clinique, ce sont les émetteurs β^- les plus utilisés, mais les particules α sont également prometteuses.

(1) Interaction rayonnement-matière

L'interaction, c'est le transfert d'énergie du rayonnement incident au milieu. Les effets d'une irradiation dépendent des ionisations et des excitations des atomes le long des trajectoires des particules ionisantes. Un rayonnement particulaire ou électromagnétique est ionisant (directement ou indirectement) s'il est susceptible d'arracher des électrons à la matière (Figure 6). Durant le transfert d'énergie, il y a trois aspects à considérer : le mécanisme intrinsèque de l'interaction (effet photoélectrique, effet Compton, création de paires), la conséquence sur la particule (les ralentissements aboutissant à son arrêt) et la conséquence sur le milieu (l'énergie déposée). Nous allons nous focaliser sur le dernier aspect c'est à dire sur l'effet sur le milieu.

Figure 6 : Classifications des rayonnements ionisants



(a) Transfert d'énergie linéique

Lorsque nous nous intéressons au milieu absorbant, nous utilisons la notion de transfert linéique d'énergie (TLE). Il s'agit de l'énergie moyenne déposée localement (ionisation-excitation) au milieu absorbant par une particule d'énergie spécifiée qui traverse une distance donnée dans le milieu exprimé en $\text{KeV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

Contrairement aux particules chargées (électron, positon, alpha), les photons ne sont pas directement ionisants. C'est le transfert d'une partie de leur énergie aux particules chargées qui secondairement vont déposer leur énergie par ionisation et excitation dans la matière.

Le TLE reflète et permet de quantifier la densité d'ionisation d'une particule donnée d'énergie connue, et de ce fait, la capacité à produire des dommages biologiques. En radiobiologie, les rayonnements ionisants sont classés en rayonnement de bas TLE (quelques $\text{KeV}/\mu\text{m}$) à faible densité d'ionisation et en rayonnement de haut TLE (de vingt jusqu'à plusieurs centaines de $\text{KeV}/\mu\text{m}$) à forte densité d'ionisation le long du trajet de la particule (particule alpha) (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques générales des différents rayonnements étudié en RIV

Rayonnements	Emin-Emax	Intervalle	TLE
Particules α	5-9 MeV	40-100 μm	80 KeV/ μm
Rayonnements β-	50-2300 KeV	0.05-12 μm	0.2 KeV/ μm
Électrons Auger	eV-KeV	2-500 nm	4-26 KeV/ μm

(b) Particule β -

Cet électron à vitesse élevée parcourt quelques mètres dans l'air, et est arrêté par du plexiglas. Son TLE est faible, il est de 0,2 KeV/ μm (51). Les radioisotopes de haute énergie tels que le ^{188}Re et ^{90}Y sont appropriés pour traiter des tumeurs volumineuses. Les radioisotopes de faible à moyenne énergie sont plutôt appropriés pour les petites tumeurs ou les métastases (Tableau 6) (51).

Tableau 6 : Principaux radioisotopes utilisé en radiothérapie interne vectorisée

Isotope	Demi-vie	Énergie (MeV)
^{67}Cu	61.9 heures	0.57
^{90}Y	2.67 jours	2.28
^{131}I	8.02 jours	0.61
^{177}Lu	6.7 jours	0.50
^{188}Re	17 heures	2.13

(c) Particule α

Cette particule est facilement stoppée et ne parcourt que quelques centimètres dans l'air. Son TLE est très élevé, entre 80 et 100 KeV/ μm . Ces propriétés sont appropriées pour traiter des très petites tumeurs (Tableau 7) (51).

Tableau 7 : Principaux radio-isotopes émetteurs de particule α utilisés en radiothérapie interne vectorisée

Isotope	Demi-vie	Énergie (MeV)
^{211}At	7.2 heures	6.79
^{212}Bi	60.6 minutes	7.80
^{225}Ac	10 jours	6.83

(d) Les électrons Auger

Cette émission est le produit du phénomène de capture électronique. Le noyau instable capture un électron gravitant à proximité, sur une orbitale électronique proche. La capture d'un électron crée une nouvelle lacune sur une autre orbitale, le phénomène se répète jusqu'à la couche électronique la plus externe. Chacune des transitions électroniques s'accompagne

d'une émission d'un photon X qui va arracher un électron des couches électroniques externes de l'atome, c'est l'émission d'un électron Auger. On compte environ 5 à 30 émissions d'électron Auger par désintégration. Leur TLE est assez élevé soit 4 à 25 KeV/ μm , leur parcours est très faible, de l'ordre de quelques nm (51).

Un des isotopes utilisant ce phénomène est l'Indium 111 qui, historiquement, a été le premier isotope couplé aux analogues peptidiques de la somatostatine à visée diagnostique et thérapeutique.

(2) Radiobiologie

La radiobiologie correspond à l'étude des effets biologiques secondaires aux rayonnements ionisants. Il est décrit chronologiquement 5 phases successives aboutissant à la création de dommages biologiques (*Figure 7*).

Les processus primaires, « physiques », extrêmement rapides se produisent à $10^{-19} < t < 10^{-15}$ s. Ils correspondent à l'ionisation-excitation directement de molécules d'ADN (effets directs, plus rares) ou plus fréquemment de l' H_2O .

Vient ensuite une étape « physico-chimique », $10^{-15} < t < 10^{-12}$ s, où les produits de l'interaction atteignent la température du milieu, le phénomène de thermalisation aboutit à la formation de produits radicalaires tel que l' OH° et H° . La radiolyse de l'eau produit également des espèces non radicalaires telles que le peroxydes d'hydrogène H_2O_2 . Il s'agit d'une espèce réactive de l'oxygène très délétère pour les cibles biologiques.

Entre $10^{-12} < t < 10^{-6}$ s, phase « chimique », où les différentes espèces diffusent et réagissent entre elles (entre radicaux-radicaux). S'ensuit une phase « biochimique » où les produits de radiolyse de l'eau causent des changements biochimiques de la molécule d'ADN. Ces processus sont appelés effets indirects.

La réaction biochimique est à l'origine d'altérations moléculaires touchant l'ADN (cassure simple ou double brin, modification des bases, pontage ADN-ADN, pontage ADN-protéine), la membrane et les protéines (*Figure 8*) (52).

Figure 7 : Chronologie des événements radio-induits

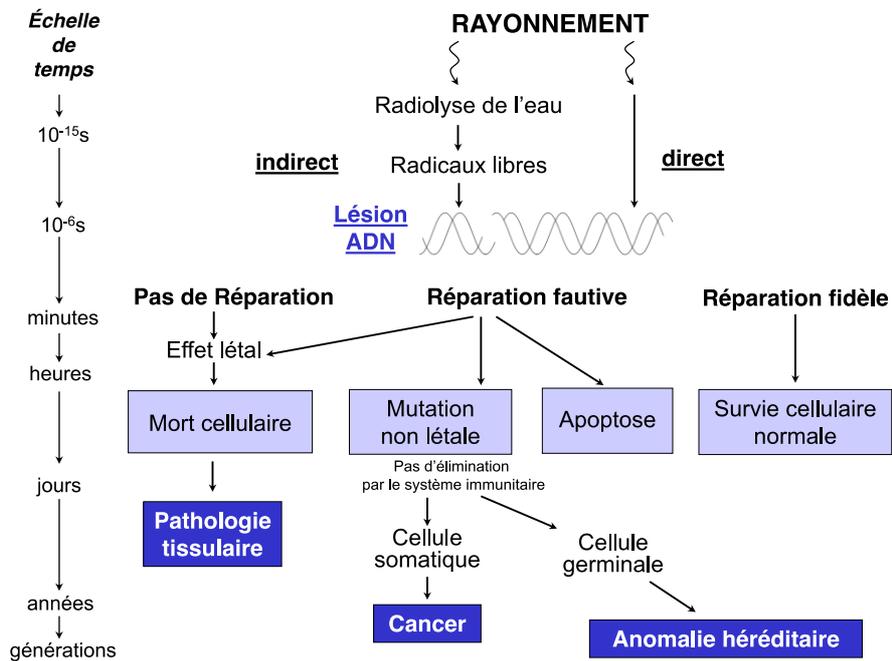
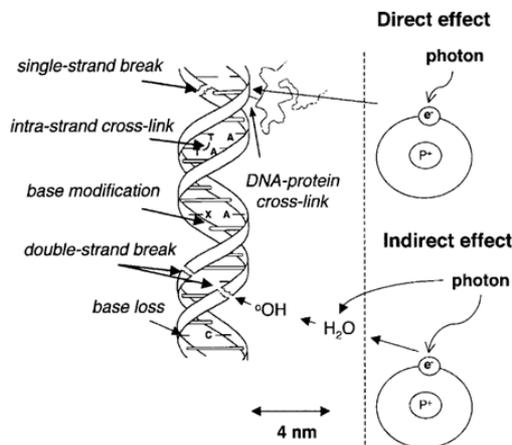


Figure 8 : Action directe et indirecte des rayonnements ionisants (Pouget et al.)



Les lésions de l'ADN sont détectées par des protéines qui transmettent un signal à des protéines effectrices (ATM/ATR). Ces dernières activent par phosphorylation un ensemble de protéines impliquées dans l'arrêt du cycle cellulaire, dans l'apoptose ou bien dans les mécanismes de réparation. C'est l'ensemble de ces modifications métaboliques et enzymatiques responsables d'un déséquilibre entre les phénomènes de régulations positives et négatives qui va aboutir à un maintien ou non de l'équilibre cellulaire. Les réparations de mauvaise qualité peuvent engendrer des phénomènes d'oncogenèse.

L'organisation des tissus (tumoraux et non-tumoraux) va conditionner le délai d'apparition des lésions radio-induites (précoces ou tardifs). Les tissus à renouvellement rapide et/ou hiérarchisés (cellules tumorales, épithéliales) vont plutôt développer des effets aigus. Les tissus non hiérarchisés et/ou à renouvellement lent auront un effet tardif des rayonnements.

(3) Concept de dose

La dose absorbée représente l'énergie cédée par le rayonnement à la matière qu'il rencontre exprimée en Gray (Joules/Kg), et correspond à une dose « physique ».

Une dose physique similaire peut être à l'origine de différents degrés d'efficacité biologique en fonction du TLE. À TLE élevé, la dose nécessaire pour produire un même effet biologique est faible. Quand le TLE augmente les dommages à l'ADN sont plus importants. Ceci correspond à **la dose équivalente**, calculée en pondérant la dose absorbée par un facteur dépendant du rayonnement.

Pour expliquer la corrélation entre comportement cellulaire et irradiation, un modèle linéaire quadratique a été proposé en radiothérapie externe régie par deux entités. La première entité α est proportionnelle à la dose, les lésions sont considérées comme directement létales. La deuxième entité β représente l'accumulation de lésions subtotaux conduisant à la mort cellulaire résultant de l'interaction d'au moins deux lésions induites par des rayonnements ionisants différents.

Le rapport α/β représente la probabilité relative d'induction de lésions directement létales et sub-létales. La valeur du rapport ne renseigne pas sur la radiosensibilité des cellules concernées. Un même rapport peut se retrouver dans deux lignées cellulaires de radiosensibilités très différentes.

Ce qui nous importe ici, c'est l'impact du rayonnement sur les tissus, autrement dit **la dose efficace biologique**. Elle permet de prendre en compte les différences de radiosensibilités des tissus (α ; β), la vitesse de réparation entre les tissus sains et tumoraux, le type de radiation, le débit de dose. La réponse cellulaire est hautement dépendante de la nature du tissu irradié (profil génétique, index de prolifération) et de son microenvironnement (54).

Le débit de dose correspondant à la rapidité avec laquelle une dose de rayonnement est administrée, est crucial pour expliquer les effets biologiques qui en résultent. Cette rapidité est exprimée par le débit de dose en $\text{Gy}\cdot\text{s}^{-1}$ ou en $\text{Gy}\cdot\text{h}^{-1}$ $\dot{d} = dD/dT$ avec D la dose absorbée et T le temps.

De façon classique, notamment en radiothérapie externe, la dose absorbée d'irradiation va conditionner la prépondérance à l'apparition des effets déterministes ou aléatoires. Les effets déterministes, observés généralement pour des fortes doses de façon précoce (dans les 2 mois), apparaissent de façon linéaire à la dose reçue une fois la zone seuil du tissu dépassée.

Les effets stochastiques, plus débattus dans la littérature sont observés à des faibles doses de façon tardive. Actuellement, il y a une remise en question du concept de relation linéaire sans seuil appliqué à cet effet, notamment avec la notion d'hormesis (54).

(4) Radiobiologie appliquée à la médecine nucléaire

Les effets de la radiothérapie externe en termes d'efficacité et de toxicité sont dépendants des doses absorbées délivrées aux tissus (effets déterministes). En radiothérapie interne, la quantification de la dose absorbée est aussi indispensable à la compréhension des effets tissulaires. Pendant l'irradiation interne, contrairement à la radiothérapie externe, les cellules sont irradiées pendant une longue période continue, à faible débit de dose et de façon très hétérogène. Ces effets dépendent des conditions tissulaires, cellulaires et également du système immunitaire du sujet.

Outre l'effet « bystander » bien connu, correspondant à l'apoptose des cellules non directement concernées par l'irradiation (53,55). Il existe un deuxième effet : l'effet « abscopal » correspondant à la constatation d'effet à distance d'une irradiation localisée. Ceci est expliqué par la réponse humorale anti-tumorale secondaire à l'irradiation. Cette réponse est complexe. Elle fait intervenir différents mécanismes : le relargage de cytokines, l'activation des lymphocytes T, l'accroissement du nombre de cellules présentatrices d'antigène (56). À l'image d'une vaccination, l'irradiation des cellules tumorales stimule et régénère l'immunité anti-tumorale. La synergie recherchée entre radiothérapie et immunothérapie est donc cohérente (57).

Ces phénomènes sont importants à prendre en compte dans l'irradiation systémique à faible dose. Cela permettrait une immuno-surveillance accrue contre les cellules tumorales.

Il a été vu supra, que la progression tumorale des méningiomes impliquait des voies de signalisation commune à celle de l'oncogenèse. La présence également de VEGF laisse à penser que ces phénomènes de régulation de l'immunité sont possiblement transposables au modèle du méningiome.

(5) Étude de dosimétrie interne

L'étude dosimétrique des lésions cibles ou des organes à risque (OAR) en radiothérapie interne vectorisée (RIV) est capitale pour essayer de mettre en évidence une corrélation dose-effet, évaluer la toxicité et optimiser les activités administrées de façon individuelle. Sa mise en œuvre est difficile. Elle repose sur le formalisme du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) (58). Le calcul de la dose absorbée repose sur l'intégration d'une courbe temps activité et suit les grandes étapes suivantes : la localisation par imagerie scintigraphique du radiopharmaceutique injectée, la quantification de l'activité dans l'espace (*dans le patient*) et

dans le temps, la détermination du nombre de désintégrations radioactives ayant eu lieu dans chaque région source (activité cumulée) et le calcul dosimétrique proprement dit. Bien que chacune des étapes de la chaîne du calcul dosimétrique réponde aux principes du MIRD, il existe une grande variété de protocoles dosimétriques. Ces dernières années sont marquées par un intérêt croissant pour la dosimétrie interne notamment des organes à risque. Cependant peu d'études traitent de la dosimétrie aux tumeurs et de la corrélation dose-effet (59). L'enjeu réside également dans la mise en place d'une dosimétrie interne simplifiée pouvant être compatible avec la routine clinique. Le temps caméra est précieux. Il faut essayer de réaliser un nombre de scintigraphie post-thérapeutique adéquat pour réaliser une dosimétrie s'intégrant facilement dans la pratique clinique en gardant une certaine fiabilité et reproductibilité de la méthode. Le but étant d'essayer de prédire/prévenir des potentielles toxicités que le patient pourrait développer compte tenu de la dose délivrée aux organes à risque notamment pour les toxicités rénales. Un autre objectif est d'essayer de mettre en évidence une relation dose-effet et se questionner sur l'efficacité du traitement : est-ce que la dose délivrée est insuffisante ou bien le modèle tumoral inadapté à ce type de traitement ?

2. Médecine nucléaire et analogue de la somatostatine

a) *La somatostatine et ses récepteurs*

(1) *La somatostatine*

La somatostatine est un peptide ubiquitaire. Elle circule sous deux formes activées : une forme à 14 acides aminées prédominant au niveau cérébral/hypothalamique, et une forme à 28 acides aminées prédominant dans la région gastro-entéro-pancréatique. Elle interagit de façon très affine avec une famille de récepteurs couplés aux protéines G transduisant un signal inhibiteur. La somatostatine est aussi connue sous le nom de SRIF (Somatostatin-Release Inhibiting Factor).

En raison de sa courte demi-vie (de l'ordre de 3 minutes), des analogues stables de la somatostatine ont été synthétisés : l'octréotide, le lanréotide et le valpréotide. Ils ont des affinités différentes pour les récepteurs de la somatostatine. L'octréotide a une affinité plus élevée pour les récepteurs SST2 puis SST5 et SST3. Son affinité est très faible pour les récepteurs SST4 et SST1. Le but du développement de ses analogues, plus résistants à la dégradation de l'hormone native est à visée diagnostique et thérapeutique. En Médecine Nucléaire, on radiomarque un analogue synthétique de la somatostatine avec des isotopes à visée diagnostique ou thérapeutique.

(2) Les récepteurs de la somatostatine

Il existe 5 sous-types de récepteurs de la somatostatine appartenant à la famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G inhibitrices. Ils sont exprimés par de nombreux tissus (Tableau 8) (60). Leur homologie oscille entre 40 et 60%. Une fois internalisé, l'effet produit est inhibiteur sur de nombreuses fonctions endocrines et exocrines. Par exemple au niveau hypothalamo-hypophysaire, la somatostatine régule la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et de la TSH ; au niveau pancréatique, il y a une inhibition de la sécrétion de l'insuline, du glucagon ou des enzymes digestives ; au niveau gastro-entérale, il y a une inhibition des hormones, des peptides gastro-intestinaux et de la motilité intestinale.

Le sous-type 2 est particulier car il existe plusieurs unités transcriptionnelles notamment SSTR2b qui ont un effet stimulateur sur la prolifération cellulaire contrairement aux autres (61). Lors de son internalisation, l'analogue de la somatostatine radiomarqué va exercer son action cytotoxique.

Tableau 8 : Profil d'expression des SSTR dans les tissus humains.

Tissu	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Hypophyse	+	+	+	+	+
Parathyroïdes	+	-	+	+	-
Thyroïde	+	-	+	+	+
Poumons	+	-	-	+	-
Cœur	-	-	-	-	+
Estomac	+	+	+	+	+
Pancréas	+	+	+	+	+
Foie	+	+	-	-	-
Rate	-	+	-	-	-
Médullosurrénale	-	+	-	-	+
Côlon	+	+	-	-	+

(3) Expression des récepteurs de la somatostatine dans le méningiome

Les méningiomes font partie des tissus humains surexprimant fortement les récepteurs de la somatostatine (62). Des études ont montré que l'expression immuno-histochimique des SSTR2 dans les méningiomes était proche ou égale à 100% (Tableau 9) (41,63). L'expression intense de ces récepteurs à l'image de certaines tumeurs neuroendocrines ont amené à l'émergence de l'utilisation des analogues de la somatostatine radiomarqués dans cette pathologie.

Outre les tumeurs neuroendocrines et les méningiomes, ces récepteurs sont exprimés par d'autres tumeurs (Tableau 10) (60). Les récepteurs sont aussi exprimés par les lymphocytes

et les monocytes activés retrouvés dans certaines pathologies inflammatoires (sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde) (64,65).

Tableau 9 : Revue de la littérature concernant l'expression des SSTR2 dans les méningiomes : 1998-2016 in Graillon et al.

Études	Graillon et al., 2017	Silva et al., 2015	Agaimy et al., 2014	Barresi et al., 2008	Durand et al., 2008	Arena et al., 2004	Schulz et al., 2000	Dutour et al., 1998
Nbre de tumeurs	50	60	68	35	22 26	42	40	20
Méthode	PCR	IHC	IHC	IHC	IHC PCR	PCR	IHC	PCR
SSTR2A expression (%)*	100	100	87	74	64 100	79	70	100

IHC = immunohistochimie

* Résultats sont exprimés comme le pourcentage d'expression des SSTR par les tumeurs

Tableau 10 : Profil d'expression des SSTR dans les tumeurs non neuroendocrines et non méningiomateuses

Tumeur	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Cancer du sein	+	+	+	+	+/-
Lymphome	-	+	-	-	-
Carcinome hépato-cellulaire	-	+	-	-	-
Cancer de la prostate	+	+	+	-	-
Cancer colo-rectal	+	+	-	-	+/-
Neuroblastome	-	+	-	-	-
Médulloblastome	-	+	-	-	-

b) Les analogues peptiques de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique.

Historiquement, le premier radiomarquage d'un analogue de la somatostatine a été effectué à l'¹¹¹Indium (¹¹¹In-pentétréotide-Octreoscan®). Depuis une quinzaine d'année, un autre radioisotope a vu son intérêt croître, le ⁶⁸Gallium permettant aussi, via un chélateur, le marquage des analogues de la somatostatine.

(1) ¹¹¹Indium-pentétréotide

(a) Caractéristiques du radiopharmaceutique

L'¹¹¹Indium est un isotope radioactif émetteur gamma (2 pics énergétiques 173 et 247 KeV). Sa demi-vie est de 67h. Son comportement pharmacocinétique est déterminé par son vecteur : le pentétréotide.

(b) Déroulement de l'examen

Le premier jour, le radiopharmaceutique est injecté par voie intraveineuse. Des images planaires, statiques antérieures et postérieures centrées sur les régions abdomino-pelviennes sont réalisés entre 4 et 6 heures après injection.

Une deuxième acquisition d'images est systématiquement réalisée à 24 heures, l'accumulation pathologique du radiotracer peut être tardive. Un balayage corps entier et une acquisition tomoscintigraphie couplée à une TDM centrée sur la région d'intérêt sont effectués. L'élimination du radiotracer se fait en partie par voie bilio-digestive (2% d'excrétion hépatobiliaire).

(c) Quel intérêt de ce radiotracer dans le méningiome ?

Aujourd'hui ce radiopharmaceutique ne présente plus d'intérêt diagnostique tant sur le plan médical qu'économique. L'accès au générateur $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ relativement répandu en France laisse peu de place pour la poursuite de la réalisation de cet examen. Qui plus est, il s'agit d'un radiotracer irradiant du fait de sa longue demi-vie et son signal est recueilli par une gamma-caméra dont la résolution spatiale est moins bonne que la technologie TEP. Concernant son intérêt thérapeutique, il ne sera pas abordé dans ce travail car devenu obsolète en France.

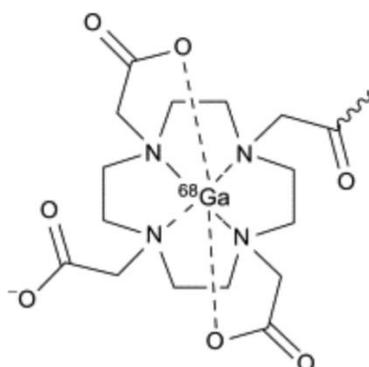
(2) Les analogues de la somatostatine (SSTa) radiomarqués au $^{68}\text{Gallium}$

(a) Les caractéristiques radiopharmaceutiques du $^{68}\text{Gallium}$ -DOTA-SSTA

Il s'agit d'un métal trivalent du groupe 13. Il est issu du $^{68}\text{Germanium}$ à partir d'un générateur $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ se trouvant sur site. Sa demi-vie est de 68 minutes. C'est un émetteur de positon, il se désintègre dans 89% des cas en émettant une particule β^+ , ou dans 11% des cas par capture électronique pour donner un élément stable le ^{68}Zn . L'énergie maximale du β^+ émis est de 1,89 MeV (0,63 MeV pour le ^{18}F) et son parcours moyen dans l'eau est de 3,1 mm (0,6 mm pour le ^{18}F) (66).

Le radiomarquage d'un peptide au $^{68}\text{Gallium}$ nécessite la présence d'un chélatant. Le chélatant complexe le métal, reste lié *in vivo* à la molécule. Le plus utilisé est l'acide 1,4,7,10 tétraazacyclododécane-N,N',N'',N'''-tétra-acétique ou DOTA (Figure 9). Classiquement, un groupe carboxyle est utilisé pour former une liaison amide avec l'extrémité NH₂ du peptide (67).

Figure 9 : Structure du complexe ^{68}Ga -DOTA



(b) Profil d'affinité des SSTa

Nous avons montré que les méningiomes surexpriment de façon intense les SSTR2. Selon le radiopeptide utilisé, le profil d'affinité à ces récepteurs est différent (*Tableau 11*) ; plus le CI_{50} (concentration inhibitrice médiane) est faible plus l'affinité de liaison aux récepteurs est grande.

L' ^{111}In -DTPA-octréotide se fixe principalement sur les SSTR2.

Le ^{68}Ga -DOTA-TOC [^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³]octreotide est le premier peptide marqué au ^{68}Ga utilisé en clinique. Il possède une affinité élevée pour les SSTR2 et SSTR5.

Le ^{68}Ga -DOTA-TATE [^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³]octreotate est le radiotracer le plus affiné pour les SSTR2.

Le ^{68}Ga -DOTA-NOC [^{68}Ga -DOTA⁰-1NaI³]octreotide est le plus récent, il présente une affinité pour les SSTR2, SSTR5 et SSTR3.

Ces peptides ont une affinité similaire ou accrue pour le sous-type 2 des SSTR par rapport à l' ^{111}In -DTPA-octréotide.

Tableau 11 : Profil d'affinité des ligands des récepteurs de la somatostatine (CI_{50} : nM)

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
^{111}In -DTPA-octréotide	> 10000	22	182	>1000	237
^{68}Ga -DOTA-TOC	> 10000	2,5	613	>1000	73
^{68}Ga -DOTA-TATE	> 10000	0,2	>1000	300	377
^{68}Ga -DOTA-NOC	> 10000	1,9	40	260	7,2
Somatostatine	5,2	2,7	7,7	5,6	4
Octréotide	>10000	2	187	>1000	>1000

(c) Dosimétrie

Outre l'affinité plus élevée des ^{68}Ga -DOTA-SSTa aux SSTR2 par rapport à l' ^{111}In -DTPA-octréotide, l'irradiation du patient est également plus faible. Un examen effectué avec des MRP couplés au ^{68}Ga délivre environ 3mSv au patient contre 9mSv pour l'Octréoscan® (68).

(3) TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa : généralité

(a) Déroulement de l'examen

Il n'y a pas de préparation particulière du patient en amont de l'injection de ce radiotracer (pas besoin de respecter un jeûne).

L'administration se fait par voie intraveineuse avec pose d'une voie veineuse avant l'injection. L'activité administré doit être d'au moins 100 MBq. L'acquisition des images se fait à environ 60 minutes post-injection. Dans le cadre des méningiomes, le champ d'acquisition est centré sur la région cérébrale et le corps entier lors du premier examen (jusqu'à la racine des cuisses). L'acquisition centrée sur la région cérébrale est effectuée, en l'absence de métastase.

Les images tomographiques doivent être reconstruites selon un algorithme de reconstruction itératif, avec technologie de temps de vol lorsque celle-ci est disponible. Le processus de reconstruction doit inclure les corrections habituelles (atténuation grâce à la carte μ du scanner, décroissance radioactive, temps mort, normalisation, diffusé) (69).

(b) Biodistribution physiologique, pièges et artéfacts du ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa

(i) *Fixation physiologique*

Le ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa est rapidement éliminé du sang par les voies urinaires. L'activité maximale d'accumulation tumorale est atteinte à 70 \pm 20 min après injection.

Les analogues de la somatostatine se fixent aux tissus et organes exprimant les SSTR. Les fixations physiologiques les plus intenses sont retrouvées dans la rate, les surrénales, les reins, l'hypophyse et le foie (*Figure 10A*). La thyroïde, les glandes salivaires, l'estomac et les intestins peuvent également fixer le traceur.

Il peut exister une faible fixation physiologique de la prostate et des glandes mammaires (69). Le pancréas fixe le traceur (DOTA-TATE, DOTA-NOC, DOTA-TOC) de façon inconstante, notamment au niveau de l'uncus.

Figure 10A et 10B : Biodistribution physiologique (A) et pathologique (sarcoïdose) (B) du ^{68}Ga -DOTATOC (MIP)



(ii) *Limites, pièges et artéfacts*

(a) Hypophyse

Dans le cadre des méningiomes, la fixation physiologique de l'hypophyse peut être limitant. En effet, il pourrait être difficile d'apprécier l'extension d'un méningiome de la base du crâne à la selle turcique.

(b) Pancréas

La fixation inconstante intense de l'uncus du pancréas s'explique par la prédominance d'îlot cellulaire endocrinien ou bien par une hyperplasie cellulaire. L'interprétation de cette fixation doit être prudente (70). Les études sur les paramètres semi-quantitatifs pour faire la distinction entre fixation pathologique et physiologique sont contradictoires (71,72).

(c) Rate

Les nodules de splénose ou les rates intra-pancréatiques peuvent fixer intensément le radiotracer et être pris à tort pour une carcinose péritonéale ou une TNE de la queue du pancréas. En cas de doute, une scintigraphie au globules rouges marqués au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ peut être utile.

(d) Processus ostéoblastique

Les ostéoblastes expriment les SSTR2. Des fixations peuvent être présentes dans les remaniements osseux dégénératifs, les fractures, les dysplasies fibreuses et les hémangiomes vertébraux. Ces fixations faibles ne posent pas de problèmes d'interprétation compte tenu du scanner associé (70).

(e) Processus inflammatoire

Les monocytes et les lymphocytes expriment les SSTR2. Il est assez commun de voir des fixations de faible intensité des sites inflammatoires comme les ganglions médiastino-hilaires axillaires et inguinaux (*Figure 10B*), ou des cicatrices de radiothérapie (70).

(4) Intérêt de la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa dans les méningiomes

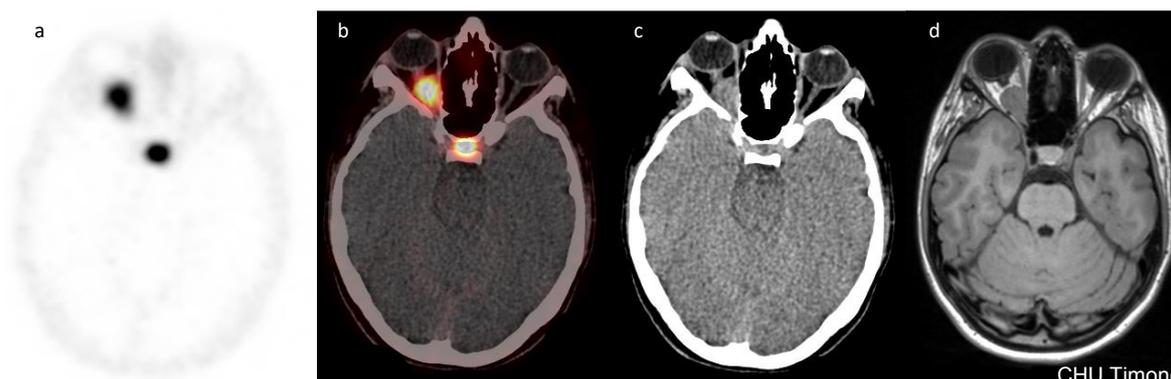
Cet examen peut intervenir à différent moment de la prise en charge d'un patient.

(a) Intérêt diagnostique

(i) *Diagnostic positif*

Le diagnostic du méningiome est relativement aisé en imagerie morphologique. Il peut persister des doutes quand le méningiome est très hétérogène, ou que son point de départ intra/extra-axial est mal défini. La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa permet une meilleure détectabilité des méningiomes. Dans une étude menée avant radiothérapie sur 190 méningiomes, l'IRM injectée a pu identifier 177 méningiomes (90%) contre 90 pour la TEP (73). Le manque de sensibilité de l'IRM réside dans l'analyse plus difficile de l'os notamment pour les méningiomes de la faux ou de la base du crâne. La TEP peut avoir un intérêt quand l'aspect IRM est équivoque dans le but de donner un argument supplémentaire au diagnostic de méningiome. Cela est notamment vrai pour les lésions des nerfs optiques (*Figure 11*) (74). Les méningiomes ont tendance à avoir une intensité de fixation plus forte que les autres pathologies telles que les esthésioneuroblastomes, les gliomes, les dysplasies fibreuses, les métastases osseuses ou les lésions inflammatoires (69,73). Au total, la TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa peut avoir un intérêt dans le diagnostic des nouvelles lésions méningiomateuses en IRM, notamment pour affirmer le diagnostic ou bien pour détecter d'autres lésions synchrones (11).

Figure 11 : TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTATOC pour caractérisation d'une lésion intra-orbitaire droite



TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTATOC : hyperfixation intense de la lésion intra-orbitaire droite engainant le nerf optique fortement évocateur de méningiome. Hyperfixation physiologique de l'hypophyse sur la coupe de TEP (a) ; la coupe axiale fusionnée TEP-TDM (b) ; la coupe axiale de TDM et la coupe axiale IRM séquence T1 (d)

Sommerauer *et al.* ont étudié la corrélation entre le SUVmax et le taux de croissance tumorale de 64 méningiomes sur 23 patients (75). Les méningiomes ont été divisés en 3 groupes : méningiomes trans-osseux WHO I ; les méningiomes WHO I/II et les méningiomes WHO III. Les méningiomes anaplasiques ne montraient pas de corrélation avec la croissance tumorale du fait probablement d'une dédifférenciation avec perte d'expression des SSTR2.

Les méningiomes WHO I et II montraient une corrélation entre l'intensité de fixation et leur taux de croissance tumorale.

Au total, le SUVmax élevé semble prédictif d'une tumeur à évolution plutôt rapide dans les méningiomes différenciés nécessitant probablement une prise en charge thérapeutique dans un délai rapproché.

(ii) Bilan pré-chirurgical

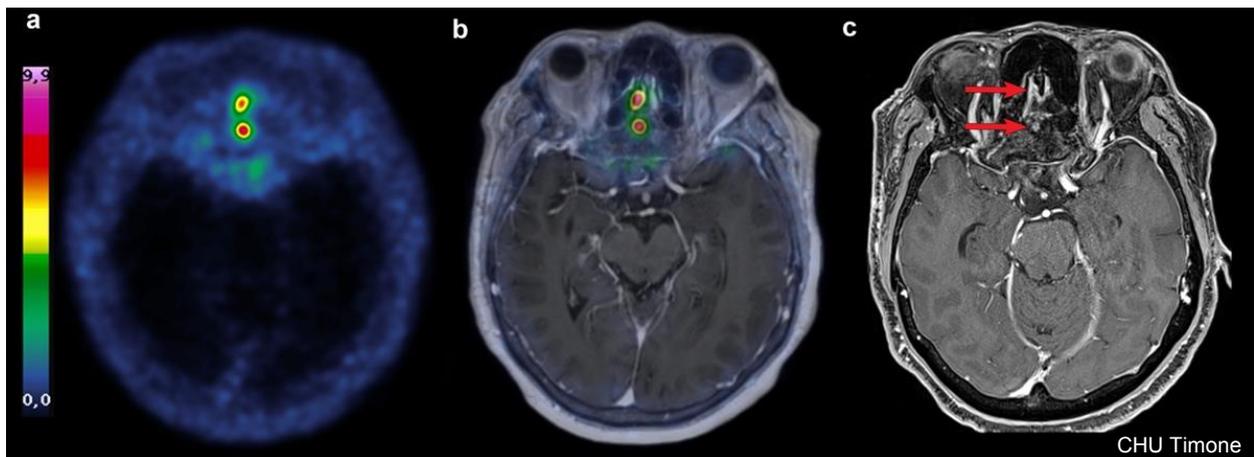
Les méningiomes avec extension osseuse sont ceux pour lesquels la résection chirurgicale complète est délicate à obtenir. La TEP ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa peut être effectuée en situation pré-chirurgicale pour évaluer l'extension osseuse du méningiome.

(iii) Bilan Post-chirurgical

La TEP au ⁶⁸Ga-DOTA-SSTa est probablement très intéressante dans l'évaluation post-chirurgicale quand il y a un doute sur la présence d'un résidu tumoral. Sachant que dans le cas des méningiomes de grade I (WHO 2016) avec résection complète, la radiothérapie externe n'est pas recommandée en adjuvant. La découverte d'un petit résidu non vu à l'IRM pourrait modifier la prise en charge en la complétant par une irradiation externe surtout s'il augmente de taille. Une étude évaluant la faisabilité de l'Octréoscan® pour la détection per-opératoire du méningiome par une sonde de comptage de la radioactivité guidant le chirurgien

a aussi évalué l'intérêt de la scintigraphie aux analogues de la somatostatine en post-opératoire (76). Dans le suivi, sur 3 des 18 patients, l'IRM et le scanner ne pouvaient pas faire la différence entre tissu cicatriciel post-opératoire ou récidue. La scintigraphie à l'Octréoscan®, a permis de trancher en faveur d'une récidue. Concernant les analogues de la somatostatine marqués au ^{68}Ga , Rachinger *et al.* ont montré la supériorité du ^{68}Ga -DOTATATE par rapport à l'IRM pour discriminer tissu cicatriciel post-chirurgical et récidue chez 9 patients (77). Au total, la TEP ^{68}Ga -DOTA-SSTa apparaît comme un bon allié pour faire la différence entre récidue et fibrose sur l'IRM post-opératoire. La Figure 13 montre 2 résidus tumoraux exprimant fortement les récepteurs de la somatostatine à 3 ans de la résection d'un méningiome olfactif qui étaient considérés comme un tissu équivoque en IRM. On remarque l'excellent rapport signal sur bruit de l'imagerie des résidus tumoraux de l'ordre du millimètre ce qui atteste de l'excellente sensibilité de cet examen.

Figure 12 : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC positive dans des résidus IRM négatif



TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC post-opératoire (3ans) avec hyperfixations intenses bifocales en regard de 2 résidus tumoraux de la lame criblée de l'éthmoïde (TEP coupe axiale) ; coupe fusionnée TEP-IRM axiale (A) ; IRM à 3 mois post-opératoire coupe axiale en T1 avec identification après relectures des résidus (flèches rouges)

(iv) Plan de traitement pré-radiothérapie externe

Le ratio de fixation tumeur sur bruit de fond cérébral est très élevé avec les analogues de la somatostatine radiomarqués au ^{68}Ga facilitant la délimitation tumorale (78). Lorsque la TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa est prise en compte dans le plan de traitement en radiothérapie externe, il a été montré dans plusieurs études une modification du GTV (growth tumor volume) (79–81). Cette meilleure appréciation du GTV a permis de réduire la dose aux organes à risque notamment au chiasma optique (82). Récemment, une étude menée par Kressl *et al.* a montré que l'intégration de la TEP (aux analogues de la somatostatine et aux acides aminés radiomarqués) dans le plan de traitement en radiothérapie permet un meilleur contrôle local de la maladie dans les méningiomes de bas grade (83). Cette étude concernait le traitement des méningiomes effectués en condition adjuvante après résection subtotale ou lors des

récidives. De plus, la reproductibilité inter-observateur du contourage lésionnel en radiothérapie est meilleure en intégrant la TEP à la ^{11}C -Méthionine dans le plan de traitement de radiothérapie (84). Par conséquent, l'utilisation de la TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa avant radiothérapie externe peut faciliter le contourage lésionnel notamment dans des situations complexes d'infiltration osseuse ou de récurrence afin de minimiser les doses aux organes à risque (OAR).

(b) Intérêt théranostique

Actuellement, la TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa est la pierre angulaire dans le bilan d'éligibilité du patient à une radiothérapie interne vectorisée aux analogues peptidiques radiomarkés de la somatostatine. Historiquement, l'imagerie métabolique pré-radiopeptidothérapie était effectuée avec l' ^{111}In Indium-pentétréotide. Dans le cadre des TNE, le score qualitatif de Krenning a été mis en place pour rendre éligible les patients à la radiopeptidothérapie. Ce score évalue visuellement sur le balayage corps entier de l'Octréoscan® l'intensité de fixation des lésions par rapport à celle du foie et de la rate. Le score 0 indique qu'il n'existe aucune fixation tumorale du radiotraceur ; le score 1 correspond à une intensité de fixation tumorale < foie ; le score 2 à une intensité de fixation tumorale équivalente à celle du foie ; le score 3 à une intensité de fixation tumorale > foie et le score 4 à une intensité de fixation tumorale > rate (85). Pour rendre éligible le patient à la RIV par Lutathéra®, le score doit être supérieur ou égal à 2. Ce score a été quelque peu extrapolé à l'imagerie par TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa, le même seuil d'éligibilité est appliqué. Cependant, la TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa permet de détecter des lésions plus petites (<2cm) et les analogues de la somatostatines couplés au ^{68}Ga possèdent un profil d'affinité plus grand pour les SSTR expliquant également les meilleures performances diagnostiques de cet examen par rapport à celles de l'Octéroskan® (86). L'équivalence des examens est remise en question puisqu'il existe une surestimation des patients éligibles (score Krenning ≥ 2) par rapport à l'Octréoscan®. Dans l'étude de Hope *et al.* les patients ont réalisé les 2 modalités d'imagerie et environ 80% ont été classés dans le score 4 de Krenning en TEP-TDM versus 20% pour les patients ayant bénéficié de l'Octréoscan® en TEMP/TDM (87). En pratique, la plupart du temps en France que cela soit pour les TNE ou les méningiomes dès que la fixation est équivalente à celle du foie ou supérieure le patient est rendu éligible hors protocole imposant spécifiquement la réalisation d'un Octréoscan®. À noter que dans la cohorte NETTER-1, les patients éligibles étaient pour la plupart classés dans le score 3 ou 4 de Krenning selon l'Octréoscan® (90% des patients) (88).

c) *Les analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués à visée thérapeutique*

De façon générale, les radioisotopes à visée diagnostique sont émetteurs de photons gamma soit directement (^{99m}Techetium ; ¹¹¹Indium...) soit indirectement après émission d'une particule β+ et annihilation avec son antiparticule pour créer deux photons γ (¹⁸Fluor ; ⁶⁸Gallium ...). Les radioisotopes à visée thérapeutique vont émettre des particules (électrons Auger, particule α) qui vont interagir avec le milieu via des ionisations. Plus les particules émises ont une énergie élevée, plus le nombre d'interactions avec la matière est grand. Nous avons déjà évoqué les ordres de grandeur des énergies des différentes particules émises (particules α, β+, électrons Auger) (Tableau [5-7]). Les caractéristiques physiques des radioisotopes à visée thérapeutique avec leur trajet moyen dans la matière sont résumées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Caractéristiques physiques des radionucléides thérapeutiques

Radionucléide	Demi-vie	Émission	Énergie max (KeV)	Énergie moy (KeV)	Trajet moyen	Trajet maximal
Iode 125	60j	Auger	35		10 nm	
Radium 223	11,4 j	α	5078		10 μm	
Actinium 225	10 j	α	5800		70 μm	
Lutétium 177	6,7 j	β-/γ	498	147,7	0,7 mm	2 mm
Iode 131	8 j	β-/γ	606	192	0,9 mm	
Rhénium 186	3,8 j	β-/γ	1070	340,8	1,8 mm	
Yttrium 90	2,7 j	β-	2280	939,1	3,9 mm	12 mm

Dans notre cas les analogues peptidiques de la somatostatine peuvent être radiomarqués avec du ¹⁷⁷Lutetium ou bien de l'⁹⁰Yttrium. La biodistribution du radiotraceur à visée thérapeutique est superposable à la biodistribution des radiotraceurs marqués au ⁶⁸Ga.

(1) ¹⁷⁷Lutétium-DOTA-SSTa

(a) ¹⁷⁷Lutétium

Le ¹⁷⁷Lutétium a une demi-vie de 6,647 jours. Il se désintègre en ¹⁷⁷Hafnium. Les principaux rayonnements émis sont des particules β- à énergie moyenne (E βmoyenne = 149,35 keV (79% abondance) ; 111,69 KeV (9% abondance) ; 47,66 KeV (11,61 % abondance) et des photons gamma d'énergie 112 KeV (6,17% abondance) et 208,3662 KeV (10,36% abondance) visibles à l'imagerie. Compte tenu des caractéristiques physiques du ¹⁷⁷Lu, la taille idéale des lésions irradiées devraient être de 2 mm (pénétration maximale dans les tissus d'environ 2 mm et moyenne de 0,67 mm) (89).

La méthode de production peut être soit indirecte par l'irradiation d'Ytterbium (^{176}Yb) hautement enrichi en source neutronique ($^{176}\text{Yb}(n,\gamma) \rightarrow ^{177}\text{Yb} (\beta^-) \rightarrow ^{177}\text{Lu}$), soit directe via le $^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$ naturel ou enrichi ($^{176}\text{Lu} (n,\gamma) \rightarrow ^{177}\text{Lu} + ^{177\text{m}}\text{Lu}$). La méthode directe a un rendement plus élevé, un coût plus faible mais conduit à la production de $^{177\text{m}}\text{Lu}$ avec une demi-vie de 160 jours pouvant poser un problème de gestion de déchets.

(b) $^{177}\text{Lutétium-DOTATATE}$

Le radiomarquage de l'analogue peptidique (TATE) par le $^{177}\text{Lutétium}$ se fait via un chélateur (DOTA).

Le Lutathéra® est un MRP commercialisé de façon exclusive par le laboratoire français AAA (Advanced Accelerator Application) récemment racheté par le groupe pharmaceutique suisse Novartis. Actuellement, ce MRP a l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes. Pour le moment il n'existe pas d'AMM pour les tumeurs non intestinales.

(2) $^{90}\text{Yttrium-DOTA-SSTa}$

(a) $^{90}\text{Yttrium}$

L' $^{90}\text{Yttrium}$ n'existe pas à l'état naturel, c'est un produit de générateur ou de réacteur. Il est produit à partir de la désintégration du $^{90}\text{Strontium}$ avec émission de β^- et son élément fils est le $^{90}\text{Zirconium}$. Il a une période radioactive de 2,7 jours et est un émetteur β^- quasi pur. Les contributions des rayonnements X, γ et de la particule β^+ qui accompagnent sa transition nucléaire sont faibles. Cette dernière caractéristique est importante en Médecine Nucléaire car la scintigraphie post-thérapeutique ne pourra recueillir qu'un signal très faible en utilisant le rayonnement de freinage (Bremsstrahlung). La cible est centimétrique et idéalement de 34mm (89).

(b) $^{90}\text{Yttrium-DOTATOC}$

De nos jours l' $^{90}\text{Yttrium-DOTATOC}$ est moins utilisé que dans les années 2000 à cause de l'émergence du Lutathéra® et d'une toxicité plus importante au niveau rénal. Le nom commercial est l'OctreoTher® (Novartis).

(3) Quel radiotraceur pour quelle situation ?

Le profil d'affinité des ligands des récepteurs de la somatostatine à visée thérapeutique est résumé dans le Tableau 13. Malheureusement, aucune donnée sur le profil d'affinité du $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ n'a été trouvée dans la littérature. Nous faisons l'hypothèse que le profil d'affinité

est comparable aux deux analogues peptidiques de la somatostatine marqué au ^{177}Lu inscrit dans le tableau. L'affinité est globalement forte pour les analogues peptidiques de la somatostatine marquée au ^{177}Lu ou à l' ^{90}Y . Par conséquent, le profil d'affinité n'interviendra pas dans le choix du radioisotope.

La taille des lésions à traiter doit théoriquement établir le choix de l'isotope radioactif à utiliser. Selon le modèle mathématique de J.A. O'donoghue *et al.* (90) dont les résultats pour les radioisotopes d'intérêt sont résumés dans le Tableau 14, le diamètre optimal des lésions cibles est de l'ordre du millimètre pour le ^{177}Lu et de l'ordre du centimètre pour l' ^{90}Y afin d'être curatif.

Tableau 13 : Profil d'affinité des ligands des récepteurs de la somatostatine à visée thérapeutique (CI50 : nM) (71,90)

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
$^{90}\text{Yttrium-DOA-TOC}$	> 10000	11	389	>1000	114
$^{177}\text{Lu-DOA-BOC-ATE}$	-	2,4	11	-	8,3
$^{177}\text{Lu-DOA-NOC-ATE}$	-	3,6	31	-	15

Tableau 14 : Taille tumorale optimale des lésions cibles selon le radioisotope utilisé selon le modèle mathématique de O'donoghue *et al.*

Radionucléide	Énergie moyenne (KeV)	Diamètre optimal	Intervalle optimal
Lutétium 177	147,7	2 mm	1,2 - 3mm
<i>Iode 131</i>	192	3,4 mm	2,6 - 5 mm
Yttrium 90	938,1	34 mm	28 - 42 mm

Au total, il faudrait choisir le MRP selon la taille de la cible lésionnelle. Cependant, la toxicité des radioisotopes est sensiblement différente avec une toxicité rénale plus marquée pour l' $^{90}\text{Yttrium}$. Dans une étude portant sur la relation dose-effet entre l' $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ et la toxicité rénale sur 18 patients, Barone *et al.* ont mis en évidence une relation entre la dose biologique efficace (BED) cumulée aux reins > 45Gy et une baisse >20% de la clairance de la créatinine par an (91). Ces résultats sont confirmés par une étude de Bodei *et al.* évaluant la toxicité à long terme de la radiopeptidothérapie par $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ et $^{177}\text{LU-DOTATATE}$. La limite de cette étude réside dans le peu de patients traités par $^{177}\text{LU-DOTATATE}$ par rapport à l' $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ (5 vs 23 patients) et la durée de suivi (2 vs 8 ans). Dès les premières années de suivi après traitement par $^{90}\text{Y-DOTATOC}$, 9 patients ont montré dans les 5 ans une toxicité rénale avec une augmentation de la créatinine. Cette augmentation est inférieure à 1,5N pour 9 patients (toxicité de grade 1 selon le National Cancer Institute (NCI), 1 patient entre 1,5N et 3N (grade II) et 1 patient entre 3 et 6N (grade III). Pas de toxicité dans les 2 ans après traitement par $^{177}\text{LU-DOTATATE}$.

L'analyse de la perte de la clairance de la créatinine et de la BED a montré une toxicité rénale accrue chez les patients présentant un facteur de risque (HTA, diabète, âge, morphologie

rénale) et une BEDcumulée > 28 Gy. Le seuil de toxicité rénale chez les patients sans facteur de risque est une BEDcumulée fixée à 40 Gy.

Nous pouvons donc nous demander si dans les lésions de grande taille, il ne serait pas judicieux d'associer les 2 radio-isotopes afin d'équilibrer la balance efficacité/toxicité.

d) Déroulement de la radiopeptidothérapie au ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (LUTATHERA®) dans le service de médecine nucléaire de la TIMONE à Marseille.

(1) Généralités

(a) Consultation pré-radiopeptidothérapie

La consultation se déroule quelques semaines avant le traitement. L'équipe de Médecine Nucléaire s'assure durant cette consultation de la bonne éligibilité du patient. Le prérequis étant l'expression relativement intense des SSTR2 par les lésions cibles. Il est impératif que le patient ramène sa dernière IRM cérébrale. L'IRM cérébrale est capitale afin d'évaluer l'extension de la maladie et l'œdème péri-lésionnel. En effet, une maladie extensive au tronc cérébral ou un œdème trop important pourrait récuser le patient pour ce traitement. L'œdème cérébral tout comme en radiothérapie externe est une composante dont il va falloir tenir compte. L'œdème cérébral présent ou non sur l'IRM pré-thérapeutique va guider l'introduction ou l'augmentation des doses d'une corticothérapie (avant le traitement, après la première cure ou non nécessaire). La corticothérapie sera réévaluée pendant toute la durée du traitement et réajustée selon les signes cliniques. Elle doit être si possible la plus faible ou la plus courte possible pour éviter ses effets secondaires bien connus (prise de poids, diabète, etc). Déjà en 1989, une étude a montré que la corticodépendance chez les patients atteints de gliome radiothérapé était un facteur indépendant associé à une plus faible survie globale (92). Plus récemment, il a été décrit chez les patients suivi pour un glioblastome après radiothérapie externe et chimiothérapie que plus la dose était importante plus la profondeur de la lymphopénie était grande, et moins bonne était la survie globale des patients (93). Idéalement, le patient doit présenter un état général conservé ou relativement conservé (OMS de 0 à 2). Cependant dans le cas des méningiomes évoluant depuis un certain nombre d'année, nous pouvons être amené à traiter des patients déjà OMS 3. Une prise de sang récente est vérifiée. Il est recommandé de ne pas traiter des patients présentant une clairance de la créatinine < 50 mL/min ; Hb < 8g/dL ; plaquettes < 75 000/mm³ ; leucocytes < 2000/mm³ (sauf lymphocyte) ; altération de la fonction hépatique avec bilirubinémie totale > 3 N ou albuminémie < 30 g/L ; taux de prothrombine < 70% ; radiothérapie externe antérieure impliquant plus de 25 % de la moelle osseuse ; insuffisance cardiaque sévère NYHA III ou IV.

Le patient est informé des modalités de la thérapie ainsi que des effets secondaires potentiels notamment asthénie, anémie, thrombopénie.

(b) Avant l'injection de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Le patient est hospitalisé dans une chambre plombée la veille ou le matin même de l'injection du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Un examen clinique effectué par le médecin s'assure de l'absence de contre-indication à la réalisation de la cure. Les constantes (température, tension artérielle, fréquence cardiaque) et l'électrocardiogramme (ECG) sont vérifiés avant l'injection. Dans le cas des méningiomes, les signes cliniques majeurs pouvant contre-indiquer ou repousser une cure sont la présence d'une confusion mentale ou bien d'une détérioration motrice marquée pouvant témoigner d'un œdème évolutif mal toléré. Le dernier bilan sanguin datant d'environ 1 semaine avant la cure est vérifié (fonction hépatique, rénale, hématologie). Deux voies veineuses périphériques sont mises en place. Afin de protéger la fonction rénale, une solution d'acide aminée doit être initiée au moins 30 minutes avant la perfusion de Lutathera®. Un comprimé anti-émétique est administré environ 30 minutes avant le début de la perfusion.

(c) Injection de Lutathera®

L'injection se déroule sur environ 30-50 minutes par voie intra-veineuse. Il est décrit dans la littérature des modalités d'administration différentes comme par voie intra-artérielle (après cathétérisme de l'artère carotide externe par exemple) (94) ou intra-cavitaire. Récemment une étude a montré que l'administration de ⁶⁸Ga-DOTATATE intra-artérielle plus sélective des vaisseaux nourriciers des méningiomes augmentait la fixation tumorale du radiotracer d'un facteur compris entre 2 et 5 par rapport à une administration intra-veineuse (95).

(d) Post-injection de Lutathera®

À la fin de l'injection de Lutathera®, la perfusion de la solution d'acide aminé est poursuivie pour une durée totale de 4 heures. Un ECG et une tension artérielle sont à nouveau effectués pour s'assurer de la bonne tolérance du traitement. Le patient reste hospitalisé en chambre plombée une nuit après l'injection du radiotracer.

(2) Scintigraphie post-thérapeutique

Classiquement, le lendemain matin, soit environ 24 heures après l'injection, la scintigraphie post-thérapeutique est réalisée. Nous rappelons la particularité du ¹⁷⁷Lutétium résidant dans l'émission de photons gamma permettant la réalisation d'une scintigraphie post-thérapeutique de bonne qualité. La scintigraphie comporte à la fois un balayage corps entier et une TEMP-TDM centrée sur les lésions cibles.

Une fois l'imagerie effectuée et le contrôle de la bonne tolérance du traitement par le patient, il peut rentrer à son domicile.

(3) Surveillance inter-cure

Dans le cadre des méningiomes, la surveillance est triple. D'une part, elle comporte une surveillance biologique (hépatique, rénale et hématologique) à plusieurs reprises après la cure. D'autre part, une surveillance clinique est réalisée avec une consultation de suivi commune avec le neuro-oncologue et le médecin nucléaire dans les 15 jours précédant la cure suivante. Enfin, la surveillance par imagerie (IRM et TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC) est en général effectuée après la 2^{ème} et la 4^{ème} cure.

(4) Toxicité

Les toxicités sont ici classées par ordre d'apparition temporelle. La toxicité aiguë est définie par l'apparition d'effets secondaires pendant ou au décours immédiat du traitement. La toxicité semi-aiguë correspond aux toxicités pouvant apparaître en inter-cure et dans les 3 mois suivant la dernière cure. La toxicité tardive correspond aux effets secondaires présents plus de 3 mois après la fin du traitement.

(a) Aiguë

Les seuls effets secondaires aigus sont les nausées et les vomissements probablement imputables à la perfusion de la solution des acides aminées plutôt que le traitement en lui-même.

(b) Semi-aiguë

(i) Effet secondaire biologique

Nous retrouvons essentiellement une toxicité hématologique (thrombocytopenie, anémie et lymphocytopenie) transitoire n'allant généralement pas au-delà du grade 3 défini par l'OMS. L'antécédent de chimiothérapie est un facteur de risque de développer une toxicité hématologique dont la durée et la profondeur peuvent être plus marquée qu'un patient naïf de traitement systémique antérieur. Nous pouvons également retrouver de façon plus rare une toxicité hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques et une baisse de la filtration rénale glomérulaire. Ces toxicités peuvent être influencées par le terrain sous-jacent du patient.

(ii) *Effet secondaire clinique*

De façon globale dans la littérature, les effets secondaires décrits sont de type asthénie et quelques cas d'alopécie. Dans la série de cas qu'on évoquera ci-dessous, il a été rapporté par une patiente avec un œdème cérébral péri-lésionnel marqué en pré-thérapeutique une majoration transitoire de la confusion 48 heures après l'injection et ayant duré quelques jours. La toxicité neurologique a déjà été décrite chez deux patients dans l'étude de Gerster-Gilliéron *et al.* (96). Une deuxième patiente s'est plainte d'une majoration de ses nausées sans vomissement ayant duré 1 mois, la majoration d'une asthénie, d'une anorexie et d'une apathie. Chez cette patiente, une xérostomie est apparue secondaire à une toxicité des glandes salivaires, effet secondaire déjà décrit en post-radiopeptidothérapie dans les TNE.

(c) Tardive

(i) *Effet secondaire biologique*

Par analogie à la toxicité de la radiopeptidothérapie dans les TNE, on imagine une toxicité rénale tardive similaire que les TNE avec une diminution du débit de filtration glomérulaire d'environ 2% par an selon Sabet *et al.* (97). L'âge des patients n'aurait pas une influence significative sur la perte de la fonctionnalité rénale (98). La plupart des toxicités hématologiques et hépatiques se normalisent avec le temps.

(ii) *Effet secondaire clinique*

Les données de la littérature concernant les effets secondaires tardifs dans les études publiées sont rarement rapportées au-delà de 12 mois et le volume de patients est faible. Bartolomei *et al.* ont traité 29 méningiomes par ⁹⁰Y-DOTATOC. 12 mois après la fin des cures, ils rapportent une stabilité des symptômes neurologiques et de la dose des corticoïdes chez 41% des patients avec un index de Karnofsky (IK) relativement stable ou discrètement diminué (99). Les données sont à compléter pour affirmer s'il existe ou non un déclin cognitif ou un ralentissement psycho-moteur tardif pouvant être imputé seulement à la radiothérapie interne vectorisée.

Au total, ce traitement est relativement bien toléré, tant sur le plan clinique que biologique, si une bonne sélectivité des patients en amont a été effectuée.

(5) *Évaluation de la réponse thérapeutique*

(a) *Imagerie morphologique*

La réponse thérapeutique est évaluée en imagerie morphologique de façon classique par des critères de taille (RECIST 1.1). A l'issue de ces multiples mesures, nous concluons à une

progression, une maladie stable, une réponse partielle ou complète. Dans la pathologie méningiomateuse progressive réfractaire avec un gros volume tumoral, la probabilité avec laquelle nous pourrions arriver à une réponse partielle avec la RIV est plutôt faible. Ainsi, un autre paramètre peut être pertinent à quantifier si nous n'arrivons pas à obtenir une stabilisation ou une réponse partielle de la maladie : c'est la vitesse de croissance tumorale avant le traitement, pendant le traitement et après le traitement. L'objectif étant d'essayer de montrer un ralentissement significatif de la croissance tumorale.

(b) Imagerie métabolique

La réponse thérapeutique en TEP en Médecine Nucléaire se base sur la variation du SUV des lésions : $\text{standardized uptake value} = (\text{fixation dans le tissu d'intérêt en kBq/mL}) / ((\text{activité injectée en kBq}) / (\text{masse du patient en g}))$. Le SUVmax (valeur de la fixation au sein du voxel d'intensité maximale) est l'index le plus communément utilisé en TEP au ^{18}F -FDG. Il est corrélé à l'index métabolique du glucose. Cependant, dans le cadre du suivi des méningiomes en TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa, le SUVmax peut apparaître non approprié car son objectif premier est de conclure à une disparition de toute activité pathologique. Chez le peu de patients que nous avons traité et ayant bénéficié d'une évaluation TEP en inter-cure, nous avons constaté que les lésions traitées par Lutathéra® exprimaient toujours intensément les récepteurs de la somatostatine. Le SUVmax peut apparaître augmenté comme déjà décrit dans la cohorte de Seystahl *et al.*. Il nous faudrait un index plus pertinent pour apprécier et suivre la maladie dans son ensemble de façon précoce. Ainsi, est-il plus adapté d'utiliser le volume métabolique ou bien un autre index appelé TLG en TEP au ^{18}F -FDG (Total Lesion Glycolysis) correspondant au produit entre le SUVmoyen et le volume tumoral ? Ce dernier index appelé dans ce cas TLA (Total Lesion Activity) permettrait de connaître l'étendue des lésions résiduelles et leurs activités. Cependant, s'il existe une dédifférenciation des méningiomes durant le traitement aboutissant à une perte d'expression du SSTR et à une baisse du SUV cela peut biaiser la comparaison. Il a été décrit, *in vitro* à partir de cellule humaine de carcinome pulmonaire à petites cellules après irradiation externe à haute et faible dose, un phénomène appelé « up-régulation des récepteurs de la somatostatine radio-induit ». Ce phénomène pourrait aboutir à une surestimation du SUVmax dans les semaines qui suivent les cures de Lutathéra® (100,101).

Au total, le suivi des patients traités par Lutathéra doit se faire impérativement par évaluation morphologique mais aussi par imagerie métabolique via les récepteurs de la somatostatine afin d'essayer d'identifier un paramètre fiable pour d'évaluer la réponse thérapeutique précoce et tardive.

II. APPLICATION DE LA RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE DANS LE MÉNINGIOME

A. État de l'art : radiopeptidothérapie dans le méningiome.

1. Efficacité tumorale

En 2014, Kaley *et al.* ont émis des valeurs d'intérêts probables (*benchmarks*) pour évaluer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques dans le cadre des méningiomes réfractaires à la chirurgie et à la radiothérapie. Ils recommandent d'utiliser les valeurs suivantes : la survie sans progression (SSP) à 6 mois doit être >50% dans les grades I et >35% dans les grades II et III afin que la thérapeutique soit intéressante. Ces recommandations ont été émises pour évaluer les thérapeutiques médicamenteuses, cependant il apparaît intéressant de l'extrapoler dans l'évaluation de la radiopeptidothérapie concernant la même population (méningiomes réfractaires) (32).

En septembre 2019, Laudicella *et al.* ont publié les résultats des principales études concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome. La revue de la littérature concerne essentiellement les peptides radiomarqués à l'⁹⁰Yttrium et au ¹⁷⁷Lutétium et très peu à l'¹¹¹Indium. Nous avons vu supra que la pénétration tissulaire du ¹⁷⁷Lu et de l'⁹⁰Y était différente. Malheureusement, dans les études où ces deux MRP ont été utilisés, seuls les résultats globaux sont disponibles. Ainsi, nous ne pouvons pas définir la réponse thérapeutique imputable à chaque MRP dans l'étude de Seystahl *et al.* et Marincek *et al.* (102,103). En 2009, Bartolomei *et al.* ont publié la plus grande cohorte de méningiomes traités par ⁹⁰Y-DOTATOC, composée de 29 patients. Trois mois après la fin de traitement 66% des patients étaient stable et 34 % montraient une progression (99). Cependant, il faut noter que la réponse thérapeutique a été évaluée via les critères SWOG qui sont des critères plus « optimistes » que les critères RECIST effectués dans d'autres études. En effet, la maladie stable est définie par la somme des plus grands diamètres des lésions cibles ne variant pas de plus ou moins 50%. La survie sans progression (SSP) médiane des méningiomes OMS grade I était de 69 mois contre 31 mois pour les méningiomes OMS II et III. La plus grande cohorte de méningiomes traités par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE a été publiée par Seystahl *et al.* en 2016 avec 16 patients traités. La SSP à 6 mois était de 42% contre 49% dans la cohorte de Bartolomei *et al.* (99,102). Au total, selon la revue de la littérature, environ 28 patients ont été traités par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE seul, et un nombre inconnu de patients ont reçu du ¹⁷⁷Lu-DOTATOC seul dans l'étude de Marincek *et al.* (103). Avec l'incertitude de l'étude de Marincek *et al.* sur le nombre de patients exact ayant reçu chacun des MRP, on dénombre environ 95

patients traités par ^{90}Y -DOTATOC seul. Globalement, dans toutes les études, le nombre de patients traités est relativement faible, le suivi est court. Cependant, la tendance des résultats est plutôt positive. Les données de la cohorte de Kreissl *et al.* ont été complétées par une nouvelle publication faisant état du suivi à long terme (9 ans) après le traitement par 1 cycle de ^{177}Lu -DOTATATE et radiothérapie externe (104,105). Le Tableau 15 résume les résultats des principales publications concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome complété par quelques précisions par rapport au tableau de Laudicella *et al.* (106). Le Tableau 16 présente la survie sans progression selon le grade WHO des tumeurs traitées par ^{177}Lu -DOTATATE ou ^{90}Y -DOTATOC dans les six plus grandes cohortes publiées, complété par les données d'une cohorte traitée par radiothérapie et 1 cycles de ^{177}Lu -DOTATATE. Il existe néanmoins des données manquantes dans certaines cohortes. La survie sans progression à 6 mois des méningiomes de grade I varie entre 78% et 100% et chute à quasiment 0% dans les grade III. Concernant les grades II, la SSP à 6 mois des patients ayant un méningiome de grade II est non connue dans la cohorte de Bartolomei *et al.* (seule la SSP de l'ensemble des grades II et III est connu) rendant l'analyse totale imprécise. Il est nécessaire de compléter les données de la littérature par des résultats de patients traités par ^{177}Lu -DOTATATE. En effet, de nos jours, l' ^{90}Y -DOTATOC n'est quasiment plus utilisé et comme déjà évoqué ci-dessus, comparer des résultats de patients traités avec des MRP différents semble imprécis. En plus du grade tumoral et des thérapeutiques déjà effectuées, il serait pertinent de rajouter le volume tumoral traité (déjà précisé dans certaines études) et l'index de prolifération (Ki67) dans les futures études pour affiner les critères prédictifs de meilleure réponse thérapeutique.

Tableau 15 : Résultats des principales publications concernant la radiopeptidothérapie dans le méningiome

Auteur (réf)	Patients (cohorte totale)	Années	Thérapeutique	Cycles	Activité totale (GBq)	Réponse (pts)	PFS après traitement (mois)	Traitement antérieur	Suivi (mois)
Bartolomei et al. (99)	29 (29)	2009	⁹⁰ Y-DOTATOC	2–6	5–15	SD (19) PD (10)	61 (OMS1) 13 (OMS 2-3) (médiane)	Chirurgie x 26 ; RTE x 18 ; CT x 1 ; CT +RTE x1	40 (médiane) 4-77 (intervalle)
Gester-Gillierson et al. (96)	15 (15)	2015	⁹⁰ Y-DOTATOC	2–4	13 (médiane) 1.35–14.8 (intervalle)	SD (13) PD (2)	24 (médiane) 0-137 (intervalle)	Chirurgie x 6 ; Chirurgie + RTE X 3 ; Chirurgie + RTE + CT x 1 ; NC ou naïf connu x 5	49.7 (moyenne) 12-137 (intervalle)
Marincek et al. (103)	34 (34)	2015	⁹⁰ Y-DOTATOC (66 cycles) ; ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC (8 cycles)	1–4	1.5–18.3 (intervalle pour Y) 7.4–22.2 (intervalle pour Lu)	SD (23) PD (11)	NC	Chirurgie x 25 ; CT x 11 ; RTE x 1	21.8 (médiane) 1-137.4 (intervalle)
Seystahl et al. (102)	20 (20)	2016	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (16pts) ; ⁹⁰ Y-DOTATOC (3pts) ; combiné (1pt)	1–4	20.2 (médiane) 13.7–27.6 (intervalle)	SD (10) PD (10)	5.4 (médiane)	Chirurgie x 7 ; RTE x 18 ; EA x 8 ; CT x 6	20 (médiane)
Parghane et al. (107)	5 (500)	2019	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2–6	19.86 (moyenne) 13.28–29.97 (intervalle)	SD (5) ** ; PR (3)* ; PD (2)*	26.25 (moyenne) 16.65–35.84 (intervalle)	CT x 2 ; AS x 2 ; chirurgie x 1	19.4 (moyenne) 8-36 (intervalle)
Bodei et al. (108)	1 (51)	2011	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	6	22.3	SD (1)	36 (médiane)	NC	29 (médiane) 4-66 (intervalle)
Minutoli et al. (109)	8 (8)	2014	¹¹¹ In-pentetreotide (6) ; ¹¹¹ In-pentetreotide + ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (1pts) ; ¹¹¹ In-pentetreotide + ⁹⁰ Y-DOTATOC (1pts) ;	2–4	4.8–29 (intervalle)	SD (5) PD (1) PR (2)	NC	Chirurgie x 4 ; Chirurgie + RT x 1 ; Chirurgie + PRRT x 1 ; NC ou naïf x 2	4-50 (intervalle)
Van Essen et al. (110)	5 (22)	2006	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	2–4	14.8–29.6 (range)	SD (2) PD (3)	NC	Chirurgie + RTE x 3 ; RTE + CT x 2	3
Sabet et al. (111)	1 (22)	2011	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	3	18.7	SD (1)	NC	NC	3
Kreissl et al. (105) et Hartrampf et al. (104)	10 (10)	2012	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (4 pts) + RTE ; ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC (6 pts) + RTE	1	7.4 ± 0.3	SD (8) PR (1) PD (1) SD (7) PD (3) (9 ans)	91.1 (médiane) (13.8 - 111.4) (cohorte totale)	Chirurgie x 9 ; Chirurgie + RTE x 9	105 (moyenne) 38.2-111.4 (intervalle) (maladie stable)

Légende : SD : maladie stable ; PD : maladie en progression ; PR : réponse partielle ; RTE : radiothérapie externe ; CT : chimiothérapie ; AS : analogue de la somatostatine ; NC : non connu ; EA : embolisation artérielle ; * : Évaluation métabolique ; ** : Évaluation morphologique ; PFS : survie sans progression ; PTS : patients.

Tableau 16 : Survie sans progression à 6 mois des patients traités par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ou ⁹⁰Y-DOTATOC selon le grade WHO dans les 7 plus grandes cohortes.

	<i>Parghane et al., 2019</i>	<i>Seystahl et al., 2016</i>	<i>Gester-Gilliéron et al., 2016</i>	<i>Marincek et al., 2015</i>	<i>Bartolomei et al., 2009</i>	<i>Van Essen et al., 2006</i>	<i>Kreissl et al., 2012 + Hartrampf et al. 2020</i>	<i>Analyse totale avec les données disponibles issues des publications</i>
<i>MRP</i>	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE or ⁹⁰ Y-DOTATATE	⁹⁰ YDOTATOC	⁹⁰ YDOTATOC or ¹⁷⁷ Lu DOTATOC	⁹⁰ Y DOTATOC	¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	RT+ 1 cycle ¹⁷⁷ Lu-DOTA(TATE)/(TOC)	
<i>Nbre patients</i>	5	20 (16 pts ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE + 3 pts ⁹⁰ Y-DOTATATE + 1 combiné)	15	34 (66 cycles ⁹⁰ YDOTATOC et 8 cycles ¹⁷⁷ Lu DOTATOC)	29	5	10	118
<i>WHO Grade I pts (%)</i>	NC	5 (25%)	9 (60%)	5 (15%)	14 (48%)	NC	6 (60%)	
<i>BRR (pts)</i>	NC	SD 100%	SD 100%	NC	SD 85.7%	NC	SD 83% (5) CR 17%	SD 91.2% (31/34) ; CR 3 % (1/34)
<i>GI PFS6</i>	NC	100%	100%	NC	78.6%	NC	100%	91.2% (31/34)
<i>GI PFS médiane (mois)</i>	NC	32.2	NC	NC	61	NC	108.2	
<i>WHO Grade II pts (%)</i>	NC	7 (35%)	2 (13%)	6 (18%)	9 (31%)	NC	2 (20%)	
<i>BRR (pts)</i>	NC	SD 57% (4)	SD 50% (1) PD 50% (1)	NC	NC	NC	SD 100%	SD 63.6% (7/11)
<i>GII PFS6 %</i>	NC	57%	50%	NC	14.3 % (GII + III)	NC	100%	35.2% (inclus GIII de la cohorte de Bartolomei et al.)
<i>GII PFS médiane (mois)</i>	NC	7.6	NC	NC	13 (GII+III)	NC	20	
<i>WHO Grade III pts (%)</i>	NC	8 (40%)	1 (6%)	3 (9%)	6 (21%)	3 (60%)	0	
<i>BRR (Pts)</i>	NC	SD 12% (1) PD 88% (7)	PD 100%	NC	NC	PD 100%		SD 8.3% (1/12)
<i>GIII PFS6</i>	NC	0%	0%	NC	14.3 % (GII + III)	0 %		7.9% (inclus GII de la cohorte de Bartolomei et al)
<i>GIII PFS médiane (mois)</i>	NC	2.1	NC	NC	13 (GII+III)	NC		
<i>WHO grade NC pts (%)</i>	5 (100%)	0	3 (20%)	20 (59%)	0	2 (40%)	2	
<i>BRR</i>	SD 100%		SD 100%	NC		SD 100%	SD 50% PR 50%	SD 91.6% (11/12) PR 8.3% (1/12)
<i>G NC PFS6 (%)</i>	100%		100 %	NC		NC	100%	100%
<i>G NC PFS médiane (mois)</i>	NC		NC	NC		NC	75.6	
<i>Globale PFS moyenne (mois)</i>	26.25 (16.65–35.84 intervalles)	5.4	24 (0-137 intervalle)	NC	NC	NC	78.2	27.6
<i>Globale BRR</i>	SD 100%	SD 50% PD 50%	SD 87 % PD 13%	SD 65.6% PD 34.4%	SD 66% PD 34%	SD 40% PD 60%	80% SD ; 10% PR ; 10% CR	SD 67.3% PR 0.8% CR 0.8% PD 30.9%
<i>Critère de réponse thérapeutique</i>	RECIST 1.1	Macdonald	RECIST 1.1	NC	SWOG	NC	NC	

Légende : PFS6 : survie sans progression à 6 mois ; BBR : meilleure réponse radiologique ; NC : non connu ; PD : maladie en progression ; SD : maladie stable ; PR : réponse partielle ; CR : réponse complète ; Pts : patients

2. Effets secondaires

Les effets secondaires principaux décrits après traitement par radiopeptidothérapie sont sur le plan biologique : une toxicité hématologique à type d'anémie, thrombopénie ou lymphopénie, une toxicité rénale et plus rarement une toxicité hépatique. Les effets secondaires sont pour la plupart transitoires. Il faut savoir que la toxicité rénale à long terme peut se traduire par une perte plus rapide de la clairance rénale au fur et à mesure des années comme déjà évoqué précédemment.

Des hémopathies à type de myélodysplasie ou leucémie aiguë myéloïde peuvent apparaître dans les années qui suivent la RIV. Le taux est estimé selon plusieurs études entre 0,2 et 5,4% (112,113). Globalement, la toxicité de la RIV dépend de l'âge, de la clairance rénale si elle est limite (environ 60% du radiopharmaceutique est éliminé par les urines dans les 24 heures), de la forte masse tumorale, des lignes thérapeutiques antérieures et des comorbidités.

La toxicité est plutôt limitée pour ce type de traitement avec des toxicités transitoires et totalement réversibles pour la plupart des patients.

De plus, les résultats de l'étude de Kreissl *et al.* complétés par la publication du suivi à long terme des patients (9 ans) par Hartrampf *et al.* concernant les méningiomes traités par radiothérapie externe et 1 cycle de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE confirment une balance bénéfique/risque préservée quant à l'utilisation de ce traitement de façon combinée à la radiothérapie externe (104,105).

Sur le plan clinique, classiquement il est décrit l'apparition d'une asthénie, d'une xérostomie et plus rarement d'une alopecie. Les patients traités dans le cadre d'un méningiome peuvent également décrire différents symptômes selon la topographie des lésions : apathie, augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie, perte de mémoire.

B. Série de cas monocentrique descriptive

Depuis Août 2019, 4 patients ont été traités ou sont en cours de traitement au sein de notre service dans le cadre d'un méningiome réfractaire, progressif ou lentement progressif. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 17. Deux patients ont réalisé 4 cures de 7,4 GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (fin de traitement mai 2020), un patient est en cours de traitement (2 cycles), une patiente est décédée après 1 cycle et ½ cycle. La description du déroulement et du suivi des 3 premiers patients traités par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE est détaillée ci-

dessous. La réponse thérapeutique après 4 cycles sera évaluée par IRM tous les 3 mois après la fin du traitement.

Tableau 17 : Caractéristiques des patients traités par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (CHU Timone)

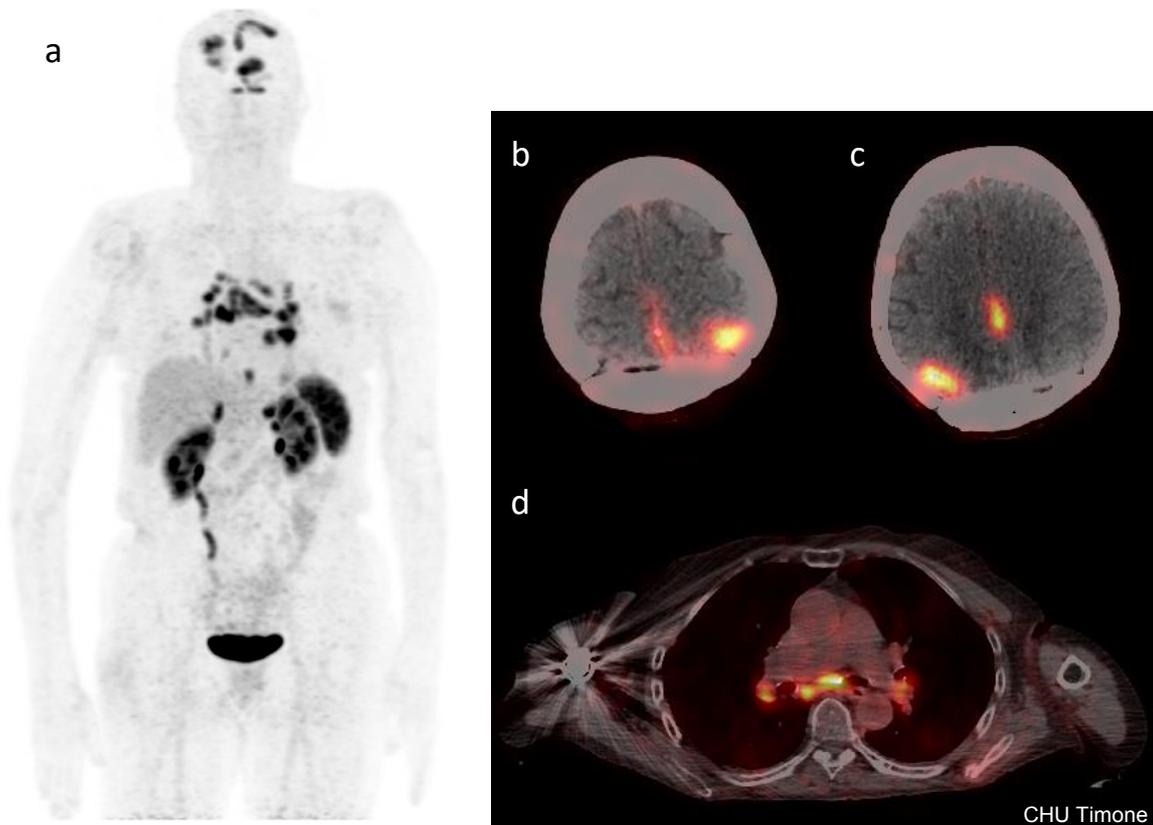
Patient	Age	Sexe	Localisation	WHO grade	Ki 67	Traitements antérieurs	Nombre de cycles ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (7,4 GBq/cycle)
1	74	F	Para-sagittal pariétal, métastatique	II	15-20%	Chirurgie ; radiothérapie externe ; radiochirurgie ; CEVOREM	1,5
2	67	H	Cérébral multifocal	I	2%	Chirurgie x2 ; radiothérapie ; radiochirurgie ; CEVOREM	4
3	85	F	Fronto-ethmoïdo-orbitaire	II	15%	Chirurgie x 3 ; Radiochirurgie x2 ; Radiothérapie externe	4
4	72	H	Fronto-ethmoïdo-orbitaire	II	25%	Chirurgie x 2 ; RTE x 1 ; radiochirurgie x 1 ; CEVOREM (12 cycles)	2

SP : maladie stable ; PD : maladie en progression ; NC : non connu

1. Cas 1

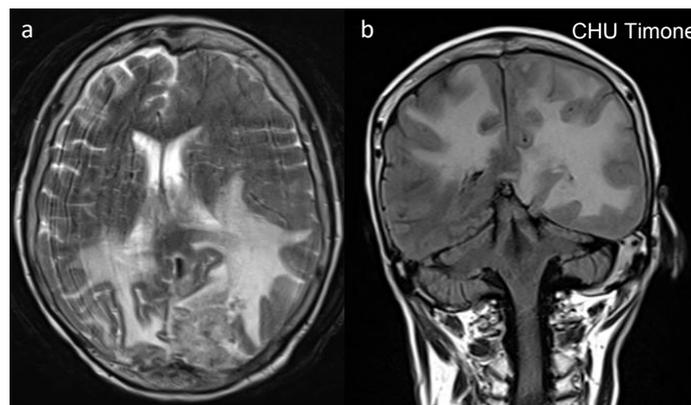
Une femme de 75 ans est adressée dans notre service dans le cadre d'un méningiome récidivant, multifocal, métastatique pulmonaire, ganglionnaire et osseux pour évaluer la faisabilité d'une radiopeptidothérapie par ¹⁷⁷LU-DOTATATE. Elle a été initialement prise en charge chirurgicalement, fin 2016, pour un ostéo-méningiome pariétal para-sagittal bilatéral en regard du sinus longitudinal supérieur au niveau pariétal. La résection était subtotale. Il s'agissait d'un méningiome de grade II selon l'OMS (Ki67 15-20 %). Une reprise évolutive quelques mois après la chirurgie a motivé la réalisation d'une radiothérapie externe délivrant 50 Gy en 25 fractions à la tumeur. La poursuite évolutive a nécessité une première radiochirurgie en mai 2018, puis une deuxième radiochirurgie en octobre 2018. La TEP-TDM au ⁶⁸Ga-DOTATOC en juin 2019 mettait en évidence de multiples lésions fortement hyperfixantes cérébrales et à distance (ganglion médiastino-hilaire, poumon) (*Figure 14*). En première hypothèse diagnostique, les lésions à distance faisaient évoquer une origine méningiomateuse. Une biopsie ganglionnaire réalisée retrouvait des lésions compatibles avec le méningiome connu. Les lésions sur-exprimaient fortement les récepteurs de la somatostatine. Dans ce contexte, il a d'abord été proposé à la patiente une inclusion dans le protocole CEVOREM évaluant l'association évérolimus/octréotide dans les méningiomes. Après réévaluation précoce en IRM objectivant une progression, il a été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire, d'arrêter le protocole CEVOREM, et de proposer à la patiente un traitement par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Cliniquement, avant le traitement elle présentait des troubles de l'équilibre, une hémiparésie droite, un IK évalué à 40. Son IRM pré-thérapeutique montrait de multiples lésions multifocales avec un œdème péri lésionnel prédominant dans l'hémisphère gauche (*Figure 15*).

Figure 13 : Bilan pré-thérapeutique en TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC



TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC : MIP (a) ; coupes axiales fusionnées montre une expression intense des récepteurs de la somatostatine (b ; c ; d).

Figure 14 : IRM cérébrale pré-thérapeutique

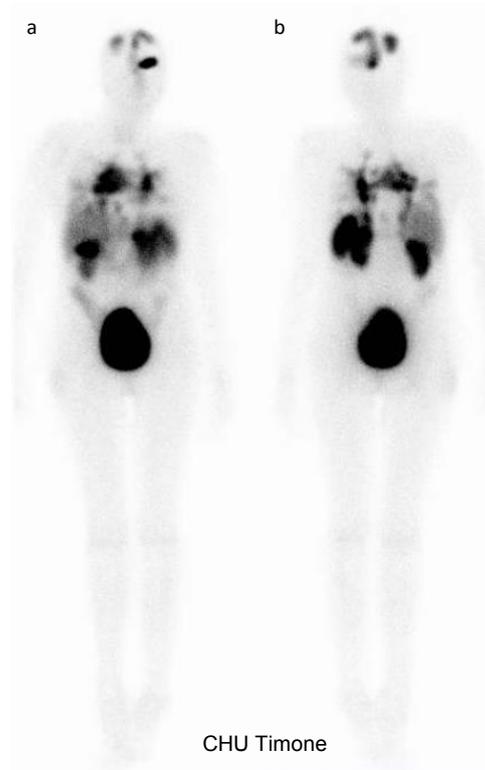


IRM cérébrale révélant un œdème cérébral diffus sur la coupe axiale en séquence T2 (a) et la coupe coronale en Flair (b).

La première cure de Lutathéra® a consisté à administrer une activité de 7,4 GBq. La patiente a reçu une prémédication par 125 mg d'antiémétique (aprépitant). Elle n'a pas reçu de bolus de corticoïde avant l'injection. Elle été traitée au long cours sous 70 mg de Solupred® par jour, sans escalade de dose effectuée les semaines précédant la RIV.

Le ciblage lésionnel était excellent, comme l'a attesté la scintigraphie post-thérapeutique se déroulant 24 heures après l'injection du Lutathéra® (Figure 16).

Figure 15 : Scintigraphie post-thérapeutique au ^{177}Lu -DOTATATE



^{177}Lu -DOTATATE : Balayage corps entier face antérieure (a) et balayage face postérieure (b) montrant un excellent ciblage lésionnel des lésions méningiomateuses multifocales.

La patiente n'a pas présenté de toxicité aiguë. Elle est retournée dans son centre de rééducation le lendemain du traitement. Cependant, une majoration transitoire de la confusion est survenue 48 heures après l'administration de la première cure. La gestion de cette confusion a été gérée par augmentation de dose de la corticothérapie.

Avant la deuxième cure, une évaluation radiologique, métabolique et clinique a été effectuée. La patiente s'est dégradée sur le plan clinique. L'IRM et la TEP inter-cure étaient en faveur d'une progression.

Sa deuxième cure est décalée d'une semaine compte tenu de l'apparition d'une confusion assez marquée. Sa deuxième cure s'est déroulée après amélioration partielle de la confusion. Il a été décidé d'effectuer un traitement à demi-dose soit 3,7 GBq. La patiente a été directement hospitalisée dans le service de Neuro-Oncologie à la sortie de notre service. Le ciblage lésionnel post-thérapeutique était toujours excellent malgré la demi-dose délivrée.

Dans les suites de la deuxième cure, l'état clinique de la patiente a continué de se dégrader. Son œdème cérébral s'est majoré. Elle est décédée quelques jours avant d'effectuer sa troisième cure.

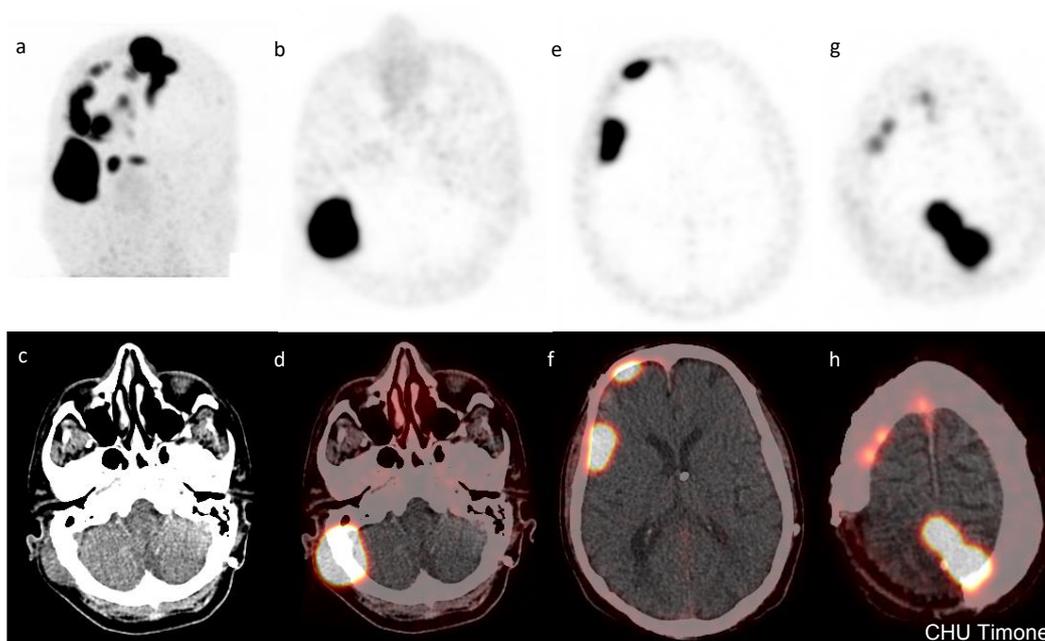
2. Cas 2

Un homme de 67 ans est adressé dans notre service dans le cadre de sa méningiome multirécidivante évoluant depuis presque dix ans, pour évaluer la faisabilité d'une radiopeptidothérapie par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Initialement, il a été pris en charge chirurgicalement à trois reprises. L'analyse histologique a conclu à l'existence d'un méningiome de grade I (Ki 67 : 2%). La prise en charge adjuvante a consisté en une radiothérapie externe et une radiochirurgie. Devant la poursuite de l'évolution, il est réorienté vers le service de Neuro-Oncologie du CHU de la Timone. Un traitement selon le protocole CEVOREM (évérolimus/octréotide) lui a été proposé face à la multifocalité lésionnelle. Neuf mois plus tard, le traitement a été arrêté en raison d'une progression de la méningiome. La TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC effectuée en juillet 2019 a mis en évidence une surexpression intense des récepteurs de la somatostatine sur l'ensemble des lésions avec un ratio de fixation SUVmax par rapport au foie à 4.6 (*Figure 17*). L'index de performance status OMS a été évalué à 3 et le traitement par Lutathéra® lui a été proposé. Ce patient présentait des comorbidités à type d'hypertension artérielle, de diabète et d'AVC ischémique (2 ans auparavant). Cliniquement, il était hémiparésique gauche. Durant la consultation pré-thérapeutique, il a été décidé d'augmenter les doses de corticothérapie avant le traitement. Le patient était sous-anti-épileptique (Lamictal® et Vimpat®).

La première cure de Lutathéra® a consisté à administrer une activité de 7,4 GBq. Le patient a reçu une prémédication par 125 mg d'antiémétique (aprépitant).

La scintigraphie post-thérapeutique a confirmé le bon ciblage lésionnel. Le patient est rentré à domicile avec sa dose pré-thérapeutique de corticoïde. Ses bilans sanguins de contrôle comprenant NFS-plaquettes, créatininémie, ALAT, ASAT, PAL, GGT sont effectués à la 3^{ème}, 5^{ème} et 7^{ème} semaine post-traitement. La consultation avant la deuxième cure ne mettait pas en évidence de toxicité biologique particulière. Cliniquement, le patient s'est plaint d'une asthénie de façon isolée.

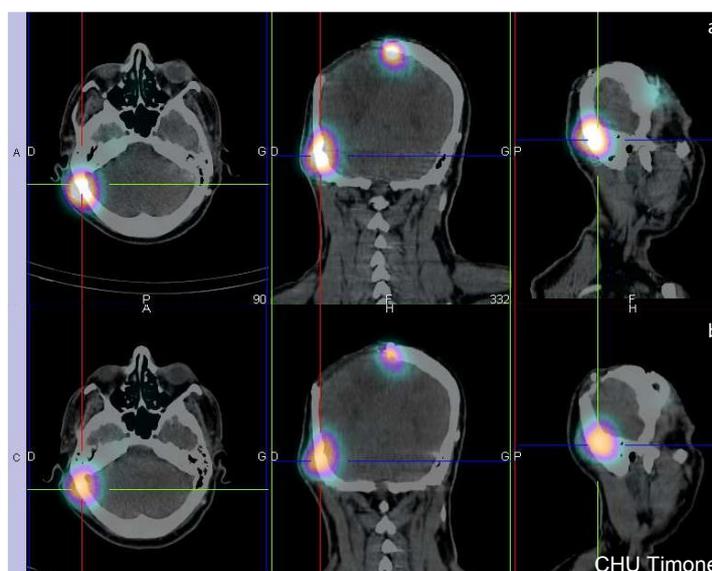
Figure 16 : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC pré-thérapeutique



TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC avec hyperfixations intenses multifocales en regard des lésions : MIP (a) ; coupes axiales TEP (b ; e ; g) ; coupe axiale scanner sans injection de produit de contraste (c) ; coupes fusionnées (d ; f ; h).

Huit semaines après la première cure, une seconde cure de 7,4 GBq de Lutathéra® a été administrée, dans les mêmes conditions que précédemment décrit. La scintigraphie post-thérapeutique confirmait à nouveau un excellent ciblage lésionnel. L'intensité de fixation était similaire à la précédente scintigraphie (Figure 18). Le patient est rentré à domicile le lendemain du traitement sans toxicité aiguë.

Figure 17 : Comparatif des scintigraphies post-thérapeutiques



^{177}Lu -DOTATATE après C1(a) et C2(b) montre une hyperfixation intense notamment de la lésion occipitale droite envahissant l'os et le plan sous-cutané rétro-auriculaire droit.

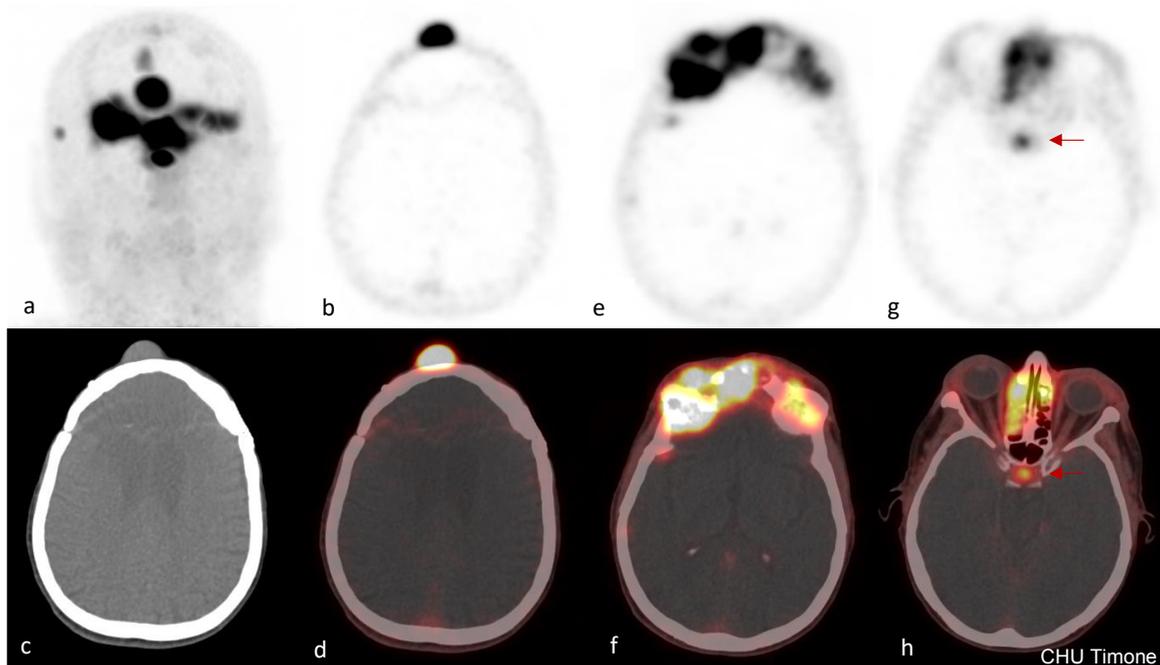
Le suivi après le deuxième traitement a été marqué par une crise d'épilepsie et l'aggravation de l'asthénie.

Concernant le bilan biologique, on a noté une toxicité hématologique transitoire à type de thrombopénie et lymphopénie avec retour à la normale avant la troisième cure. L'IRM post-C2 était strictement stable par rapport à celle effectuée six mois auparavant. Le patient a effectué une troisième cure de Lutathéra®. Une quinzaine de jours après la cure, le patient s'est cliniquement dégradé. Il a effectué des crises d'épilepsie, s'est plaint d'une insomnie et de la persistance de son asthénie. Sa dose de cortisone a été doublée dans ce contexte, soit 120 mg/jour pendant quelques jours, puis a été réduite à 40 mg/jour avant sa quatrième cure. La réalisation de la quatrième cure a été reportée de la huitième à la seizième semaine à compter de la dernière cure. Une réévaluation IRM aura lieu 3 mois après la fin du traitement et sera comparée à l'IRM pré-thérapeutique afin d'évaluer la réponse thérapeutique.

3. Cas 3

Une patiente de 84 ans est adressée dans notre service dans le cadre de ses multiples lésions fronto-orbitaires droites et ethmoïdales, pour évaluer la faisabilité d'une radiopeptidothérapie par ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Il y a dix-huit ans, elle a été prise en charge chirurgicalement dans le cadre de son processus expansif frontal gauche répondant méningiome à l'histologie (grade OMS inconnu). Devant de multiples reprises évolutives précoces, la patiente a bénéficié d'une radiochirurgie et d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie externe (50Gy). Durant 10 ans, la patiente s'est stabilisée cliniquement et radiologiquement. Une nouvelle reprise évolutive avec retentissement clinique (ralentissement idéo-moteur) a justifié une troisième intervention chirurgicale, sub-totale (Simpson 3). Il s'agissait d'un méningiome de grade II (Ki67 15%) avec envahissement osseux. La progression est marquée par l'apparition d'un volumineux nodule frontal sous-cutané. En juillet 2019, et afin d'étudier son éligibilité à une RIV par Lutathéra®, la patiente a réalisé une TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC. L'examen confirmera la présence de lésions multifocales exprimant fortement les récepteurs de la somatostatine (*Figure 19*) avec un ratio de fixation SUVmax lésions par rapport au foie à 3.

Figure 18 : TEP-TDM ⁶⁸Ga-DOTATOC pré-thérapeutique



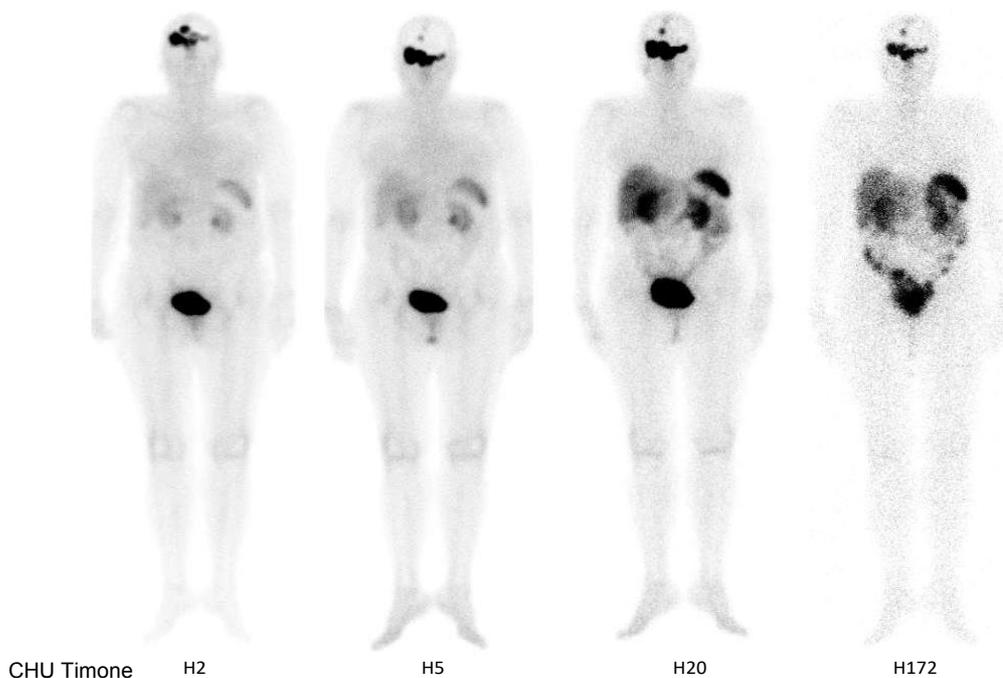
TEP au ⁶⁸Ga-DOTATOC : MIP (a) ; Hyperfixation de la lésion frontale sous cutanée coupe axiale TEP (b) ; coupe scanner (c) ; coupe fusionnée TEP-TDM (d) ; Hyperfixation de la lésion fronto-orbitaire bilatérale coupe TEP (e) et fusion TEP-TDM (f) ; Hyperfixation de la lésion ethmoïdale coupe TEP (g), fusion TEP-TDM (h) ; Hyperfixation physiologique de l'hypophyse (flèche rouge)

Cliniquement, la patiente se plaignait d'un larmoiement chronique de l'œil droit en rapport avec l'envahissement du canal naso-lacrymal droit et d'un ralentissement idéo-moteur. Il n'a pas été rapporté d'autres troubles neurocognitifs francs. Elle était autonome, IK à 80%. Elle présentait comme co-morbidité une hypertension artérielle et un trouble de rythme cardiaque. Elle n'avait pas de corticothérapie au long cours.

Sa première cure de 7,4 GBq de Lutathéra® s'est déroulée avec prémédication par 125 mg d'aprépitant. La scintigraphie post-thérapeutique confirmait l'excellent ciblage lésionnel. Les suites de la première cure ont été marquées par l'apparition de nausées, d'une asthénie, d'une anémie de grade 1 et d'une lymphopénie transitoire. En outre, la patiente s'est plainte de quelques démangeaisons cutanée péri-lésionnelle sans réelle radio-épithélite clinique. Huit semaines après la première, la patiente a réalisé sa deuxième cure de 7,4 GBq de Lutathéra®. Compte tenu de la mauvaise tolérance à type de nausées, un bolus de méthylprednisolone à la dose de 1mg/kg a été administré à la patiente en plus du comprimé d'aprépitant. La patiente a réalisé une scintigraphie post-thérapeutique qui était identique à la première. Une cure courte de corticothérapie a été maintenue à dose décroissante pendant une semaine (sortie à 0,5 mg/kg puis décroissance sur 6 jours). La patiente a été revue à J7 post-thérapeutique dans le cadre d'un protocole de dosimétrie. Aucune toxicité n'est apparue en post-cure. Les

balayages corps entiers à différents temps sont représentés sur la Figure 20, le tout en vue d'effectuer une dosimétrie. La rétention tumorale et aux organes à risque est bien discernable sur cette figure. Environ un mois après la cure, l'état clinique de la patiente s'est dégradé et a présenté une accentuation de son ralentissement idéo-moteur. Une corticothérapie au long cours a été introduite. L'IRM après la deuxième cure a révélé une progression relative de la maladie avec diminution de la croissance tumorale d'un facteur 4 par rapport à l'imagerie pré-thérapeutique effectuée 4 mois avant la première cure. Devant ce ralentissement de la croissance tumorale, nous avons décidé de façon pluridisciplinaire la réalisation d'une troisième cure. La patiente a été transfusée en CGR (Concentrés de Globules Rouges) quelques jours après la troisième cure en raison d'une anémie de grade 2 symptomatique (dyspnée). Sa quatrième cure s'est déroulée à l'image des précédentes. Un contrôle IRM sera effectué 3 mois après cette dernière afin d'évaluer la réponse thérapeutique.

Figure 19 : Distribution physiologique et tumorale du Lutathéra® à différents temps d'examen



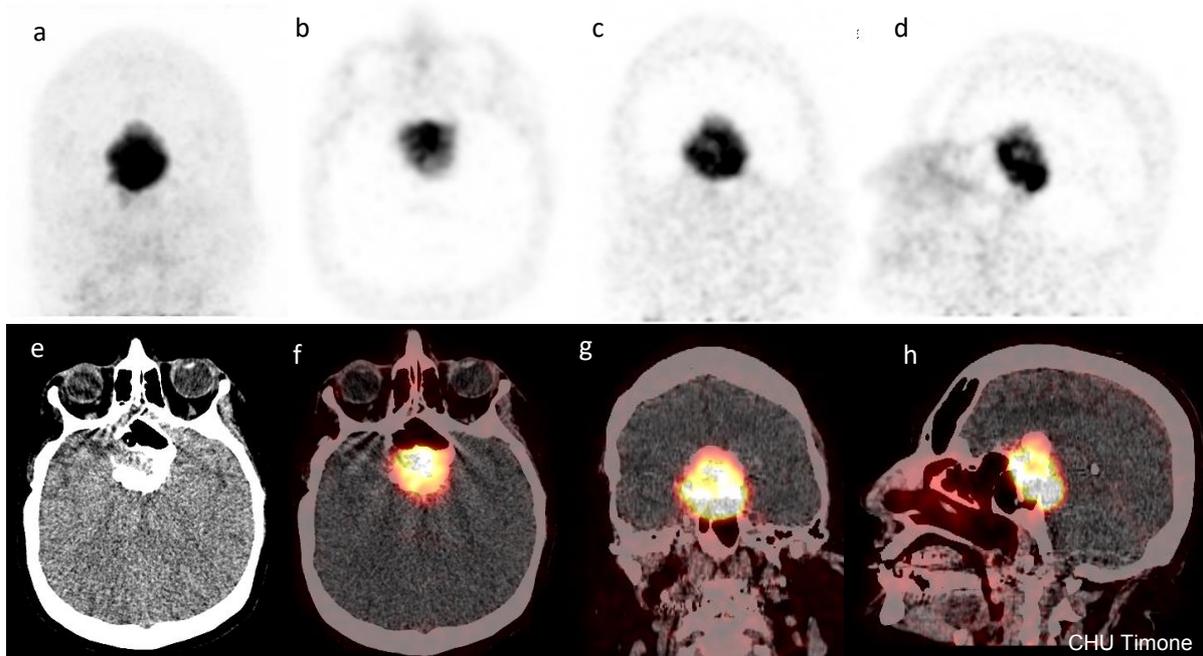
4. Cas non éligibles

a) Cas 1

Il s'agissait d'une patiente de 36 ans suivie depuis dix-neuf ans pour un méningiome de l'étage antérieur. Elle a été initialement prise en charge en chirurgie et radiothérapie. Dix-huit ans plus tard suite à une baisse d'acuité visuelle de l'œil droit alors que l'œil gauche présentait déjà une cécité, une nouvelle radiothérapie couplée à 2 cures d'Avastin® ont été effectuées. Quelques mois plus tard, une nouvelle radiothérapie localisée à la région péri-chiasmatique a

été réalisée. Finalement, la poursuite de la progression radio-clinique a amené la patiente à effectuer une TEP au ^{68}Ga -DOTATOC (Figure 21) en vue d'une éligibilité à une RIV au Lutathéra®. Sa lésion exprimait intensément les récepteurs de la somatostatine.

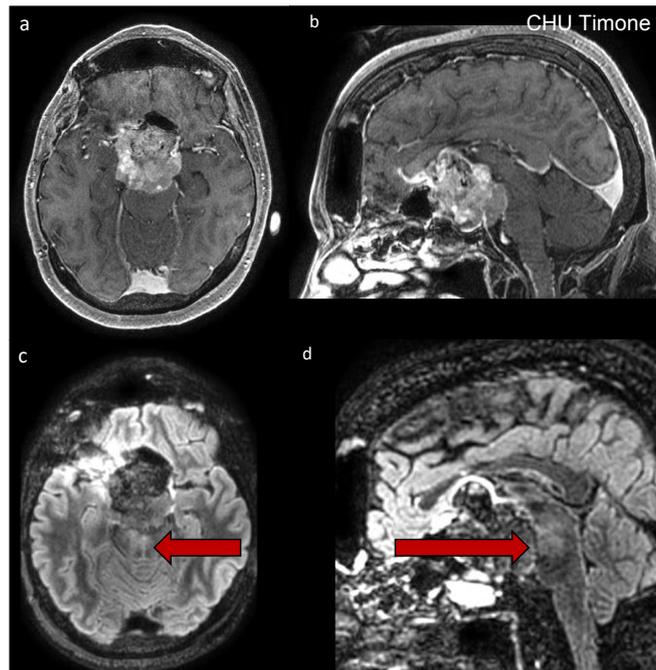
Figure 20 : TEP-TDM au ^{68}Ga -DOTATOC



TEP au ^{68}Ga -DOTATOC. Hyperfixation intense de l'étage antérieur : MIP (a) coupe axiale (b) coronale (c) sagittale (c) ; coupe axiale scanner (e) ; coupes fusionnées TEP/TDM (f ; g ; h).

Sa dernière IRM cérébrale montrait une extension au niveau des citernes pré-pontiques avec apparition d'un œdème du tronc cérébral (Figure 22). Au total, il a été décidé de ne pas rendre éligible la patiente en raison d'une balance bénéfique/risque défavorable. Un traitement de type CEVOREM (octréotide/évérolimus) a donc été proposé à la patiente.

Figure 21 : IRM cérébrale pré-RIV

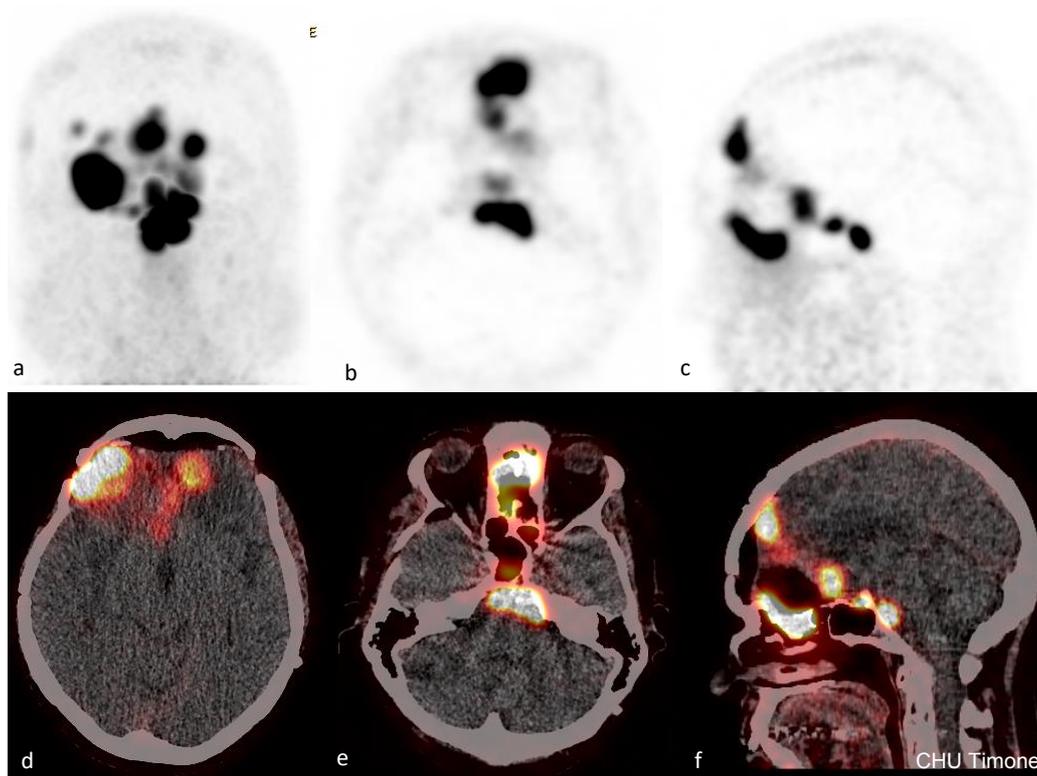


IRM cérébrale : lésion péri-chiasmatique en séquence T1 injecté en gadolinium : coupe axiale (a) et sagittale (b) et en séquence Flair injecté : coupe axiale (c) et sagittale (d) avec mise en évidence d'un œdème du tronc cérébral (flèche rouge)

b) Cas 2

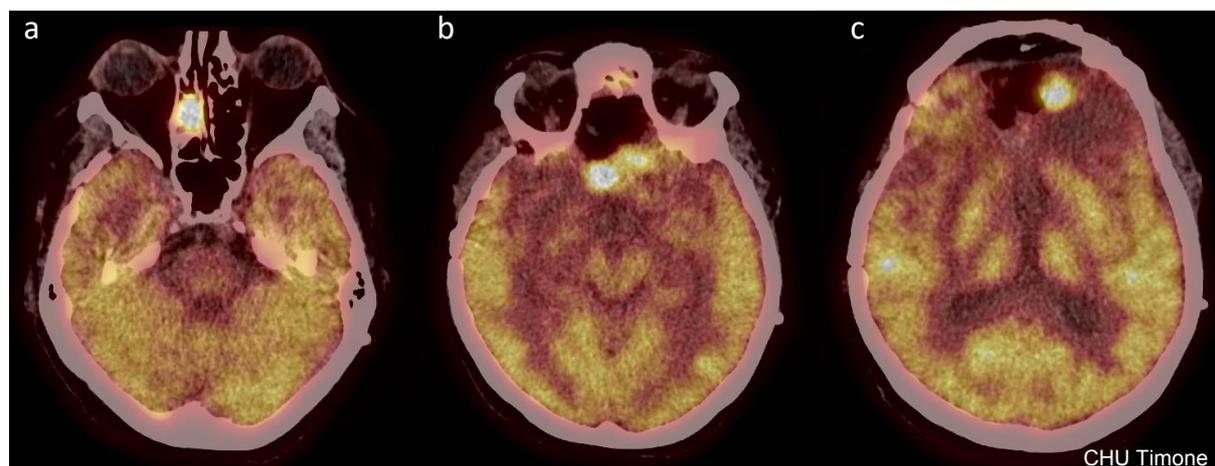
Il s'agissait d'une patiente de 57 ans présentant un méningiome multifocal frontal droit grade II, traité par chirurgie puis radiothérapie. Une poursuite évolutive progressive a conduit à une nouvelle prise en charge chirurgicale d'une lésion de l'étage antérieur, quatre ans après la première intervention. Il s'agissait d'une progression sous forme d'un méningiome OMS grade III avec un Ki 67 à 20%. Devant la poursuite de la dégradation clinico-radiologique, une TEP au ^{68}Ga -DOTATOC (Figure 23) a été réalisée. La patiente surexprimait intensément les récepteurs de la somatostatine mais il existait un contingent très agressif avec certaines lésions hypermétaboliques en TEP au ^{18}F -FDG (Figure 24). Sa dernière IRM montrait d'une part, une progression radiologique des lésions bi-frontales et ethmoïdales avec majoration de la déviation de la ligne médiane et d'autre part, la régression d'une partie de l'œdème cérébral. D'un point de vue clinique, la patiente présentait des troubles de la marche, une incontinence et des troubles neuro-cognitifs (atteinte des fonctions exécutives). Elle était cortico-dépendante à 70 mg/jour avec impossibilité de réduire les doses. Devant un tableau clinique très symptomatique, s'aggravant rapidement, il a été décidé de ne pas rendre éligible la patiente au traitement par Lutathéra®.

Figure 22 : TEP-TDM au $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$



TEP-TDM au $^{68}\text{Ga-DOTATOC}$: Hyperfixation intense des lésions multifocales méningiomateuse : MIP (a) ; TEP vue axiale (b) ; TEP vue sagittale (c) ; Coupes fusionnées vue axiale (d et e) ; vue sagittale (f)

Figure 23 : TEP-TDM au $^{18}\text{F-FDG}$



TEP-TDM $^{18}\text{F-FDG}$: Hypermétabolisme de certaines lésions en coupe axiale (a,b,c)

III. DISCUSSION

A. Diagnostic

À ce jour, l'intérêt diagnostique des analogues peptiques radiomarqués de la somatostatine dans le méningiome n'est probablement pas assez mis en valeur. Il faudrait sensibiliser les neurochirurgiens d'une part, et les radiothérapeutes d'autre part. En effet, il peut être intéressant dans le cadre des résections totales ou subtotaux de proposer en post-chirurgie, une TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa. L'objectif serait double. D'une part, elle permettrait de s'assurer de la qualité de la résection, notamment dans les résections considérées comme totales par le chirurgien, pour s'assurer de l'absence de résidu. D'autre part, elle permettrait une meilleure délimitation tumorale dans le cadre des résections sub-totales afin de faciliter le contournage des lésions avant radiothérapie adjuvante. La population cible est surtout celle à risque de récurrence (grade II et III de l'OMS ou I avec résection subtotale). Le but étant de définir une prise en charge plus adaptée en post-opératoire, notamment en cas d'incertitude concernant la présence d'un résidu post-opératoire ou la réalisation d'une radiothérapie adjuvante.

Dans les doutes diagnostiques, la TEP au ^{68}Ga -DOTA-SSTa peut être informative notamment pour les lésions atypiques englobant le nerf optique. En effet, quasi 100% des méningiomes présentent une hyperfixation intense du radiotraceur. D'autres pathologies peuvent exprimer les récepteurs de la somatostatine. Cependant, la topographie lésionnelle et surtout l'intensité de fixation nous guident dans le diagnostic positif ou non de méningiome.

Par conséquent, il me semble que la TEP aux analogues peptidiques radiomarqués aurait tout intérêt à être intégrée dans la prise en charge des méningiomes. Soit dans le cadre du diagnostic pré-thérapeutique pur dans le cas des méningiomes à localisation complexe, soit dans le diagnostic précoce de résidu tumoral ou bien dans le bilan pré-radiothérapie afin de mieux apprécier l'extension de la maladie.

B. Thérapeutique

Actuellement, le traitement par Lutathéra® est proposé à des méningiomes en échappement thérapeutique. Ces méningiomes ont pour la plupart un volume tumoral conséquent. Ils ont été opérés plusieurs fois, irradiés à au moins deux reprises, et parfois traités de façon systémique. Leur agressivité locale est incontestable.

De façon générale, la radiothérapie interne vectorisée a démontré son efficacité plutôt pour des tumeurs à évolution lente telles que les carcinomes thyroïdiens ou les tumeurs

neuroendocrines. Par conséquent, est-ce que le modèle tumoral du méningiome multi-traité en progression pourrait répondre à une irradiation à faible débit de dose continue ? La réponse thérapeutique dépend des caractéristiques intrinsèques des lésions traitées (volume, index de prolifération) et des irradiations antérieures. Nous savons que la radiothérapie externe a tendance à sélectionner des clones radio-résistants et à engendrer une vasculopathie qui desservirait l'efficacité tumorale de la RIV (114). Récemment, un article relatif à l'utilisation de la RIV par ¹⁷⁷LU-DOTATATE dans les ésthésioneuroblastomes a été publié. Il en ressort que les patients ayant déjà bénéficié d'une radiothérapie externe auraient tendance à répondre moins bien au traitement (115).

Les patients ayant des tumeurs volumineuses de grade II ou III réfractaires aux traitements, la RIV en monothérapie réalisée comme nous la faisons, pourrait ne pas être suffisant pour engendrer une réponse thérapeutique.

Nous pouvons espérer stabiliser pendant quelques mois la maladie ou ralentir la vitesse de croissance tumorale.

Quelle solution peut-on envisager pour exploiter au mieux cette nouvelle arme thérapeutique dans le méningiome ?

Premièrement, concernant de façon isolée la radiothérapie interne vectorisée, nous pourrions moduler à l'image de la radiothérapie externe le fractionnement des cures et l'activité à administrer. Nous pouvons également nous questionner sur le radioisotope à coupler aux analogues peptidiques de la somatostatine.

Nous avons fractionné les cures de radiothérapie interne dans le cadre des méningiomes de façon similaire aux tumeurs neuro-endocrines. En d'autres termes, le fractionnement consistait à administrer quatre cures séparées de 8 semaines. Est-ce que diminuer le délai entre les cures de 8 à 6 semaines pourrait contrôler la maladie en inter-cure de façon plus efficace ? La réalisation d'une cure toute les 6 semaines impliquerait une tolérance parfaite du traitement par le patient tant sur le plan clinique que biologique. Or, nous avons pu constater que le traitement entraînait après la deuxième ou la troisième cure, une asthénie marquée pouvant faire obstacle à la réalisation des cures toutes les 8 semaines. Évidemment, cela peut se discuter in concreto, et adapter le fractionnement selon le patient. À noter que, dans le résumé des caractéristiques du Lutathera®, une injection toutes les 8 semaines est recommandée et non obligatoire. Outre le fractionnement des doses, nous pouvons nous intéresser au nombre de cures. À la place d'effectuer 4 cures, nous pouvons imaginer en effectuer 6 ou 8 mais cela impliquerait la réalisation d'une étude de dosimétrie interne afin de ne pas dépasser les doses cumulées maximales aux organes à risque afin de limiter l'impact sur leurs fonctionnalités.

S'agissant de la dosimétrie interne, nous pouvons introduire la deuxième variable à moduler qui est l'activité administrée. Comme déjà évoqué précédemment, l'activité administrée est aujourd'hui fixe et peut être abaissée à une demi-dose s'il existe des effets secondaires réversibles dans les 16 semaines après une cure. Dans le modèle tumoral du méningiome progressif, nous aimerions pouvoir augmenter l'activité administrée dans le but d'augmenter les doses à la tumeur. Augmenter les doses à la tumeur implique une augmentation des doses aux organes à risques et donc de la toxicité. Nous savons que le facteur limitant pour l'irradiation est la dose délivrée aux organes à risques. Ainsi, la justification et l'acceptation par la communauté scientifique d'une augmentation des activités administrées devraient passer par des études de dosimétrie interne.

Aujourd'hui, l'intérêt d'une étude de dosimétrie interne fait débat au sein de la communauté scientifique. À la différence de la radiothérapie externe où ne pas faire de dosimétrie est inconcevable, les pratiques sont contradictoires en radiothérapie interne vectorisée. L'étude NETTER-1 portant sur la plus grande cohorte traitée par ^{177}Lu -DOTATATE dans les TNE métastatiques a probablement participé à cette habitude de ne pas faire de dosimétrie. En effet, il s'agit de la plus grande étude réalisée ayant prouvé un bénéfice à utiliser du ^{177}Lu -DOTATATE dans les TNE métastatiques en administrant des doses uniques et répétées aux patients avec très peu d'effets secondaires décrits, sans dosimétrie effectuée. Théoriquement, il semble nécessaire de réaliser une dosimétrie interne pour apprécier l'efficacité et la toxicité du MRP. En pratique, les industriels ont développé des logiciels (plus ou moins performants) pour réaliser cette quantification *in vivo*. En routine clinique, pour faire une étude dosimétrique il faudrait intégrer dans notre planning du temps machine et du temps humain (manipulateur en radiologie) pour réaliser au moins 4 scintigraphies post-thérapeutiques étalées sur les 7 jours suivants la cure. Cette quantification permet de déterminer les doses délivrées aux organes à risque et éventuellement à la tumeur. À ce jour, la modulation de l'activité administré en prenant en compte les doses délivrées aux organes à risque et éventuellement à la tumeur est quasi-impossible. Nous dépendons des laboratoires pharmaceutiques pour nous fournir en Lutathéra®. Ils nous délivrent uniquement une activité forfaitaire de 7,4 GBq.

En recontextualisant notre dépendance au laboratoire pharmaceutique et à la difficulté de réaliser une dosimétrie interne (à tous les niveaux : organisationnels, calculs dosimétriques), nous pouvons plus facilement comprendre l'absence de réalisation d'une dosimétrie interne en routine. Toutefois, nous pouvons suggérer que dans l'avenir l'activité administrée puisse être modulable et prescrite en fonction d'un plan de traitement personnalisé grâce à des études de dosimétrie interne.

Précédemment, nous avons évoqué les caractéristiques radiophysiques du ^{177}Lu et de ^{90}Y . Au début des années 2000, les traitements se faisaient essentiellement avec de ^{90}Y . Depuis plusieurs années, le ^{177}Lu s'est imposé comme un radioisotope de choix pour la RIV en raison d'une meilleure tolérance biologique. Sa pénétration tissulaire est moindre qu'avec ^{90}Y plutôt de l'ordre du millimètre. La taille des méningiomes progressifs est plutôt de l'ordre du centimètre. ^{90}Y semble être plus approprié par rapport au diamètre lésionnel cible. Cependant, pour préserver une toxicité acceptable, le ^{177}Lu apparaît comme le meilleur radioisotope à proposer de nos jours. Nous pouvons suggérer - comme cela l'a déjà été fait dans certaines études, un traitement combiné associant des cures effectuées avec du ^{177}Lu et de ^{90}Y . Le but étant d'obtenir une complémentarité des deux radioisotopes tout en limitant la toxicité biologique. Évidemment, ce traitement « cocktail » devrait plutôt être proposé à des patients naïfs de traitement systémique et avec un état général relativement conservé. Toutefois, peut être que cette hypothèse n'est pas la bonne et qu'un traitement effectué seulement avec du ^{177}Lu serait équivalent à l'association de ces deux radioisotopes.

Pour finir, nous pouvons moduler la voie d'abord avec laquelle nous administrons le MRP. Un case report fait état d'une injection intra-artérielle de MRP en cathétérissant l'artère carotide externe via un abord fémoral permettant de délivrer une dose plus élevée à la tumeur (94). Une autre voie d'abord possible est l'administration intra-cavitaire du produit. Cela permettrait de délivrer des doses élevées à la tumeur tout en réduisant la dose des organes à risque et plus largement de l'ensemble du corps. L'injection est possible via un système réservoir sous-cutané. Ce type d'injection a déjà fait l'objet de publication dans les glioblastomes et peut apparaître très intéressant à utiliser dans les méningiomes (116).

Deuxièmement, nous pouvons axer notre réflexion sur la place que pourrait avoir la RIV parmi les autres traitements et l'intérêt d'une synergie thérapeutique.

Aujourd'hui, chez le peu de patients que nous avons traité, notre thérapeutique arrive trop tardivement dans la prise en charge pour espérer une réduction tumorale. Ainsi, l'option de la radiothérapie interne vectorisée doit être discutée plus précocement dans l'histoire de la maladie. Par exemple, nous pourrions nous poser la question de la radiothérapie interne vectorisée dès qu'il existe une réponse thérapeutique décevante après résection subtotale et première radiothérapie externe. Pour aller plus loin, cette prise en charge précoce pourrait s'articuler autour de la synergie thérapeutique. L'idée étant de proposer un traitement combiné au patient pour s'attendre à une meilleure réponse thérapeutique. Nous pouvons imaginer un traitement combiné par radiothérapie interne et radiothérapie externe comme déjà effectué par

l'équipe de Kreissl *et al.* ou bien une radiothérapie interne couplée à des traitements systémiques (105). La RIV peut s'associer à un traitement systémique radiosensibilisant comme le témozolomide ou anti-angiogénique comme le bévécizumab. L'intérêt est de recevoir un traitement à visée au moins cytostatique pendant l'inter-cure. Dans les tumeurs neuro-endocrines plus agressives (grade 2-3), il a été évalué la combinaison de la radiopeptidothérapie avec le temozolomide ou la capecitabine. Par exemple, le témozolomide était donné pendant 5 jours à partir du 10^{ème} jour après la cure, puis renouvelé toutes les 4 semaines. Il semblerait que le taux de réponse soit plus important tout en restant acceptable en termes d'effets secondaires.

Outre, la combinaison avec les traitements systémiques, nous pouvons évoquer la possibilité de traiter les lésions intracrâniennes par radiologie interventionnelle en embolisant des artères nourricières de la tumeur.

Il reste un travail considérable à effectuer dans le traitement des méningiomes progressifs afin de définir plus concrètement la place de la radiothérapie interne vectorisée.

La revue de la littérature concernant l'application de la RIV dans les méningiomes est à ce jour trop hétérogène bien que la tendance des résultats soit plutôt positive pour les méningiomes de grade I et possiblement de grade II. Il nous faudrait analyser plus précisément les données concernant chaque patient traité (nombre de cycle exact pour chaque patient, volume tumoral traité, index de prolifération, nombre de Gray délivré à la tumeur en radiothérapie externe) afin d'essayer d'élaborer des critères prédictifs de bonne réponse thérapeutique outre le grade WHO initial.

C. Perspectives

La perspective la plus immédiate porte sur le dépôt d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) français bi-centrique relatif à l'utilisation du ¹⁷⁷Lu-DOTATATE dans les méningiomes progressifs.

Une autre perspective est de marquer par des isotopes radioactifs des antagonistes des récepteurs de la somatostatine. Dans une étude portant sur les TNE et un modèle murin, la rétention tumorale est bien plus forte avec les antagonistes que les agonistes des récepteurs de la somatostatine (117). Cependant, la toxicité rénale est elle aussi plus importante et risque de compromettre l'utilisation de ces MRP malgré une dose à la tumeur presque 3 fois plus élevée avec un antagoniste qu'un agoniste.

Des études portant sur l'efficacité et la toxicité des traitements combinés entre radiothérapie interne vectorisée et chimiothérapie ou thérapies ciblées pourraient à mon sens, apparaître comme un tournant dans la médecine nucléaire à visée thérapeutique. En effet, cette synergie thérapeutique permettrait de s'adresser à des modèles tumoraux plus agressifs et à une population cible plus large. Dans le cadre du méningiome, il apparaît nécessaire d'étudier la combinaison avec d'autres traitements notamment en inter-cure pour palier à la progression tumorale.

IV. CONCLUSION

Les radiobiomarqueurs diagnostiques non invasifs permettent d'apprécier la maladie à l'échelle du corps entier.

La TEP aux analogues peptidiques radiomarqués de la somatostatine dans les méningiomes offre un excellent rapport signal sur bruit leur conférant une place de choix dans la prise en charge de cette pathologie allant du diagnostic initial à l'éligibilité pré-radiopeptidothérapie.

L'intérêt pour la radiothérapie interne vectorisée notamment au ^{177}Lu -DOTATATE a connu une croissance exponentielle ces dernières années. Concernant son application dans les méningiomes progressifs réfractaires, il reste des questions en suspens. Toutefois, l'avenir semble prometteur pour définir une population cible avec une certaine probabilité de réponse tumorale à ce traitement.

Aujourd'hui, l'objectif est de continuer à évaluer la radiothérapie interne vectorisée dans diverses pathologies et de rendre disponible de nouveaux radiotraceurs à visée théranostique. Cette visée s'inscrit dans une logique de médecine prédictive personnalisée à offrir au patient.

Bibliographie

1. Paquis P. Épidémiologie. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Apr 1;168:A217.
2. Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results. By Harvey Cushing, M.D., with the collaboration of Louise Eisenhardt, M.D. 10 × 6 3/4 in. Pp. 785 + xiv, with 685 illustrations. 1938. Springfield, Ill., and Baltimore, Md.: Charles C. Thomas. \$15.00. *BJS*. 1939;26(104):957–957.
3. Charbel FT, Hyun H, Misra M, Gueyikian S, Mafee RF. JUXTAORBITAL EN PLAQUE MENINGIOMAS: Report of Four Cases and Review of Literature. *Radiol Clin North Am*. 1999 Jan 1;37(1):89–100.
4. De Jesús O, Toledo MM. Surgical management of meningioma en plaque of the sphenoid ridge. *Surg Neurol*. 2001 May 1;55(5):265–9.
5. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B. Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg*. 2017 Jan 1;126(1):201–11.
6. Cha S. Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology. *Am J Neuroradiol*. 2006 Mar 1;27(3):475–87.
7. Filippi CG, Edgar MA, Uluğ AM, Prowda JC, Heier LA, Zimmerman RD. Appearance of Meningiomas on Diffusion-weighted Images: Correlating Diffusion Constants with Histopathologic Findings. *Am J Neuroradiol*. 2001 Jan 1;22(1):65–72.
8. Zhang H, Rödiger LA, Shen T, Miao J, Oudkerk M. Preoperative subtyping of meningiomas by perfusion MR imaging. *Neuroradiology*. 2008 Oct 1;50(10):835.
9. Cremerius U, Striepecke E, Henn W, Weis J, Mull M, Lippitz B, et al. [18FDG-PET in intracranial meningiomas versus grading, proliferation index, cellular density and cytogenetic analysis]. *Nukl Nucl Med*. 1994 Aug;33(4):144–9.
10. Lippitz B, Cremerius U, Mayfrank L, Bertalanffy H, Raoofi R, Weis J, et al. PET-study of intracranial meningiomas: correlation with histopathology, cellularity and proliferation rate. *Acta Neurochir Suppl*. 1996;65:108–11.
11. Galdiks N, Albert NL, Sommerauer M, Grosu AL, Ganswindt U, Law I, et al. PET imaging in patients with meningioma—report of the RANO/PET Group. *Neuro-Oncol*. 2017 Nov;19(12):1576–87.
12. Riemenschneider MJ, Perry A, Reifenberger G. Histological classification and molecular genetics of meningiomas. *Lancet Neurol*. 2006 Dec 1;5(12):1045–54.
13. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016 Jun 1;131(6):803–20.
14. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, Henin D, Rossi JZ, Kalamarides M. High Incidence of Activating TERT Promoter Mutations in Meningiomas Undergoing Malignant Progression. *Brain Pathol*. 2014;24(2):184–9.
15. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol*. 2016 Sep 1;17(9):e383–91.
16. Soyuer S, Chang EL, Selek U, Shi W, Maor MH, DeMonte F. Radiotherapy after surgery for benign cerebral meningioma. *Radiother Oncol*. 2004 Apr 1;71(1):85–90.
17. Antinheimo J, Sankila R, Carpén O, Pukkala E, Sainio M, Jääskeläinen J. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology*. 2000 Jan 11;54(1):71–6.
18. Asgharian B, Chen Y-J, Patronas NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2004 Feb 1;10(3):869–80.

19. Preston DL, Ron E, Yonehara S, Kobuke T, Fujii H, Kishikawa M, et al. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1555–63.
20. Wiemels J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Sep 1;99(3):307–14.
21. Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Husain M. Progesterone and estrogen receptors: opposing prognostic indicators in meningiomas. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):163–73.
22. Beks JW, de Windt HL. The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 1988;95(1–2):3–5.
23. Adebite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg.* 1983 Jan;58(1):51–6.
24. Simpson D. THE RECURRENCE OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS AFTER SURGICAL TREATMENT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957 Feb;20(1):22–39.
25. McGovern SL, Aldape KD, Munsell MF, Mahajan A, DeMonte F, Woo SY. A comparison of World Health Organization tumor grades at recurrence in patients with non-skull base and skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2010 May;112(5):925–33.
26. Ayerbe J, Lobato RD, de la Cruz J, Alday R, Rivas JJ, Gómez PA, et al. Risk factors predicting recurrence in patients operated on for intracranial meningioma. A multivariate analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(9):921–32.
27. Mantle RE, Lach B, Delgado MR, Baesa S, Bélanger G. Predicting the probability of meningioma recurrence based on the quantity of peritumoral brain edema on computerized tomography scanning. *J Neurosurg.* 1999 Sep;91(3):375–83.
28. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):56–60; discussion 60.
29. Yoon H, Mehta MP, Perumal K, Helenowski IB, Chappell RJ, Akture E, et al. Atypical meningioma: randomized trials are required to resolve contradictory retrospective results regarding the role of adjuvant radiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2015 Mar;11(1):59–66.
30. Boskos C, Feuvret L, Noel G, Habrand J-L, Pommier P, Alapetite C, et al. Combined Proton and Photon Conformal Radiotherapy for Intracranial Atypical and Malignant Meningioma. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 2009 Oct 1;75(2):399–406.
31. Moyal L, Vignal-Clermont C, Boissonnet H, Alapetite C. Résultats de la protonthérapie ciblée fractionnée dans le traitement des méningiomes primitifs de la gaine du nerf optique. [/data/revues/01815512/v37i4/S0181551214000643/](https://www.em-consulte.com/en/article/885855) [Internet]. 2014 Apr 3 [cited 2019 Oct 4]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/885855>
32. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, McDermott M, Panageas K, Raizer J, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro-Oncol.* 2014 Jun;16(6):829–40.
33. Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2003 Dec;6(4):285–92.
34. Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, Ahmadi J, Townsend JJ, et al. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):4093–8.
35. Sharma R, Garg K, Katiyar V, Tandon V, Agarwal D, Singh M, et al. The role of mifepristone in the management of meningiomas: A systematic review of literature. *Neurol India.* 2019 Jan 5;67(3):698.
36. Kunert-Radek J, Stepien H, Radek A, Pawlikowski M. Somatostatin suppression of meningioma cell

proliferation in vitro. *Acta Neurol Scand.* 1987;75(6):434–6.

37. Teijeiro R, Rios R, Costoya J, Castro R, Bello J, Devesa J, et al. Activation of Human Somatostatin Receptor 2 Promotes Apoptosis Through a Mechanism that is Independent from Induction of p53. *Cell Physiol Biochem.* 2002;12(1):31–8.
38. Bousquet C, Guillermet-Guibert J, Saint-Laurent N, Archer-Lahlou E, Lopez F, Fanjul M, et al. Direct binding of p85 to sst2 somatostatin receptor reveals a novel mechanism for inhibiting PI3K pathway. *EMBO J.* 2006 Sep 6;25(17):3943–54.
39. Watson JC, Balster DA, Gebhardt BM, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Espenan GD, et al. Growing vascular endothelial cells express somatostatin subtype 2 receptors. *Br J Cancer.* 2001 Jul;85(2):266–72.
40. Murray RD, Kim K, Ren S-G, Chelly M, Umehara Y, Melmed S. Central and peripheral actions of somatostatin on the growth hormone–IGF-I axis. *J Clin Invest.* 2004 Aug 1;114(3):349–56.
41. Graillon T, Romano D, Defilles C, Saveanu A, Mohamed A, Figarella-Branger D, et al. Octreotide therapy in meningiomas: in vitro study, clinical correlation, and literature review. *J Neurosurg.* 2016 Dec 16;127(3):660–9.
42. Graillon T, Sanson M, Campello C, Idhahbi A, Peyre M, Peyrière H, et al. Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial. *Clin Cancer Res.* 2020 Feb 1;26(3):552–7.
43. Wen PY, Yung WKA, Lamborn KR, Norden AD, Cloughesy TF, Abrey LE, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01–08). *Neuro-Oncol.* 2009 Dec;11(6):853–60.
44. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, Lamborn KR, Lassman AB, Chang SM, et al. Phase II Trials of Erlotinib or Gefitinib in Patients with Recurrent Meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(2):211.
45. Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, Stavrou D, Ergün S, Westphal M. Vascular Endothelial Growth Factor, Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor, Basic Fibroblast Growth Factor, and Placenta Growth Factor in Human Meningiomas and Their Relation to Angiogenesis and Malignancy. *Neurosurgery.* 2000 Apr 1;46(4):938–48.
46. Mirimanoff RO, Dosoretz DE, Linggood RM, Ojemann RG, Martuza RL. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. *J Neurosurg.* 1985 Jan 1;62(1):18–24.
47. Hammouche S, Clark S, Wong AHL, Eldridge P, Farah JO. Long-term survival analysis of atypical meningiomas: survival rates, prognostic factors, operative and radiotherapy treatment. *Acta Neurochir (Wien).* 2014 Aug 1;156(8):1475–81.
48. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW. Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas: Clinical article. *J Neurosurg.* 2010 Aug 1;113(2):202–9.
49. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *EMC - Radiol.* 2004 Feb 1;1(1):2–35.
50. Saha GB, MacIntyre WJ, Go RT. Cyclotrons and positron emission tomography radiopharmaceuticals for clinical imaging. *Semin Nucl Med.* 1992 Jul 1;22(3):150–61.
51. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic Principles in Radionuclide Therapy. *J Nucl Med.* 2005 Jan 1;46(1 suppl):4S-12S.
52. Pouget J-P, Mather SJ. General aspects of the cellular response to low- and high-LET radiation. *Eur J Nucl Med.* 2001 Apr 1;28(4):541–61.
53. Pouget J-P, Lozza C, Deshayes E, Boudousq V, Navarro-Teulon I. Introduction to Radiobiology of Targeted Radionuclide Therapy. *Front Med [Internet].* 2015 Mar 17;2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362338/>
54. Siegel JA, Pennington CW, Sacks B. Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion. *J Nucl Med.* 2017 Jan 1;58(1):1–6.

55. Burdak-Rothkamm S, Rothkamm K. Radiation-induced bystander and systemic effects serve as a unifying model system for genotoxic stress responses. *Mutat Res Mutat Res*. 2018 Oct 1;778:13–22.
56. Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: A clinical review for the radiobiologist. *Cancer Lett*. 2015 Jan 1;356(1):82–90.
57. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer*. 2018 May;18(5):313–22.
58. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögren-Gleisner K. MIRD Pamphlet No. 26: Joint EANM/MIRD Guidelines for Quantitative ¹⁷⁷Lu SPECT Applied for Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med*. 2016 Jan 1;57(1):151–62.
59. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske–Román U, Eriksson B, et al. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med*. 2015 Feb 1;56(2):177–82.
60. Reubi J, Waser B, Schaer J-C, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. 2001 Jul 1;28(7):836–46.
61. Alderton F, Fan TP, Schindler M, Humphrey PP. Rat somatostatin sst2(a) and sst2(b) receptor isoforms mediate opposite effects on cell proliferation. *Br J Pharmacol*. 1998 Dec;125(8):1630–3.
62. Arena S, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, et al. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol*. 2004 Jan;66(1–2):155–66.
63. Silva CB de O, Ongaratti BR, Trott G, Haag T, Ferreira NP, Leães CGS, et al. Expression of somatostatin receptors (SSTR1–SSTR5) in meningiomas and its clinicopathological significance. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):13185–92.
64. Reubi JC, Waser B, Markusse HM, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA. Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Pharmacol*. 1994 Dec 27;271(2–3):371–8.
65. Tsutsumi A, Takano H, Ichikawa K, Kobayashi S, Koike T. Expression of somatostatin receptor subtype 2 mRNA in human lymphoid cells. *Cell Immunol*. 1997 Oct 10;181(1):44–9.
66. Lagrange F. Radiopharmacie et médicaments radiopharmaceutiques , G. Galy, M. Fraysse . TEC et DOC /LAVOISIER (Éditeur), (2012). 438 pp., 65,55 €, ISBN : 9782743014438. /data/revues/22111042/v48i1/S221110421200149X/ [Internet]. 2013 Apr 9 [cited 2019 Dec 15]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/800313>
67. Fichna J, Janecka A. Synthesis of Target-Specific Radiolabeled Peptides for Diagnostic Imaging. *Bioconjug Chem*. 2003 Jan 1;14(1):3–17.
68. Velikyan I. Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics*. 2013 Dec 10;4(1):47–80.
69. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Oct 1;37(10):2004–10.
70. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2015 Apr;35(2):500–16.
71. Froeling V, Röttgen R, Colletini F, Rothe J, Hamm B, Brenner W, et al. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [⁶⁸Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2014 Sep;58(3):310–8.

72. Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, Uprimny C, Warwitz B, Nilica B, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):514–23.
73. Afshar-Oromieh A, Wolf MB, Kratochwil C, Giesel FL, Combs SE, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT and PET/MRI hybrid systems in patients with cranial meningioma: Initial results. *Neuro-Oncol*. 2015 Feb;17(2):312–9.
74. Klingenstein A, Haug AR, Miller C, Hintschich C. Ga-68-DOTA-TATE PET/CT for Discrimination of Tumors of the Optic Pathway. *Orbit*. 2015 Jan 2;34(1):16–22.
75. Sommerauer M, Burkhardt J-K, Frontzek K, Rushing E, Buck A, Krayenbuehl N, et al. ⁶⁸ Gallium-DOTATATE PET in meningioma: A reliable predictor of tumor growth rate? *Neuro-Oncol*. 2016 Jul;18(7):1021–7.
76. Gay E, Vuillez JP, Palombi O, Brard PY, Bessou P, Passagia JG. Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1 Suppl):107–13; discussion 107.
77. Rachinger W, Stoecklein VM, Terpolilli NA, Haug AR, Ertl L, Pöschl J, et al. Increased ⁶⁸Ga-DOTATATE Uptake in PET Imaging Discriminates Meningioma and Tumor-Free Tissue. *J Nucl Med*. 2015 Mar 1;56(3):347–53.
78. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, et al. PET imaging of somatostatin receptors using [⁶⁸Ga]DOTA-D-Phe¹-Tyr³-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2001 Jul;42(7):1053–6.
79. Graf R, Nyuyki F, Steffen IG, Michel R, Fahdt D, Wust P, et al. Contribution of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT to target volume delineation of skull base meningiomas treated with stereotactic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):68–73.
80. Milker-Zabel S, Zabel-du Bois A, Henze M, Huber P, Schulz-Ertner D, Hoess A, et al. Improved target volume definition for fractionated stereotactic radiotherapy in patients with intracranial meningiomas by correlation of CT, MRI, and [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May 1;65(1):222–7.
81. Gehler B, Paulsen F, Oksüz MO, Hauser T-K, Eschmann SM, Bares R, et al. [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET/CT for meningioma IMRT treatment planning. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2009 Nov 18;4:56.
82. Stade F, Dittmar J-O, Jäkel O, Kratochwil C, Haberkorn U, Debus J, et al. Influence of ⁶⁸Ga-DOTATOC on sparing of normal tissue for radiation therapy of skull base meningioma: differential impact of photon and proton radiotherapy. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2018 Apr 2;13(1):58.
83. Kessel KA, Weber W, Yakushev I, Fischer H, Voglhuber T, Diehl C, et al. Integration of PET-imaging into radiotherapy treatment planning for low-grade meningiomas improves outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2019 Nov 22 [cited 2019 Dec 16]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04591-2>
84. Grosu A-L, Weber WA, Astner ST, Adam M, Krause BJ, Schwaiger M, et al. ¹¹C-methionine PET improves the target volume delineation of meningiomas treated with stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Oct 1;66(2):339–44.
85. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet Lond Engl*. 1989 Feb 4;1(8632):242–4.
86. Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, Shah C, Graham MM, Lee P, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2016 Jun;57(6):872–8.
87. Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C. ¹¹¹In-Pentetreotide Scintigraphy Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med*. 2019 Sep;60(9):1266–9.
88. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376(2):125–35.
89. Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Esser J-P, Valkema R, Krenning EP. Peptide receptor

- radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Aug 1;19(4):595–616.
90. O'Donoghue JA, Bardiès M, Wheldon TE. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 1995 Oct;36(10):1902–9.
91. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, et al. Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:99S-106S.
92. Hohwieler Schloss M, Freidberg SR, Heatley GJ, Lo TC. Glucocorticoid dependency as a prognostic factor in radiotherapy for cerebral gliomas. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1989;28(1):51–5.
93. Hui CY, Rudra S, Ma S, Campian JL, Huang J. Impact of overall corticosteroid exposure during chemoradiotherapy on lymphopenia and survival of glioblastoma patients. *J Neurooncol*. 2019 May;143(1):129–36.
94. Braat AJAT, Snijders TJ, Seute T, Vonken EPA. Will 177Lu-DOTATATE Treatment Become More Effective in Salvage Meningioma Patients, When Boosting Somatostatin Receptor Saturation? A Promising Case on Intra-arterial Administration. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(11):1649–52.
95. Verburg FA, Wiessmann M, Neuloh G, Mottaghy FM, Brockmann M-A. Intraindividual comparison of selective intraarterial versus systemic intravenous 68Ga-DOTATATE PET/CT in patients with inoperable meningioma. *Nukl Nucl Med*. 2019 Feb;58(1):23–7.
96. Gerster-Gilliéron K, Forrer F, Maecke H, Mueller-Brand J, Merlo A, Cordier D. 90Y-DOTATOC as a Therapeutic Option for Complex Recurrent or Progressive Meningiomas. *J Nucl Med*. 2015 Jan 11;56(11):1748–51.
97. Sabet A, Ezziddin K, Pape U-F, Reichman K, Haslerud T, Ahmadzadehfar H, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):505–10.
98. Werner RA, Beykan S, Higuchi T, Lückerrath K, Weich A, Scheurlen M, et al. The impact of 177Lu-octreotide therapy on 99mTc-MAG3 clearance is not predictive for late nephropathy. *Oncotarget*. 2016 Jun 1;7(27):41233–41.
99. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, Grana CM, Cremonesi M, Botteri E, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Mar 25;36(9):1407.
100. Oddstig J, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Radiation-induced up-regulation of somatostatin receptor expression in small cell lung cancer in vitro. *Nucl Med Biol*. 2006 Oct;33(7):841–6.
101. Oddstig J, Bernhardt P, Nilsson O, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Radiation induces up-regulation of somatostatin receptors 1, 2, and 5 in small cell lung cancer in vitro also at low absorbed doses. *Cancer Biother Radiopharm*. 2011 Dec;26(6):759–65.
102. Seystahl K, Stoecklein V, Schüller U, Rushing E, Nicolas G, Schäfer N, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to 68Ga-DOTATATE/-TOC uptake. *Neuro-Oncol*. 2016 Nov;18(11):1538–47.
103. Marincek N, Radojewski P, Dumont RA, Brunner P, Müller-Brand J, Maecke HR, et al. Somatostatin Receptor-Targeted Radiopeptide Therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATOC in Progressive Meningioma: Long-Term Results of a Phase II Clinical Trial. *J Nucl Med*. 2015 Feb 1;56(2):171–6.
104. Hartrampf PE, Hänscheid H, Kertels O, Schirbel A, Kreissl MC, Flentje M, et al. Long-term results of multimodal peptide receptor radionuclide therapy and fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2020 May 1;22:29–32.
105. Kreissl MC, Hänscheid H, Löhner M, Verburg FA, Schiller M, Lassmann M, et al. Combination of peptide receptor radionuclide therapy with fractionated external beam radiotherapy for treatment of advanced symptomatic meningioma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2012 Jun 21;7:99.
106. Laudicella R, Albano D, Annunziata S, Calabrò D, Argiroffi G, Abenavoli E, et al. Theragnostic Use of

- Radiolabelled DOTA-Peptides in Meningioma: From Clinical Demand to Future Applications. *Cancers*. 2019 Oct;11(10):1412.
107. Parghane RV, Talole S, Basu S. Prevalence of hitherto unknown brain meningioma detected on 68Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in patients with metastatic neuroendocrine tumor and exploring potential of 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy as single-shot treatment approach targeting both tumors. *World J Nucl Med*. 2019 Jun;18(2):160–70.
108. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Dec 1;38(12):2125–35.
109. Minutoli F, Amato E, Sindoni A, Cardile D, Conti A, Herberg A, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Patients with Inoperable Meningiomas: Our Experience and Review of the Literature. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014 May 8;29(5):193–9.
110. van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, Bakker WH, Feelders RA, de Herder WW, et al. Effects of therapy with [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2006 Oct;47(10):1599–606.
111. Sabet A, Ahmadzadehfar H, Herrlinger U, Wilinek W, Biersack H-J, Ezziddin S. Successful radiopeptide targeting of metastatic anaplastic meningioma: Case report. *Radiat Oncol*. 2011 Aug 12;6(1):94.
112. Sabet A, Ezziddin K, Pape U-F, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Pöppel T, et al. Long-Term Hematotoxicity After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with 177Lu-Octreotate. *J Nucl Med*. 2013 Nov 1;54(11):1857–61.
113. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 May 1;26(13):2124–30.
114. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-Induced Vascular Damage in Tumors: Implications of Vascular Damage in Ablative Hypofractionated Radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res*. 2012 Jan;177(3):311–27.
115. Kamel Hasan O, Ravi Kumar AS, Kong G, Oleinikov K, Ben-Haim S, Grozinsky-Glasberg S, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Esthesioneuroblastoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2020 Jan 31;
116. Heute D, Kostron H, Guggenberg E von, Ingorokva S, Gabriel M, Dobrozemsky G, et al. Response of Recurrent High-Grade Glioma to Treatment with 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med*. 2010 Jan 3;51(3):397–400.
117. Nicolas GP, Mansi R, McDougall L, Kaufmann J, Bouterfa H, Wild D, et al. Biodistribution, Pharmacokinetics, and Dosimetry of 177Lu-, 90Y-, and 111In-Labeled Somatostatin Receptor Antagonist OPS201 in Comparison to the Agonist 177Lu-DOTATATE: The Mass Effect. *J Nucl Med*. 2017 Jan 9;58(9):1435–41.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Les méningiomes représentent 30% des tumeurs cérébrales primitives, et correspondent dans 90% des cas à des tumeurs bénignes. Le pronostic dépend essentiellement du grade histologique, de la localisation et de la qualité de l'exérèse chirurgicale. Plus récemment, il a été décrit d'autres facteurs pronostiques comme les altérations moléculaires ou l'index de prolifération Ki67. Après résection complète, le taux de récurrence à 5 ans est estimé à 5% dans le grade I (bénin), 40% dans le grade II (atypique) et 80% dans le grade III (anaplasique).

L'arsenal thérapeutique se résume essentiellement à une prise en charge chirurgicale et/ou à une radiothérapie externe.

La récurrence étant relativement fréquente pour les grades II et III, les traitements proposés sont limités à ceux décrits ci-dessus. La nécessité de trouver d'autres options thérapeutiques est un enjeu essentiel de la prise en charge.

Récemment, le ciblage des récepteurs de la somatostatine couplé à des ligands radiomarqués connaît un renouveau en Médecine Nucléaire.

Les méningiomes surexpriment de façon intense les récepteurs de la somatostatine (sous type 2) à la fois dans les formes bénignes et agressives. Ils apparaissent comme cible de choix des analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique et thérapeutique.

Les résultats encourageant de l'étude NETTER-1 évaluant l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie interne vectorisée au ^{177}Lu -DOTATATE dans les tumeurs neuroendocrines (TNE) ont donné un nouvel élan dans l'intérêt thérapeutique des analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués dans les tumeurs intracrâniennes.

Entre 2006 et 2016, une centaine de patients en Europe ont été traités par radiothérapie interne vectorisée dans le cadre de méningiomes progressifs et/ou réfractaires au traitement.

Ce travail sur le méningiome a pour objectif de faire une revue de la littérature concernant l'usage des analogues peptidiques de la somatostatine radiomarqués à visée diagnostique, et surtout thérapeutique au stade progressif réfractaire. Il est complété par une série descriptive de cas monocentrique sur l'application de la radiothérapie interne vectorisée au ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathéra®) au sein du CHU de la Timone, avec pour finalité une réflexion autour de la place de la radiopeptidothérapie dans la stratégie thérapeutique du méningiome au-delà de son usage compassionnel.

Mots clés : ^{68}Ga -DOTATOC ; ^{177}Lu -DOTATATE ; méningiome ; récepteur de la somatostatine ; radiothérapie interne vectorisée ; TEP-TDM