



HAL
open science

L'état fonctionnel autonome comme critère de jugement principal chez les patients atteints de glioblastome inopérable : analyse exploratoire rétrospective monocentrique

Vincent Harlay

► To cite this version:

Vincent Harlay. L'état fonctionnel autonome comme critère de jugement principal chez les patients atteints de glioblastome inopérable : analyse exploratoire rétrospective monocentrique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02978257

HAL Id: dumas-02978257

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978257>

Submitted on 26 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.

L'état fonctionnel autonome comme critère de jugement principal chez les patients atteints de glioblastome inopérable: analyse exploratoire rétrospective monocentrique.

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 2 Octobre 2020

Par Monsieur Vincent HARLAY

Né le 4 décembre 1992 à Nice (06)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NEUROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur CHINOT Olivier	Président
Monsieur le Professeur DUFOUR Henry	Assesseur
Monsieur le Professeur FELICIAN Olivier	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) TABOURET Emeline	Assesseur
Madame le Professeur 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

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
 ALDIGHERI 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
 BREMOND 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
 DUÇASSOU 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
 JUIN 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
 MICHOTEY 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	VIALETTES 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>)	LAGOANELLE/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

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)

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

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

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

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 ORTHOPÉDIQUE 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 VISCÉRALE 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

GUYSS 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)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

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

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-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)

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) *Sumombre*
 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/MITTE 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)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
 EBBO Mikael (MCU-PH)
 DRH Campus Timone

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 Stéphanne (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)

BARLES 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) Timone

MAJ 01.09.2019

Remerciements

A mon directeur de thèse,

Je tiens tout particulièrement à remercier le Professeur Olivier CHINOT,

Professeur des Universités
Neuro-oncologie

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

Je vous remercie pour votre aide précieuse à la rédaction de cette thèse. J'ai appris à vous connaître en passant dans votre service alors que je n'étais qu'en 3^{ème} semestre d'internat de neurologie. C'est en admirant votre humanité et votre dévouement pour les patients et pour vos équipes que vous m'avez donné le goût de la neuro-oncologie. Je ne vous remercierai jamais assez pour le temps que vous m'avez accordé pour m'aider à avancer dans mon parcours d'étudiant, alors que vous aviez, par ailleurs, mille autres choses à faire. Je suis fier et honoré de devenir chef de clinique-assistant dans votre service et espère continuer à apprendre à vos côtés.

Remerciements

A mon jury de thèse,

M. le Professeur Olivier FELICIAN

Professeur des Universités – Praticien hospitalier

Neuropsychologie

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

J'ai également eu le plaisir de passer en stage dans votre service et j'ai beaucoup apprécié les moments d'échanges où vous avez ouvert mon esprit à la complexité et à la richesse de la neuropsychologie.

M. le Professeur Henry DUFOUR

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Neurochirurgie

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et sympathie.

Mme le Professeur Laeticia PADOVANI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Oncologie – Radiothérapie

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

Mme le Docteur Emeline TABOURET

Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Neuro-oncologie

Qui m'a fait l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Qu'elle veuille bien trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

Remerciements

Je tiens à remercier l'équipe de neuro-oncologie de la Timone,

- Le Dr BARRIE Maryline
- Le Dr CAMPELLO Chantal
- Le Dr PETRIRENA-HERNANDEZ Gregorio
- Emmanuelle DOLLEY et Solange GRAVOUILH, IDE coordinatrices
- Céline BEQUET-BOUCARD et Didier AUTRAN
- Les IDE du service

Pour avoir rendu mon semestre d'interne agréable alors que j'étais le seul interne du service.
Votre présence, votre bonne humeur et vos conseils m'ont bien aidé.

Je tiens à remercier l'ensemble des équipes dans les services où je suis passé pendant mon internat et qui me laissent pour la plupart un souvenir indélébile.

Remerciements

A ma mère,

Merci d'avoir toujours été présente pour moi. Ton soutien aura été indéfectible depuis ma naissance jusqu'à aujourd'hui. C'est toi qui m'as poussé dans mon parcours scolaire et c'est grâce à toi que j'ai pu arriver où je suis maintenant. J'aimerais aussi te remercier pour ta compréhension, ta douceur et ta spontanéité, que j'apprécie énormément. J'espère pouvoir profiter encore longtemps de toi !

A mon père,

Merci pour m'avoir accompagné dans les grandes étapes de ma vie.

A ma sœur,

Merci pour cette complicité qui nous unit quand nous partageons nos souvenirs d'enfance. Tu resteras toujours pour moi ma petite sœur avec laquelle je regardais des dessins animés et avec qui je jouais. Nous avons grandi et nous nous voyons moins souvent, mais sois sûre que je ne te laisserai jamais tomber.

A François et Carole,

Merci pour votre joie, votre bonne humeur et votre générosité. C'est toujours un grand plaisir de se retrouver en famille à Cannes, été comme hiver, pour partager un bon repas. François, j'ai suivi le même chemin que toi et, malgré les difficultés (tu m'avais prévenu !), je ne regrette pas d'avoir choisi d'être médecin.

A Marcel,

Merci pour ta gentillesse et pour ta simplicité. Je me souviens avoir partagé de nombreux moments de vacances avec toi, que ce soit à Nice, à Lyon ou encore ailleurs. J'admire ta force et ton courage en cette période qui n'a pas été facile comme on le sait.

Au reste de la famille,

Merci pour les bons moments que nous continuerons à partager.

Remerciements

A ma fiancée, Camille,

Je ne sais pas comment je dois te remercier, toi qui as dû me supporter pendant toutes ces années, et particulièrement pendant cette année très studieuse. J'ai enfin l'occasion de te dire officiellement que je suis vraiment touché par toutes tes attentions et tes gestes au quotidien. Tu as su me comprendre et m'aider à atteindre mes objectifs. Tu es aussi ma partenaire de voyage avec qui j'ai envie de faire le tour du monde ! Tu es une personne formidable et je suis enthousiaste à l'idée de toutes les belles choses qui nous attendent à l'avenir.

A Annie, Jean-Louis, Pierrick, Claire, Bruno

Merci pour votre soutien indéfectible et pour votre présence chaleureuse et réconfortante. Je suis fier de bientôt faire partie de votre famille.

Remerciements

A tous mes coupaings,

A Prithvi,

Merci à mon fidèle ami, qui me supporte depuis bientôt 10 ans, et qui ne se lasse pas de mes étourderies. On peut dire que je te dois une fière chandelle pour m'avoir appris à faire des statistiques correctes. Au-delà de ça, je voulais te dire que je suis fier de te compter parmi mes amis. J'ai toujours admiré ta gentillesse, ta cool-attitude, tes blagues, ta manière d'être. Ne change surtout pas, mais ça tu le sais déjà.

A Eloïse,

Merci à ma première et unique colloc, au 8 rue Saint Etienne. On en a passé du temps ensemble à regarder Top Chef ou Cauchemars en Cuisine ! Bon c'est vrai que tu étais meilleure en cuisine. Je t'ai toujours appréciée pour ta bonne humeur, ta compréhension, ton soutien indéfectible, ta sportive-attitude, ton entrain pour organiser des sorties entre amis. C'est fou comme le temps passe vite, tu es déjà médecin généraliste dans ton cabinet. A mon tour de te rejoindre dans la cour des grands !

A Thomas,

Merci à toi pour être la personne que tu es ! J'adore ton côté comique, on peut dire que tu sais animer les soirées entre amis. Que ce soit des soirées P2 ou des soirées apéros-pierrades dans votre nouvel appartement, on sait qu'on peut toujours compter sur toi pour rigoler. Il faut aussi rendre hommage à l'ami sincère et soucieux du bien-être de ses proches, qui est là quand on a besoin de lui.

A Etienne,

Merci à mon ami un peu artiste, toi qui sais écrire des poèmes en alexandrins, faire de divines photos et mixer la musique comme personne. A côté de toi, j'ai l'impression de galérer à écrire ces remerciements. Je pourrais passer la journée à énumérer tes qualités tellement il y a en a : ami fidèle, toujours partant pour une soirée, tu fais cohabiter ton côté fêtard avec l'être sensible.

A Arnaud et Paul

Merci à Arnaud d'être toujours là pour nous faire rire et pour nous raconter des anecdotes pour le moins suspectes comme toi seul sais le faire. Te connaissant depuis bientôt 10 ans, j'ai pu assister à ta métamorphose : de l'étudiant fêtard sans foi ni loi, tu es devenu la personne posée, en couple, avec deux petits chatons, qui mange végétarien ! Bravo pour avoir le courage d'agir selon tes convictions. Quant à Paul, je te connais depuis moins longtemps mais je suis ravi que tu sois parmi nous et je compte sur toi pour veiller sur notre ami anesthésiste.

A Nazim et Nahela,

Merci à vous pour votre joie et votre bonne humeur. Nazim, tu sais animer les discussions, divertir, j'apprécie ton humour et ta force de caractère. J'ai été impressionné par ta capacité d'organisation lors des préparations du mariage d'Elo et Prit. Tu as bien trouvé Nahela, qui semble être la partenaire idéale à tes côtés. Ne changez pas.

A Céline,

Merci pour ta présence bienveillante et rassurante. Tu es l'amie qui a toujours une oreille bienveillante et qui sait comment prendre soin des autres. Je suis fier de passer ma thèse la même année que toi.

A Marine,

Merci pour ton punch et ta joie de vivre. Tu es parmi les moteurs du groupe et heureusement que tu es là pour nous rappeler qu'il faut se lever quand il est 14 heures, sous peine de laisser passer une belle journée de vacances tous ensemble. Spécial dédicace pour la thèse que tu passes très bientôt.

A Charlotte,

Merci pour ta présence, pour tes initiatives, pour les pierrades dans votre appart. On te connaît par ta force de caractère, et on sait qu'il en faut pour être avec Thomas ! Vous savez vous canaliser comprendre et c'est touchant de vous voir ensemble. Continuez ainsi.

A Pierre-Lou et Rachel,

Merci pour votre présence bienveillante et pour vos conseils avisés lors de nos vacances dans la Payx Basque. Heureusement que vous étiez là pour nous conseiller sur les activités à prévoir, vous nous avez permis de passer un excellent séjour.

A Lola et Adrien,

Merci pour nous montrer l'exemple d'un couple unis de puis de très nombreuses années. Lola on apprécie toujours de discuter avec toi qui a les idées claires sur beaucoup de sujets, Adrien on apprécie ta force tranquille et ton amour inconditionné pour Star Wars et le Seigneur des Anneaux.

A Julia, Muguette, Christopher, à tous mes autres amis que je ne pourrai pas tous citer,

Merci du fond du cœur pour ce que vous êtes, et pour les moments précieux que nous avons et que nous allons continuer à partager ensemble.

Remerciements

A mes co-internes,

A Bérengère,

Spéciale dédicace et un grand merci à toi pour ton rire, ta bonne humeur et Michel Polnareff. Tu as été très présente pendant cette dernière ligne droite. Je suis fière de te connaître, d'avoir pu partager mes doutes, mes rires et mes peines avec toi, surtout pendant notre dernier stage d'interne en épilépto ! Courage Bérengère, tu seras bientôt libérée toi aussi !

A Florent,

Mon fidèle compagnon, avec qui j'ai connu les bancs de la fac et avec qui j'ai partagé de nombreux stages dans la joie et les rires. On se souviendra de la clinique Saint Martin, le paradis sur terre. Courage pour cette dernière année d'internat !

A Alexandre et Tanguy, mes co-internes de la plus vieille promotion marseillaise. Et oui, l'internat s'achève pour moi, mais je ne vous oublierai pas après ces 4 années passées à vos côtés.

A Valentin, Fred et Marine, le trio, c'est vraiment un plaisir de vous connaître. A ces fameuses soirées de DES qui nous rapprochent.

A Clémence, Zélia,

Merci pour ces bons moments passés ensemble.

On n'oubliera pas ces soirées parisiennes pendant notre DIU Céphalées-Migraines.

A JD, Marine, Luce, Salomé, Julie, Julie, Camille,

Merci pour votre présence.

Table des matières

Table des matières.....	1
1 Résumé	11
2 Introduction	11
3 Matériels et Méthodes	12
3.1 Sujets.....	12
3.2 Protocole	13
3.3 Analyses statistiques	14
4 Résultats.....	15
4.1 Définition de la population et traitements.....	15
4.1.1 Caractéristiques cliniques et démographiques	15
4.1.2 Caractéristiques en imagerie	18
4.1.3 Caractéristiques histologiques et moléculaires	22
4.1.4 Traitements	23
4.2 Toxicités.....	28
4.3 Réponse et survie	30
4.4 Corrélations entre les variables dans la population complète.....	32
4.4.1 Corrélations avec l'âge	32
4.4.2 Corrélations avec la surface de la lésion, l'effet de masse et le franchissement de la ligne médiane.....	33
4.4.3 Corrélations avec l'IK à la consultation d'annonce	33
4.4.4 Corrélations avec la dose de corticoïdes à la consultation d'annonce	33
4.4.5 Corrélations avec la focalité.....	34
4.4.6 Corrélations avec le type de chirurgie	34
4.4.7 Corrélations avec le statut MGMT	34
4.5 Elaboration d'un nouvel indice : la durée de suivi avec un $IK \geq 70$	34
4.5.1 Durée avec un $IK \geq 70$: un nouvel indice	34
4.5.2 Durée avec un $IK \geq 70$ par rapport à la survie	38
4.5.3 Analyse en sous-groupe avec la durée de l' $IK \geq 70$	39
4.6 Différences entre les patients traités par radio-chimiothérapie et chimiothérapie néoadjuvante et les soins palliatifs	39
4.7 Analyses des différences selon la focalité de la tumeur	45

5	Discussion.....	46
5.1	L'état fonctionnel, la qualité de vie et les glioblastomes inopérables	46
5.2	Durée de l'état fonctionnel autonome et ses caractéristiques	47
5.3	Types de traitements, autonomie et survie.....	48
6	Conclusion.....	50
7	Références	50

1 Résumé

Introduction : L'objectif principal de notre étude était de définir et de déterminer la durée de l'état fonctionnel autonome chez des patients atteints de glioblastome (GBM) inopérable. En effet, nous considérons que l'autonomie de ces patients est un véritable critère de qualité de vie à prendre en compte dans les essais thérapeutiques en neuro-oncologie. Ce paramètre pourrait être utilisé dans l'évaluation de nouveaux traitements.

Méthode : Pour cette étude monocentrique, nous avons recueilli des données cliniques, d'imagerie, histologiques et thérapeutiques chez des patients atteints de glioblastome inopérable. Les 139 patients ont été recrutés de façon rétrospective dans le service de neuro-oncologie du CHU La Timone à Marseille, entre 2014 et 2017. Nous avons décrit l'évolution de cette population au cours du suivi : traitements oncologiques reçus, leurs complications, la meilleure réponse selon les critères radio-cliniques RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) en première ligne de traitement. L'état fonctionnel a été évalué par l'indice de Karnofsky (IK). Nous avons testé un nouveau paramètre pour évaluer l'autonomie des patients : la durée avec un $IK \geq 70$, qui correspond à la durée d'autonomie. Puis nous avons rapporté cette durée à la survie de chaque patient. Nous avons étudié les caractéristiques des patients traités par radiochimiothérapie (RCT) d'emblée, et celles des patients traités par chimiothérapie néoadjuvante (CT néoadjuvante).

Résultats : Nous avons trouvé que l'âge au diagnostic, la surface de la lésion et la survie étaient corrélés à la préservation de l'autonomie. On note que, pour 50% des patients, la durée avec un $IK \geq 70$ est inférieure à 2 semaines. Dans cette population de glioblastome inopérable, où le standard de traitement n'est pas clairement établi, les patients ont été traités soit par RCT, soit par CT néoadjuvante. La plupart des patients qui ont débuté la RCT arrivent à la terminer. En revanche, lorsque la RCT n'est pas débutée d'emblée, sa réalisation est rarement appliquée. Nous avons pu individualiser deux profils de patients différents. Les patients qui ont été traités par RCT avaient un meilleur pronostic et une préservation plus longue de l'autonomie. Les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante avaient un pronostic plus sombre et une autonomie moins longtemps préservée. Dans le groupe traité par RCT, la durée d'autonomie est influencée par l'IK lors de la consultation d'annonce et par la latéralisation (unilatéral versus bilatéral) de la tumeur. Dans le groupe traité par CT néoadjuvante, la durée d'autonomie semble influencée par l'IK à la consultation d'annonce et par la topographie (envahissement de la ligne médiane) de la tumeur, qui est un nouveau paramètre de classification de l'imagerie que nous avons mis au point.

Conclusion : L'autonomie est un critère qui doit être pris en compte dans les essais thérapeutiques en neuro-oncologie, notamment pour les patients atteints de glioblastome inopérable. Cette étude pourrait permettre de déterminer des paramètres décisionnels pour la prise en charge thérapeutique des patients atteints de glioblastomes inopérables.

2 Introduction

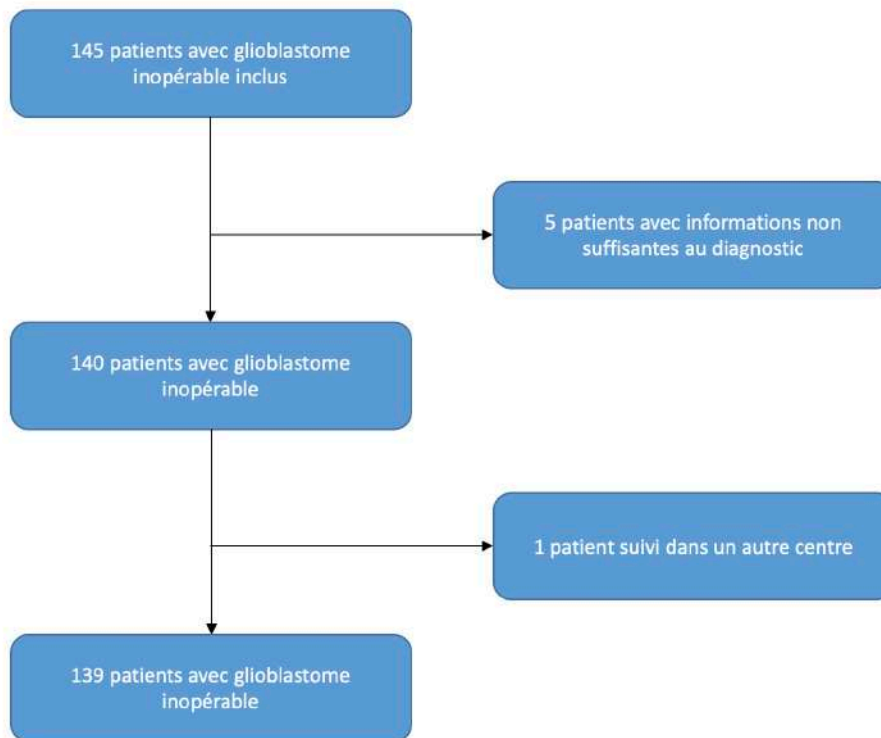
Le glioblastome (GBM, gliome de grade IV, classification de l'OMS 2016) est la tumeur primitive du système nerveux la plus fréquente chez l'adulte [1],[2],[3]. La progression

tumorale est associée à une perte des fonctions neuro-cognitives [4],[5], à une perte d'indépendance fonctionnelle [6], et à une diminution de la qualité de vie [7],[8]. Le traitement par radio-chimiothérapie concomitante est devenu le standard en Europe et en Amérique du Nord depuis la publication de l'essai EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) sur le sujet [9] (Stupp et al. 2005). Cependant, le pronostic des glioblastomes inopérables reste pauvre malgré la radio-chimiothérapie concomitante. De nombreux essais thérapeutiques ont eu lieu depuis 2005, permettant pour certains d'améliorer la survie sans progression [10],[11],[12]. Cependant on n'observait pas de meilleur effet sur la survie globale par rapport au standard actuel. Parmi les traitements à l'essai, un anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor, VEGF), le bevacizumab [10],[11], a néanmoins permis de maintenir un état fonctionnel autonome plus longtemps chez les patients qui avaient reçu ce traitement en plus de la radio-chimiothérapie. Depuis quelques années, une attention plus soutenue est apportée à la qualité de vie et à l'autonomie dans les essais cliniques dans le domaine de l'oncologie [13],[14]. En effet, on considère maintenant que la survie globale n'est plus un critère suffisant et que la prise en compte d'autres paramètres paraît indispensable. En neuro-oncologie, l'évaluation de l'autonomie est effectuée par l'indice de Karnofsky ou le performance status de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [15],[16],[17]. Un indice de Karnofsky (IK) à 70 indique que le patient est capable de s'occuper de ses propres soins mais qu'il n'est pas capable d'avoir une activité normale ou de travailler. La capacité à s'occuper de soi-même est un objectif de traitement important chez les patients atteints de glioblastome, et il suggère un certain degré d'indépendance fonctionnelle. Nous avons donc essayé de déterminer quels sont les facteurs permettant d'obtenir un $IK \geq 70$ sur la plus longue durée au cours du suivi de patients atteints de glioblastome inopérable.

3 Matériels et Méthodes

3.1 Sujets

Pour cette étude rétrospective monocentrique, nous avons donc recruté des patients atteints de glioblastome inopérable suivis dans le service de neuro-oncologie du CHU La Timone à Marseille, France. Nous avons recruté 145 patients. Il y avait 5 patients pour lesquels nous ne disposions pas de données suffisantes au diagnostic (pas d'imagerie initiale, pas de résultats histo-moléculaires ; **Organigramme 1**). Un patient a été diagnostiqué dans notre centre mais il a ensuite été suivi dans un autre centre. Ces 6 patients ont été exclus. Nous avons donc inclus 139 patients avec un diagnostic prouvé sur le plan anatomopathologique de glioblastome (gliome de grade IV selon la classification de l'OMS 2016). Le terme « inopérable » désignait des patients qui avaient pu bénéficier d'une biopsie diagnostique isolée, sans résection partielle ou complète de leur tumeur. Les patients ont signé un consentement pour cette étude.



Organigramme 1 : Inclusions – Exclusions.

3.2 Protocole

Nous avons récolté des données cliniques, chirurgicales, d'imagerie et anatomopathologiques lors du diagnostic. Les critères cliniques étudiés étaient l'âge au diagnostic, la présence de céphalées, de crises d'épilepsie, la présence de signes neuro-somatiques et leurs caractéristiques, de troubles cognitifs et leurs caractéristiques. Nous avons recueilli la dose de corticothérapie lors de la consultation d'annonce ainsi que la dose totale de corticoïdes reçue. Nous avons recueilli l'IK lors de la consultation d'annonce et nous nous sommes intéressés à la durée pendant laquelle chaque patient avait un IK supérieur ou égal à 70. Nous avons ensuite rapporté cette durée à la survie de chaque patient pour rendre ces durées comparables. Nous nous sommes intéressés au type de chirurgie réalisée (biopsie stéréotaxique ou biopsie chirurgicale). Les critères d'imagerie regroupaient la localisation de la tumeur, le côté de la tumeur, sa topographie et sa focalité. La localisation de la tumeur correspondait à la description de l'atteinte des différents lobes cérébraux et des différentes structures anatomiques profondes. La topographie de la tumeur désignait la présence d'une lésion corticale pure, d'une lésion (corticale +/- profonde) qui franchit la ligne médiane ou d'une lésion des structures profondes ou de la ligne médiane pure. Le nombre de foyer tumoraux lors du diagnostic a été étudié : une tumeur unifocale ne présentait qu'une seule plage d'hypersignal FLAIR et pouvait être associée à une prise de contraste au maximum. Une tumeur multifocale correspondait à la présence d'une seule plage en hypersignal FLAIR associée à au moins deux prises de contrastes différentes en son sein. Une tumeur multicentrique présentait au moins deux plages

d'hypersignal FLAIR non contiguës pouvant chacune inclure une ou plusieurs prises de contraste. Nous avons également étudié la surface des lésions : nous avons regardé quelle était la coupe d'imagerie par résonance magnétique où la tumeur présentait son plus grand diamètre. Les mesures ont été effectuées à l'aide du logiciel de traitement d'imagerie « Centricity™ Universal Viewer » (GE Healthcare) en coupe axiale principalement, ou en coupe coronale pour certains cas où la tumeur était plus étendue dans le plan coronal. Nous avons mesuré ce plus grand diamètre (exprimé en mm²) et le diamètre perpendiculaire passant par le centre du plus grand diamètre tumoral. Nous avons ainsi pu obtenir la plus grande surface de la lésion. Nous nous sommes intéressés à la présence d'un effet de masse sur la ligne médiane et les ventricules, d'un franchissement de la ligne médiane par la tumeur, d'une hémorragie initiale intra-tumorale ou d'une hydrocéphalie initiale par obstruction des voies de circulation naturelles du liquide céphalo-rachidien (LCR). Les critères anatomopathologiques qui ont été étudiés sont notamment le statut MGMT (6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase ; statut méthylé ou non méthylé) et le statut IDH (isocitrate déshydrogénase ; statut sauvage ou muté). Nous nous sommes également intéressés à l'évolution des patients au cours du suivi, notamment aux différents traitements administrés sur le plan oncologique, leurs complications, la meilleure réponse obtenue en première ligne de traitement selon les critères RANO [18]. La survie désignait le délai entre la date de la chirurgie et la date de dernières nouvelles. La date de dernière nouvelle pouvait correspondre au décès pour les patients décédés ou à la dernière consultation dans le service pour les patients encore en vie.

3.3 Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients sont des variables qualitatives ou quantitatives (continues ou discrètes), exprimées en nombre et pourcentage. Les valeurs extrêmes ont été recueillies. Nous avons réalisé des analyses univariées avec la méthode Pearson pour mettre en évidence des corrélations entre les variables quantitatives, et avec la méthode Spearman pour déterminer des corrélations entre des variables quantitatives et ordinales ou entre des variables ordinales. Nous avons considéré que la corrélation était faible lorsque le coefficient de corrélation r était compris entre 0,2 et 0,4, qu'elle était moyenne entre 0,4 et 0,6, qu'elle était forte entre 0,6 et 0,8 et qu'elle était excellente pour un $r > 0,80$. Nous avons considéré qu'il n'y avait pas de corrélation entre deux variables lorsque r était inférieur à 0,20. Nous avons vérifié que chaque corrélation était significative par le calcul de la valeur p (résultat significatif si $p < 0,05$). Nous avons ensuite réalisé des analyses multivariées pour les variables quantitatives afin d'évaluer si les variables étaient corrélées de façon indépendante. Nous avons calculé pour chaque patient quelle était la durée avec un $IK \geq 70$ au cours du suivi. Puis nous avons cherché à savoir si la durée avec un $IK \geq 70$ était corrélée à d'autres paramètres dans la population générale et dans les groupes de traitement par RCT et par CT néoadjuvante. L'analyse de la survie a été réalisée pour la population globale, pour les groupes de patients traités par RCT, CT néoadjuvante et soins palliatifs d'emblée, sous la forme d'une courbe de Kaplan-Meier. Nous avons analysé le pourcentage de survivants au cours du temps. Nous avons réalisé des analyses en sous-groupes avec un test de Student pour comparer certaines variables quantitatives. Nous avons cherché des différences entre les patients avec une durée de l'IK supérieure ou égale à 70 de plus de 17 semaines et ceux dont la durée d'IK supérieure ou égale à 70 était inférieure à 17 semaines. Nous avons cherché des différences

entre les patients traités par radiochimiothérapie d'emblée et ceux traités par chimiothérapie néoadjuvante. Nous avons également cherché des différences entre les patients qui présentaient une tumeur unifocale au diagnostic, et les patients avec une tumeur multifocale ou multicentrique.

4 Résultats

4.1 Définition de la population et traitements

4.1.1 Caractéristiques cliniques et démographiques

Notre cohorte était composée de 139 patients atteints de glioblastome inopérable (**Tableau 1**), dont 85 individus de sexe masculin (61,2%) et 54 individus de sexe féminin (38,8%). L'âge moyen lors du diagnostic était de 65 ans (médiane = 66 ans ; déviation standard (DS) +/- 13) avec un âge minimum de 18 ans et maximum de 89 ans. Concernant l'indice de Karnofsky lors de la consultation d'annonce (**Tableau 1, Figure 1**), on remarque qu'une majorité de patients avaient un IK à 70 (45 patients, 32,3%). 29 patients avaient un IK strictement supérieur à 70 (20,9%) et 29 patients avaient un IK à 60 (20,9%). 36 patients avaient un IK égal ou inférieur à 50 (25,9%). Concernant la posologie quotidienne de corticoïdes lors de la consultation d'annonce, on note que 21 patients avaient des doses supérieures à 90 milligrammes (mg) par jour (15,1%), 10 patients avaient des doses comprises entre 70 et 80 mg par jour (7,2%), 46 patients avaient des doses comprises entre 50 et 60 mg par jour (33,1%), 34 patients avaient des doses comprises entre 30 et 40 mg par jour (24,5%), et 6 patients avaient une dose inférieure à 20 mg par jour (4,3%). On retient qu'il y avait 16 patients qui n'avaient pas de corticoïdes au diagnostic (11,4%). Les données concernant la corticothérapie n'ont pas pu être recueillies pour 6 patients (4,3%).

Caractéristiques	Nombre. (pourcentage)
Nombre de patients	139
Age - années	
Moyen. (médián) +/- DS	65. (66) +/- 13
Extrêmes	18 - 89
Age - nbre. (%)	
<50 ans	14. (10,1)
50-59 ans	28. (20)
60-69 ans	44. (31,7)
≥70 ans	53. (38,2)
Sexe - nbre. (%)	
Homme	85. (61,2)
Femme	54. (38,8)
Année d'inclusion - nbre. (%)	
2014	36. (26)
2015	38. (27,3)
2016	33. (23,7)
2017	32. (23)
Indice de Karnofsky - consultation d'annonce - nbre. (%)	
≤50	36. (25,9)
60	29. (20,9)
70	45. (32,3)
>70	29. (20,9)
Dose de corticoïdes - consultation d'annonce - nbre. (%)	
≥90 mg/j	21. (15,1)
70-80 mg/j	10. (7,2)
50-60 mg/j	46. (33,1)
30-40 mg/j	34. (24,5)
≤20 mg/j	6. (4,3)
0	16. (11,5)
inconnu	6. (4,3)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques rapportées au diagnostic.

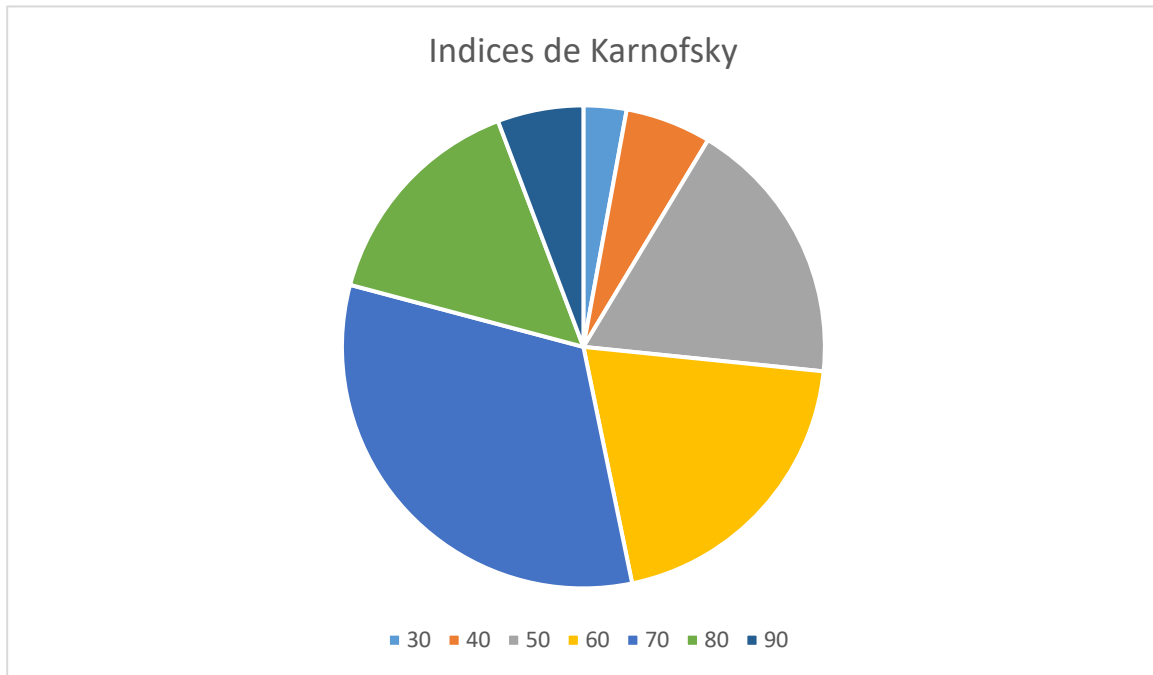


Figure 1 : Répartition de l'indice de Karnofsky lors de la consultation d'annonce chez les patients.

Sur le plan clinique, il est rapporté que 16 patients présentaient des céphalées intenses (11,5%) dans le contexte d'un syndrome d'hypertension intracrânienne.

Nous avons relevé que 40 patients ont présenté au moins une crise d'épilepsie généralisée, secondairement généralisée ou partielle, ayant fait découvrir la tumeur, ou dans la période précédant le diagnostic de certitude [19] (28,8%).

En ce qui concerne les signes neuro-somatiques liés à la tumeur au diagnostic, on relève la présence d'un déficit moteur chez 65 patients (46,8%), un déficit de la sensibilité tactile chez 10 patients (7,2%), une ataxie proprioceptive ou cérébelleuse chez 27 patients (19,4%), une atteinte des paires crâniennes chez 37 patients (26,6%) et des troubles vésico-sphinctériens chez 8 patients (5,8%).

La plupart des patients présentaient des troubles cognitifs au diagnostic, ce qui est attendu dans un contexte de tumeur cérébrale [20],[21],[22],[23] (**Tableau 1, suite**). Nous avons rapporté que 18 patients présentaient un syndrome dysexécutif (12,9%), 38 patients présentaient une désorientation temporo-spatiale (27,3%), 44 patients présentaient un ralentissement idéo-moteur (31,7%), 16 patients présentaient des troubles attentionnels (11,5%), 37 patients présentaient des troubles mnésiques (26,6%), 46 patients présentaient des troubles élocutoires (33,1%), 5 patients présentaient des troubles praxiques (3,6%), 7 patients présentaient des troubles psychiatriques sévères (syndrome dépressif) (5%), 12 patients présentaient des troubles légers de la vigilance (8,6%), 5 patients présentaient une négligence spatiale unilatérale controlatérale à la lésion (3,6%).

Signes neurologiques	Nombre. (pourcentages)
Céphalées - nbre. (%)	16. (11,5)
Epilepsie - nbre. (%)	40. (28,8)
Signes neurosomatiques - nbre. (%)	
Déficit moteur	65. (46,8)
Déficit sensitif	10. (7,2)
Ataxie	27. (19,4)
Paires craniennes	37. (26,6)
Troubles sphinctériens	8. (5,8)
Troubles cognitifs - nbre. (%)	
Syndrome dysexécutif	18. (12,9)
Désorientation temporo-spatiale	38. (27,3)
Ralentissement psycho-moteur	44. (31,7)
Déficit attentionnel	16. (11,5)
Troubles mnésiques	37. (26,6)
Troubles élocutoires	46. (33,1)
Troubles praxiques	5. (3,6)
Troubles psychiatriques	7. (5)
Troubles de la vigilance	12. (8,6)
Négligence spatiale unilatérale	5. (3,6)

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques cliniques et démographiques rapportées au diagnostic.

4.1.2 Caractéristiques en imagerie

Nous avons pu analyser l'IRM cérébrale réalisée avant le prélèvement à visée diagnostique chez 90 patients sur 139 (64,7%) [24]. Les 49 autres patients n'ont pas réalisé leur IRM dans notre centre et nous n'avons pas pu récupérer leurs images.

Les IRM que nous avons recueillies ont été réalisées entre le 4 Décembre 2013 et le 26 Novembre 2017 (**Image 1, Image 2, Tableau 2**).

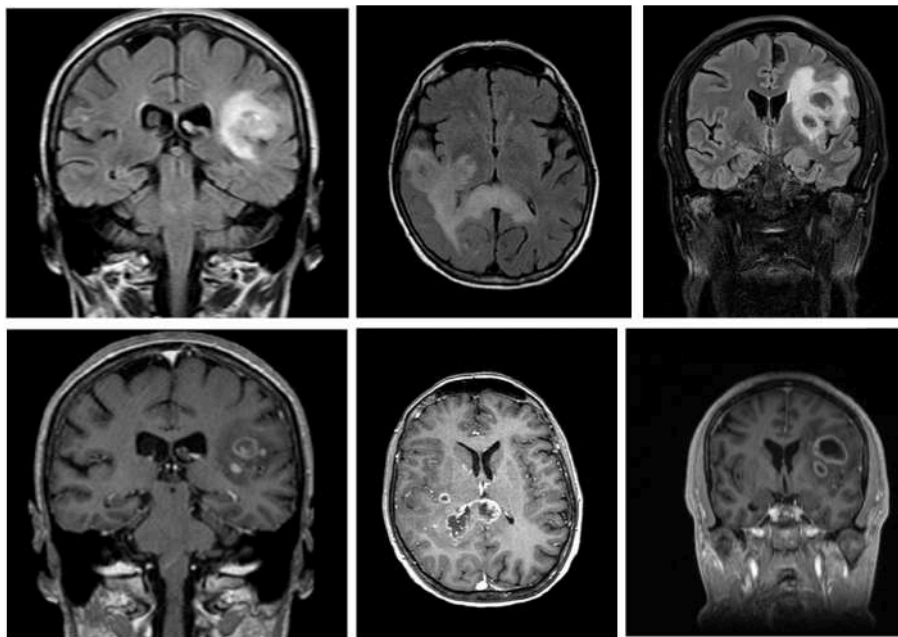


Image 1 : Glioblastomes multifocaux : exemple de 3 patients (séquences FLAIR en haut, séquences T1 avec injection en bas) ; à gauche : tumeur pariéto-temporale gauche ; au milieu : tumeur temporale droite avec envahissement du splénium du corps calleux ; à droite : tumeur pariéto-insulaire gauche.

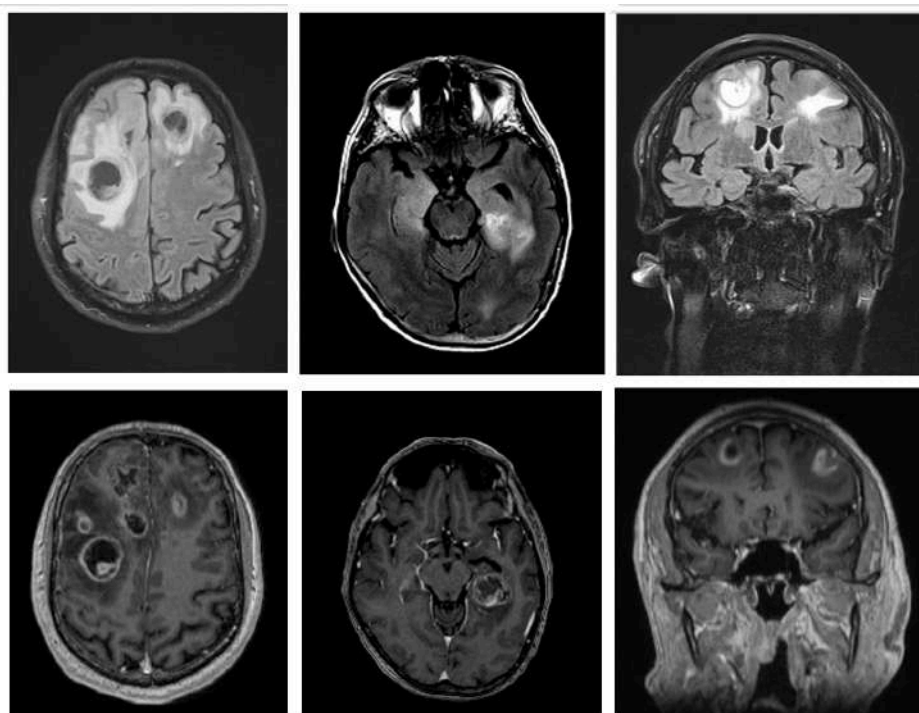


Image 2 : Glioblastomes multicentriques : exemple de 3 patients (séquences FLAIR en haut, séquences T1 avec injection en bas) ; à gauche : tumeur bifrontale ; au milieu, tumeur temporale interne bilatérale ; à droite : tumeur frontale bilatérale.

Concernant la focalité de la tumeur, on observe que 45 patients avaient une tumeur unifocale (50%), 23 patients avaient une tumeur multifocale (25,6%), et 22 patients avaient une tumeur multicentrique (24,4%) (**Tableau 2**).

Nous avons mis au point une nouvelle classification des lésions en fonction de la topographie de l'atteinte. De ce point de vue topographique, lorsqu'on analyse les IRM cérébrales que nous avons à disposition, on note que 30 patients avaient au moins une lésion corticale pure, c'est-à-dire sans autre lésion plus profonde et sans franchissement de la ligne médiane (33,3%), 7 patients avaient au moins une lésion corticale associée à au moins une lésion des structures profondes ou de la ligne médiane, sans franchissement de la ligne médiane (7,8%), 34 patients avaient au moins une lésion corticale, pouvant être associée à au moins une lésion des structures profondes ou de la ligne médiane, avec un franchissement de la ligne médiane (37,8%), et 19 patients avaient au moins une lésion des structures hémisphériques profondes ou de la ligne médiane sans atteinte corticale (21,1%) (**Organigramme 2**).

Concernant l'envahissement du névraxe par la tumeur chez les 139 patients, on remarque que 43 patients avaient une atteinte hémisphérique droite isolée (30,9%), 59 patients avaient une atteinte hémisphérique gauche isolée (42,4%), 26 patients avaient une atteinte bilatérale (18,8%), et 11 patients avaient une atteinte de la ligne médiane isolée (7,9% ; 7 patients avec une atteinte du corps calleux isolée, 3 patients avec une atteinte du tronc cérébral isolée et 1 patient avec une atteinte du septum interventriculaire isolée). Sur les imageries disponibles, on observe que les structures profondes sont souvent envahies avec une atteinte des noyaux gris centraux chez 25 patients (27,8%), une implication du corps calleux chez 48 patients (53,3%), une atteinte du tronc cérébral chez 10 patients (11,1%), et une atteinte du septum interventriculaire chez 1 patient. (**Tableau 2**).

En ce qui concerne la distribution des lésions au sein des régions corticales, on note que 78 patients avaient une atteinte frontale (86,7%), 51 patients avaient une atteinte temporale (56,7%), 47 patients avaient une atteinte pariétale (52,2%), 22 patients avaient une atteinte occipitale (24,4%), et 18 patients avaient une atteinte insulaire (20%).

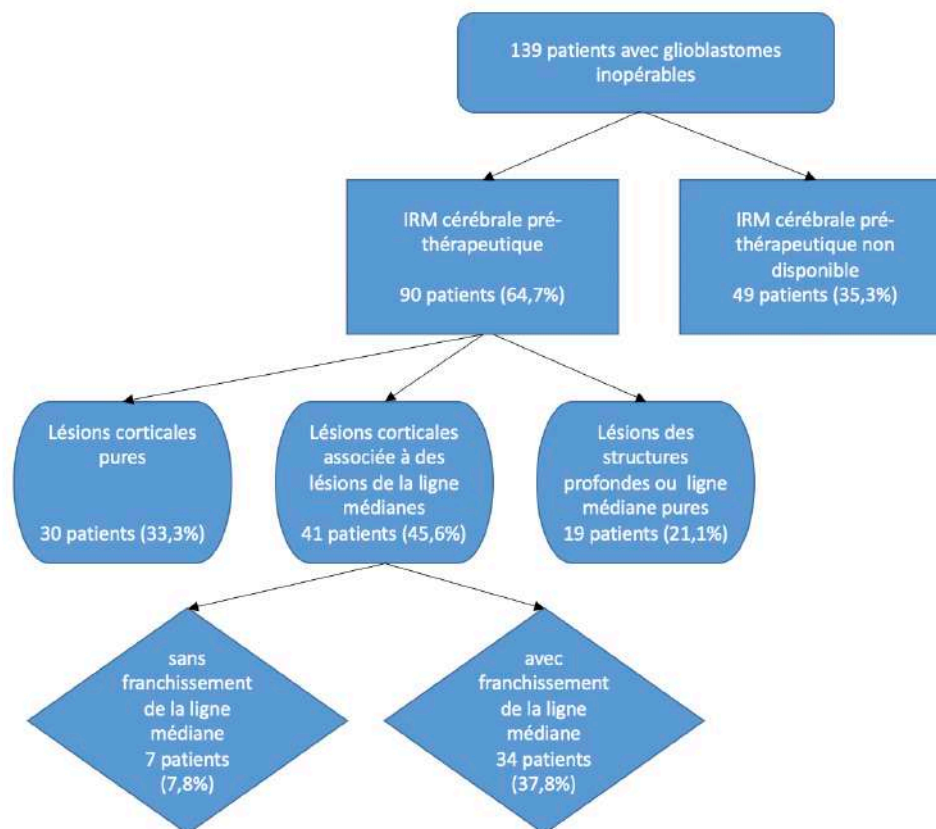
Nous avons pu mesurer la surface de la tumeur chez 81 sujets sur les 90 patients dont nous disposons de l'imagerie. En effet, la mesure n'a pas été possible chez 8 patients en raison de l'absence d'outils de mesure sur les logiciels permettant de lire les IRM faites dans d'autres centres. En mesurant la surface de la tumeur prenant le contraste, on remarque que, sur les 82 sujets, la surface moyenne était de 1198,5 mm² (médiane = 869,8 mm², DS +/- 1010,9) avec une surface minimale de 65 mm², et une surface maximale de 4515,4 mm².

On remarque la présence d'un effet de masse sur la ligne médiane et les ventricules chez 66 patients (73,3%), la présence d'un franchissement de la ligne médiane chez 50 patients (55,6%), la présence d'une hémorragie initiale intra-tumorale chez 18 patients (20%) et la présence d'une hydrocéphalie initiale chez 13 patients (14,4%).

Les patients de notre cohorte ont pu bénéficier d'une biopsie à visée diagnostique entre le 27 Janvier 2014 et le 1^{er} Décembre 2017. Une biopsie en condition stéréotaxique a été réalisée chez 76 patients (54,7%) et une biopsie chirurgicale a été réalisée chez 63 patients (45,3%).

Caractéristiques d'imagerie	Nombre. (pourcentage)
Nombre de patients	139
Imagerie initiale	90. (64,7)
Focalité	
Unifocal	45. (50)
Multifocal	23. (25,6)
Multicentrique	22. (24,4)
Topographie de la tumeur	
≥ 1 lésion(s) corticale(s) pure(s)	30. (33,3)
≥ 1 lésion(s) corticale(s) et de la ligne médiane, sans franchissement	7. (7,8)
≥ 1 lésion(s) corticale(s) +/- de ligne médiane, avec franchissement	34. (37,8)
≥ 1 lésion(s) des structures profondes ou de la ligne médiane pure(s)	19. (21,1)
Envahissement de la tumeur - Latéralisation	
Hémisphère droit isolé	43. (30,9)
Hémisphère gauche isolé	59. (42,4)
Bilatérale	26. (18,8)
Ligne médiane isolée	11. (7,9)
Envahissement de la tumeur - Structures profondes	
Noyaux gris centraux	25. (27,8)
Ligne médiane (non isolée)	
Corps calleux	48. (53,3)
Tronc cérébral	10. (11,1)
Septum interventriculaire	1
Distribution au sein des régions corticales	
Lobe frontal	78. (86,7)
Lobe temporal	51. (56,7)
Lobe pariétal	47. (52,2)
Lobe occipital	22. (24,4)
Lobe insulaire	18. (20)
Surface de la lésion (mm²)	
Moyenne. (Médiane) +/- DS	1198,5. (869,8) +/- 1010,9
Extrêmes - minimum - maximum	65 - 4515,4
Effet de masse sur la ligne médiane et les ventricules	66. (73,3)
Franchissement de la ligne médiane	50. (55,6)
Saignement initial	18. (20)
Hydrocéphalie initiale	13. (14,4)
Statut chirurgical	
Biopsie stéréotaxique	76. (54,7)
Biopsie chirurgicale	63. (45,3)

Tableau 2 : Localisations tumorales et caractéristiques d'imagerie.



Organigramme 2 : Topographie des lésions.

4.1.3 Caractéristiques histologiques et moléculaires

En ce qui concerne les caractéristiques histologiques et moléculaires, nos 139 patients avaient un diagnostic de glioblastome confirmé sur le matériel biopsique (**Tableau 3**). Une recherche du statut IDH a été effectuée dans le cadre de la classification de l'OMS et on note que 137 patients étaient IDH non mutés (98,6%) et 2 patients étaient IDH muté (1,4%). Les patients IDH non mutés ont un pronostic plus sombre [25],[26],[27]. Lorsque le diagnostic de glioblastome est posé par l'analyse histologique, le statut MGMT est recherché par des techniques de biologie moléculaires. En effet, le statut de méthylation MGMT permet de prédire la réponse au traitement par temozolomide. Un patient qui présente une méthylation MGMT répondra mieux au temozolomide [28],[29],[30]. L'analyse du statut MGMT n'a pas pu être réalisée pour tous les patients en raison d'un changement de technique d'analyse sur la période étudiée n'ayant pas permis cette analyse lors du diagnostic, et de la trop faible quantité restante de tissu à ce jour. Néanmoins, nous avons pu réaliser cette analyse chez 48 patients sur les 139 (34,5%). On note que 26 patients avaient un statut MGMT non méthylé (18,7%) et 22 patients avaient un statut MGMT méthylé (15,8%). Le statut MGMT était inconnu chez 91 patients (65,5%).

Caractéristiques histologiques et moléculaires	Nombre. (pourcentages)
Nombre total de patients	139
Glioblastome confirmé par l'histologie	
confirmé	139 (100)
non confirmé	0
Statut IDH	
non muté	137. (98,6)
muté	2. (1,4)
Nombre de patients avec statut MGMT connu	48. (34,5)
méthylé	22. (15,8)
non méthylé	26. (18,7)
Nombre de patients avec statut MGMT inconnu	91. (65,5)

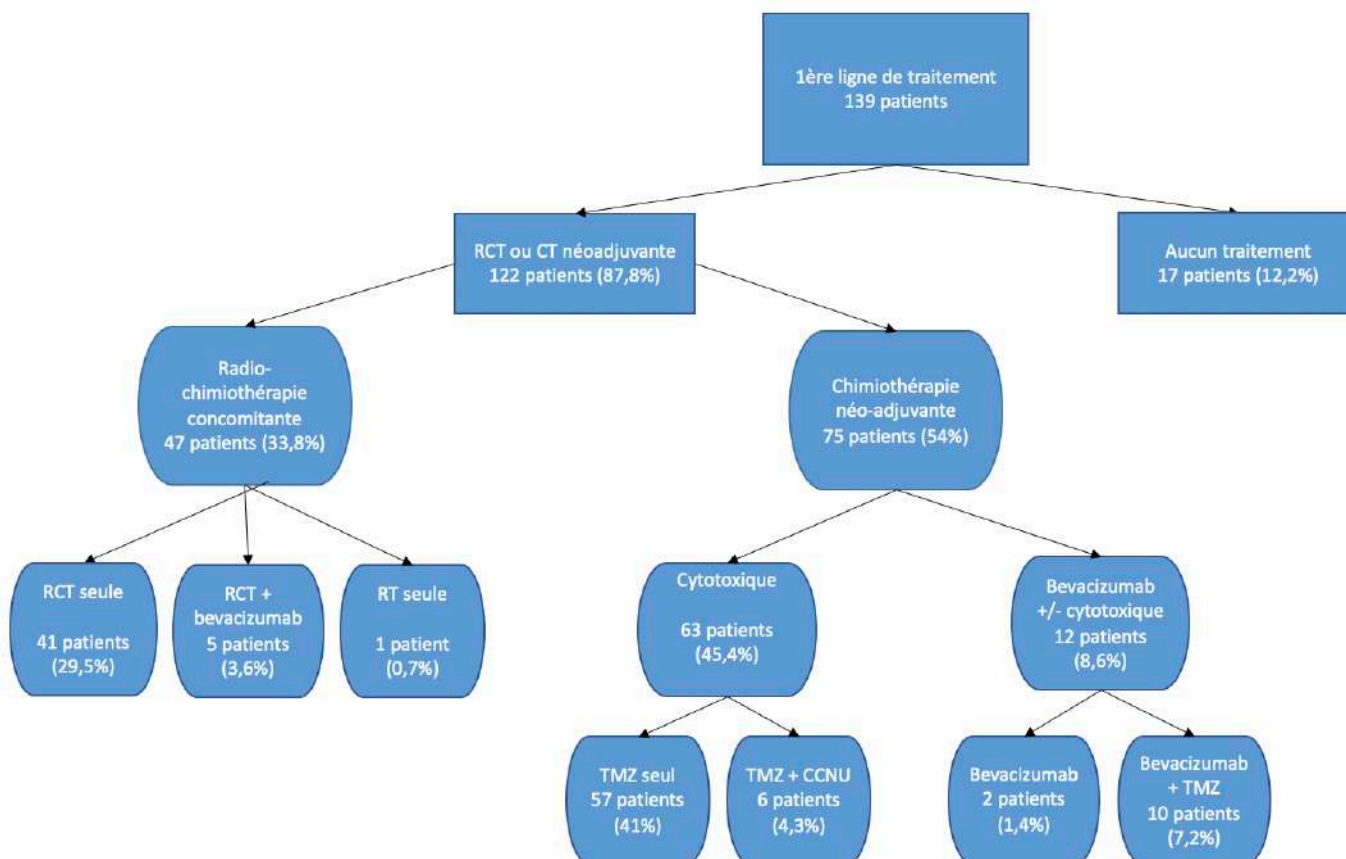
Tableau 3 : Caractéristiques histologiques et moléculaires.

4.1.4 Traitements

Concernant les différents traitements reçus par les patients, on remarque que 17 patients n'ont pas pu être traités (12,2%). (**Organigramme 3**). Les 122 autres patients ont pu bénéficier d'un traitement de première ligne (87,8%).

On note que 47 patients ont été traités par radio-chimiothérapie (RCT) concomitante d'emblée (33,8%), ce qui constitue le standard de traitement pour les glioblastomes [9]. La plupart des patients (41 patients, 29,5%) ont reçu une irradiation tumorale 5 jours sur 7, associée à la prise de temozolomide quotidienne pendant toute la durée de la radiothérapie (6 semaines) [9]. On note que 5 patients ont été traités par RCT associée à du bevacizumab (3,6%). Dans ce cas, les patients recevaient en plus de la RCT une perfusion intraveineuse de bevacizumab tous les 15 jours [10]. On remarque qu'un seul patient a été traité par radiothérapie (RT) seule.

Une chimiothérapie (CT) néo-adjuvante a été administrée avant la radio-chimiothérapie chez 75 patients (54%). Il s'agissait d'un cytotoxique pour 63 patients (45,4%) : administration de temozolomide seul pour 57 patients (41%) [31], ou de temozolomide associé à du CCNU [32] pour 6 patients (4,3%). Il s'agissait de bevacizumab pouvant être associé à un cytotoxique pour 12 patients (8,6%) : administration de bevacizumab seul pour 2 patients (1,4%) ou de bevacizumab associé à du temozolomide pour 10 patients (7,2%) [33],[34].



Organigramme 3 : Stratégies thérapeutiques décidées en réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie (RCP). RCT = radiochimiothérapie ; CT = chimiothérapie ; TMZ = temozolomide.

On remarque donc qu'il y a deux grands groupes de patients. Les patients qui ont été traités par RCT concomitante selon le protocole de Stupp (ou protocole de Stupp adapté pour les sujets âgés) et ceux qui ont été traités par chimiothérapie néoadjuvante (**Tableau 4**).

La radio-chimiothérapie a été prescrite pour 58 patients (41,7%) en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie. Elle a été initiée sans CT néoadjuvante pour la plupart des patients, soit 47 patients (33,8%) et elle a été terminée dans ce groupe par 43 patients (31%). Parmi les patients qui ont interrompu la RCT, il est rapporté 2 arrêts pour cause de progression (1,4%) et 2 arrêts pour cause de toxicité (1,4%). On observe un petit groupe de 11 patients pour lesquels la RCT a été débutée après une CT néoadjuvante (7,8%). Chez ces patients, la RCT a été initiée après quatre cycles de CT pour 2 patients (1,4%), après trois cycles de CT pour 1 patient (0,7%), après deux cycles de CT pour 1 patient (0,7%) et après un cycle de CT pour 7 patients (5%). La RCT a été terminée pour 10 des 11 patients (7,1%) et elle a été interrompue chez un patient pour cause de toxicité (sepsis sévère).

Le groupe de patients traités par CT néoadjuvante comprenait 75 individus. Nous avons inclus dans le total les 11 patients qui ont eu de la CT néoadjuvante suivie de RCT. On remarque que 17 patients ont pu réaliser au moins 4 cycles de CT (12,2%). Pour les autres patients, la CT a été arrêtée pour cause de progression après un cycle pour 24 patients (17,3%), après deux

cycles pour 17 patients (12,2%), et après 3 cycles pour 13 patients (9,4%). Nous ne rapportons pas d'arrêt de la CT pour cause de toxicité. Pour 4 patients (2,9%), la chimiothérapie néoadjuvante a été commencée car il y avait un délai trop long avant de pouvoir débiter la radiothérapie.

Traitements	Nombre. (pourcentage)
Aucun traitement	17. (12,2)
Radiochimiothérapie concomitante	
Nombre de patients avec RCT prescrite	58. (41,7)
RCT initiée sans CT néoadjuvante	47. (33,8)
RCT initiée après CT néoadjuvante :	11. (7,8)
Après quatre cycles de CT	2. (1,4)
Après trois cycles de CT	1. (0,7)
Après deux cycles de CT	1. (0,7)
Après un cycle de CT	7. (5)
RCT terminée	53. (38,1)
Sans CT néoadjuvante	43. (31)
Après CT néoadjuvante	10. (7,1)
RCT interrompue :	5. (3,6)
Sans CT néoadjuvante	
Arrêt de la RT pour cause de progression	2. (1,4)
Arrêt de la RT pour cause de toxicité	2. (1,4)
Après CT néoadjuvante	
Arrêt de la RT pour cause de progression	0
Arrêt de la RT pour cause de toxicité	1. (0,7)
CT néoadjuvante	75. (54)
CT réalisée	
≥ 4 cycles de CT	17. (12,2)
Arrêt de la CT pour cause de progression :	
Après un cycle	24. (17,3)
Après deux cycles	17. (12,2)
Après trois cycles	13. (9,4)
Arrêt de la CT pour cause de toxicité	0
Arrêt de la CT car radiothérapie disponible	4. (2,9)

Tableau 4 : Exposition aux traitements oncologiques en première ligne de traitement.

Pour les 58 patients qui ont été traités par RCT, on observe différents types de traitements adjuvants dans les suites. 39 patients ont été traités de façon classique par du temozolomide adjuvant [9] : 28 patients ont reçu moins de 6 cycles de TMZ, 4 patients ont reçu 6 cycles de TMZ et 7 patients ont reçu 12 cycles de TMZ suivis d'une surveillance radio-clinique. 9 patients ont été traités par du TMZ associé à du bevacizumab : 4 patients ont été traités par moins de 6 cycles, 2 patients ont pu bénéficier de 6 cycles, et 3 patients ont réalisé 12 cycles avec cette

association de chimiothérapie. On remarque que 4 patients ont été traités par bevacizumab seul avec moins de 6 cycles de traitements [35]. Parmi les 58 patients qui ont reçu de la RCT, 6 patients n'ont pas eu d'autres traitements par la suite (**Tableau 5**).

Traitements	Nombre. (pourcentage)
Traitement adjuvant (après la RCT)	58. (41,7)
Nature de la CT et nombre de cycles	
TMZ +/- CT hors bevacizumab :	39
< 6 cycles	28
6 cycles	4
12 cycles puis surveillance	7
TMZ + bevacizumab	9
< 6 cycles	4
6 cycles	2
12 cycles	3
Bevacizumab seul	4
< 6 cycles	4
Aucun traitement après la RCT	6

Tableau 5 : Traitement adjuvant après RCT en première ligne de traitement.

Nous avons classé les traitements de 2^{ème} ligne en fonction des traitements reçus en première ligne. Il y avait 122 patients traités en première ligne. Parmi la population traitée par RCT +/- suivie d'une CT adjuvante, on distingue plusieurs types de traitements : 33 patients ont reçu une CT de 2^{ème} ligne (23,7%), 7 patients ont pu bénéficier d'une surveillance radio-clinique (5%), 1 patient a été traité par radiothérapie seule (0,7%), et 17 patients sont passés en soins palliatifs (12,2%). Parmi la population traitée par CT néoadjuvante sans recevoir de RCT, 15 patients ont reçu une CT de 2^{ème} ligne (10,7%) et 49 patients sont passés en soins palliatifs (35,3%) (**Tableau 6**).

Traitements	Nombre. (pourcentages)
Nombre total de patients	139
Traitements de 2ème ligne	122. (87,8)
Population traitée par RCT +/- CT adjuvante	58. (41,6)
CT de 2ème ligne	33. (23,7)
Surveillance	7. (5)
RT seule	1. (0,7)
Soins palliatifs	17. (12,2)
Population traitée par CT néoadjuvante (non suivie de RCT)	64. (46)
CT de 2ème ligne	15. (10,7)
Soins palliatifs	49. (35,3)
Soins palliatifs d'emblée	17. (12,2)

Tableau 6 : Traitements de 2^{ème} ligne.

Si l'on regarde les traitements reçus par notre population lors des différentes lignes thérapeutiques, on observe que 122 patients ont été traités en 2^{ème} lignes (87,8%) (**Tableau 7**). Il y avait 12 patients traités par chimiothérapie sans bevacizumab : parmi eux, 3 patients ont reçu du temozolomide seul, 4 patients ont reçu du CCNU seul [36], 3 patients ont été traités par une combinaison de temozolomide et CCNU [32], un patient a reçu du carboplatine [37], et un patient a été traité par une combinaison de carboplatine et etoposide. Le traitement par bevacizumab a été surtout utilisé en 2^{ème} ligne de traitement (36 patients). Il a été utilisé seul pour 12 patients, ou en association avec d'autres chimiothérapies pour 24 patients : du temozolomide pour 8 patients, du CCNU pour 9 patients, et de la carboplatine pour 7 patients. On retrouve les 7 patients qui ont pu bénéficier d'une surveillance radio-clinique. On note qu'un seul patient a été traité par radiothérapie focale en 2^{ème} ligne de traitement et qu'aucun patient n'a bénéficié d'une reprise chirurgicale. On observe que 66 patients sont passés en soins palliatifs à ce stade.

On remarque que 56 patients ont reçu un traitement de 3^{ème} ligne (40,3%) : 2 patients ont reçu du CCNU seul, 5 patients ont reçu du bevacizumab seul et 13 patients ont reçu du bevacizumab associé à une CT : 5 patients ont reçu du bevacizumab associé à du CCNU [38] et 8 patients ont reçu du bevacizumab associé à de la carboplatine. On note que 36 patients sont passés en soins palliatifs à ce stade.

Nous rapportons que 20 patients ont été traités par une 4^{ème} ligne de traitement (14,4%). Parmi eux, 8 patients ont reçu une CT : 1 patient a reçu du bevacizumab seul, 2 patients ont reçu du bevacizumab associé à du CCNU, 4 patients ont reçu du bevacizumab associé à du carboplatine [39], et 1 patient a été traité par carboplatine seul. On note que 12 patients ont été orientés vers les soins palliatifs à ce stade.

Traitements	Nombre. (pourcentage)
Nombre total de patients	139
Traitements de seconde ligne	122. (87,8)
CT sans bevacizumab	12
Bevacizumab +/- CT	36
Bevacizumab seul	12
Bevacizumab + CT	24
Surveillance	7
RT seule	1
Reprise chirurgicale	0
Soins palliatifs	66
Traitements de troisième ligne	56. (40,3)
CCNU seul	2
Bevacizumab seul	5
Bevacizumab + CT	13
Soins palliatifs	36
Traitements de quatrième ligne	20. (14,4)
CT	8
Soins palliatifs	12

Tableau 7 : Lignes thérapeutiques.

4.2 Toxicités

En ce qui concerne les complications thérapeutiques rapportées au cours du suivi, on retrouve les toxicités classiques des chimiothérapies, notamment sur le plan hématologique : thrombopénie de grade 3 ou plus (24 patients ; 23,2%), neutropénie de grade 3 ou plus (7 patients ; 6,8%) et lymphopénie de grade 3 ou plus (15 patients ; 14,6%) (**Tableau 8 ; Figure 2**). L'anémie était moins fréquente (3 patients ; 2,9%). Le grading a été effectué selon les critères de toxicité de l'Institut National du Cancer (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 5.0 [40]). Un score de 3 désignait une complication sévère. 17 patients ont présenté une infection secondaire au contexte d'immunodépression (16,5%). On retrouvait des pneumopathies, des bactériémies, une infection de voie veineuse centrale, une infection urinaire masculine, une sigmoïdite, un zona intercostal, un zona lombaire, un zona ophtalmique, une gastro-entérite aiguë, un abcès dentaire. On note la présence de 8 événements thrombo-emboliques veineux (7,8%), qui sont survenus chez des patients qui ont été traités par bevacizumab. On remarque aussi que 6 patients ont présenté des saignements intra-tumoraux (5,8%). Pour 5 patients, on notait la prise de bevacizumab précédant l'hémorragie. Un patient a présenté un saignement post-biopsie. On note que 5 patients (4,9%) ont présenté des saignements d'autres localisation (épistaxis, hématome sous-cutané) dans un contexte de prise de bevacizumab. A noter 4 fractures-tassements chez des patients qui ont reçu de fortes doses

de corticothérapie et qui ont développé une ostéoporose post-cortisonique (3,9%). On remarque également une fracture de côte dans ce contexte. On rapporte le cas d'un patient qui a présenté des troubles cognitifs secondaires au traitement par radio-chimiothérapie. Ce patient présentait un gliome de la ligne médiane traité selon le protocole de Stupp. Il a développé dans l'année qui suit une désorientation temporo-spatiale, une inversion du rythme nyctémérale et des troubles mnésiques d'aggravation progressive.

Complications thérapeutiques	Nombre. (pourcentage)
Nombre de complications thérapeutiques rapportés	103
Type de complication	
Tassement vertébral	4. (3,9)
Fracture de côte	1 (1)
Saignement intracranien	6. (5,8)
Saignement d'autre localisation	5. (4,9)
Défaut de cicatrisation	1. (1)
Evénements thrombo-emboliques veineux	8. (7,8)
Thrombopénie ≥ grade 3	24. (23,2)
Neutropénie ≥ grade 3	7. (6,8)
Lymphopénie ≥ grade 3	15. (14,6)
Anémie	3. (2,9)
Infection sans agranulocytose	17. (16,5)
Hypertension	2. (1,9)
Fatigue grade ≥3	9. (8,7)
Troubles cognitifs majeurs	1. (1)

Tableau 8 : Complications thérapeutiques rapportées au cours du suivi.

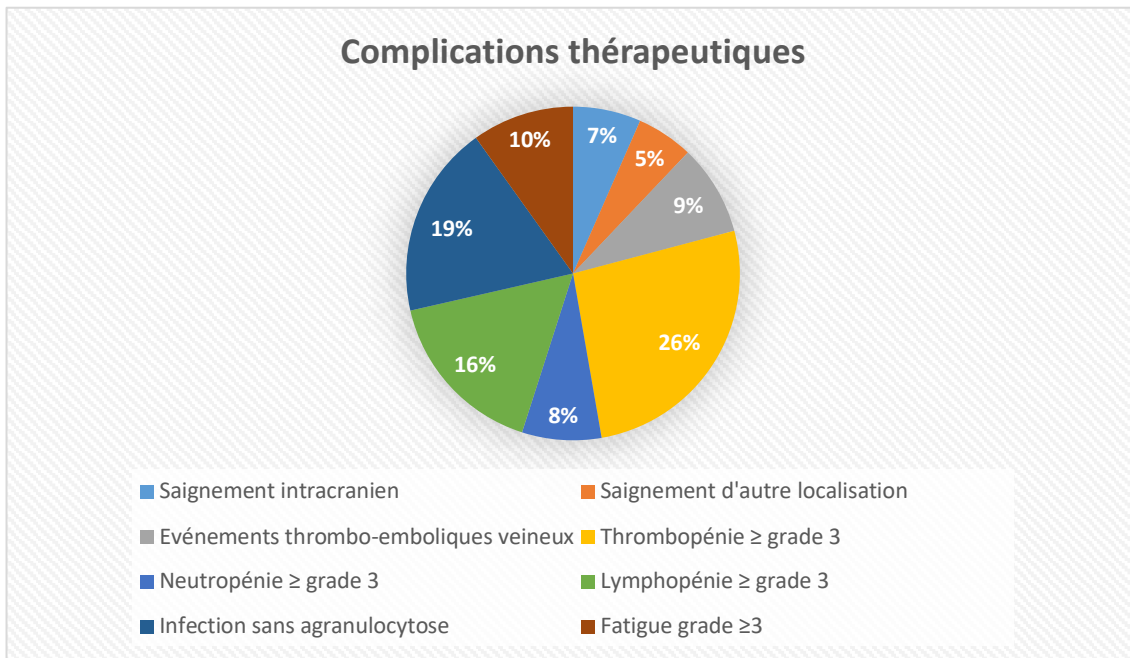


Figure 2 : Principales complications thérapeutiques rapportées au cours du suivi.

4.3 Réponse et survie

Nous nous sommes ensuite intéressés à la meilleure réponse radio-clinique des patients au cours du suivi, selon les critères radio-cliniques RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) [41],[42],[43],[44] (**Figure 3**). Cette réponse a pu être évaluée pour 122 patients sur 139. Elle a été déterminée sur la base de l'évaluation par le neuro-oncologue lors des consultations de suivi. Les 17 patients restants n'ont pas été inclus dans l'analyse car ils ont été mis en soins palliatifs dès la consultation d'annonce. On remarque que pour la majorité des patients, la meilleure réponse est une maladie stable (60 patients, 43,2%). Puis, ce sont les patients qui sont en progression pendant toute la durée de la maladie qui sont les plus nombreux (32 patients, 23%). On observe 13 patients qui ont été, à un moment de leur suivi, en réponse partielle (9,4%), et 3 patients qui ont présenté une réponse complète (2,2%). A noter que 14 patients n'étaient pas évaluable selon les critères RANO du fait d'une durée de suivi trop courte et de l'absence d'imagerie comparative. Cependant, on peut considérer que ces patients ont eu une progression rapide pendant toute la durée du suivi, entraînant un décès précoce, ce qui ferait passer le nombre de patients en progression à 46 (37,7%).

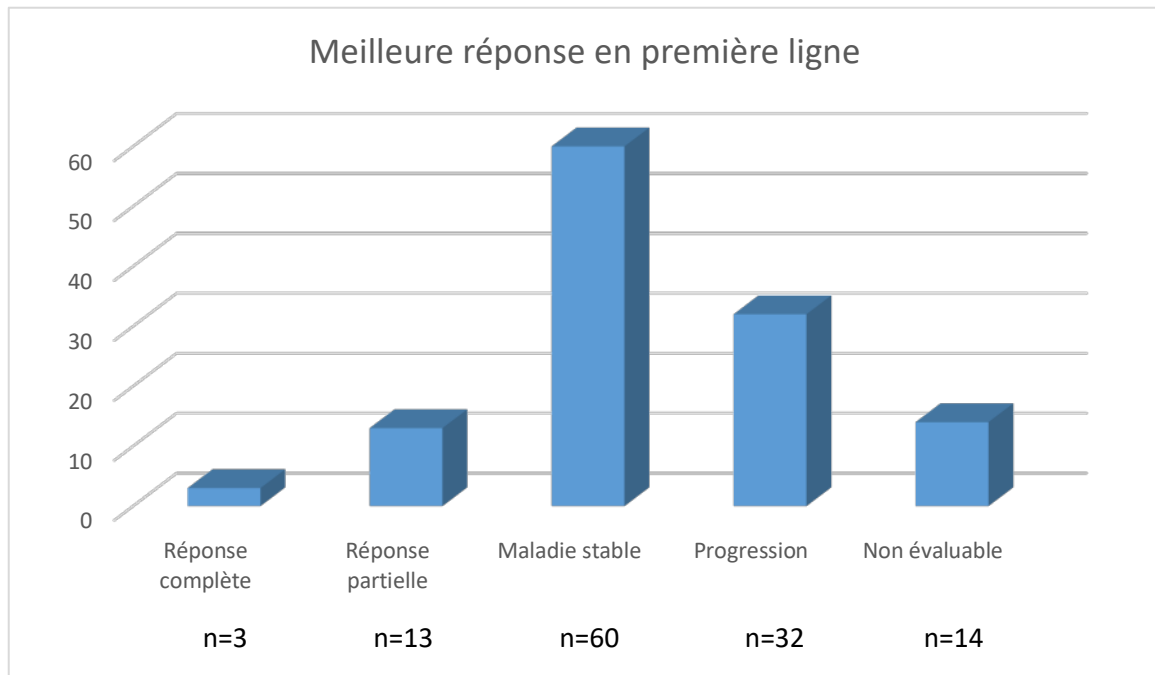


Figure 3 : Évaluation de la meilleure réponse des patients au cours de la première ligne de traitement. Réponse complète – Réponse partielle – Maladie stable – Progression – Non évaluable ; n = nombre de patients dans chaque groupe.

Sur l'ensemble de notre population on note 8 survivants en Juin 2020 (5,8%). Les autres patients sont décédés du fait de la progression de leur maladie (131 patients ; 94,2%). La survie globale moyenne était de 11 mois. La médiane de survie était de 7.5 mois (intervalle de confiance à 95% (IC95) entre 6 et 9,2 ; DS +/- 11.3). Les survies s'étalaient de 0.5 mois à 62.2 mois.

L'analyse de la survie avec courbe de Kaplan-Meier permet de trouver une survie à 3 mois de 82.6%, une survie à 6 mois de 59.2%, une survie à 12 mois de 30% et une survie à 24 mois de 11% (**Figure 4**).

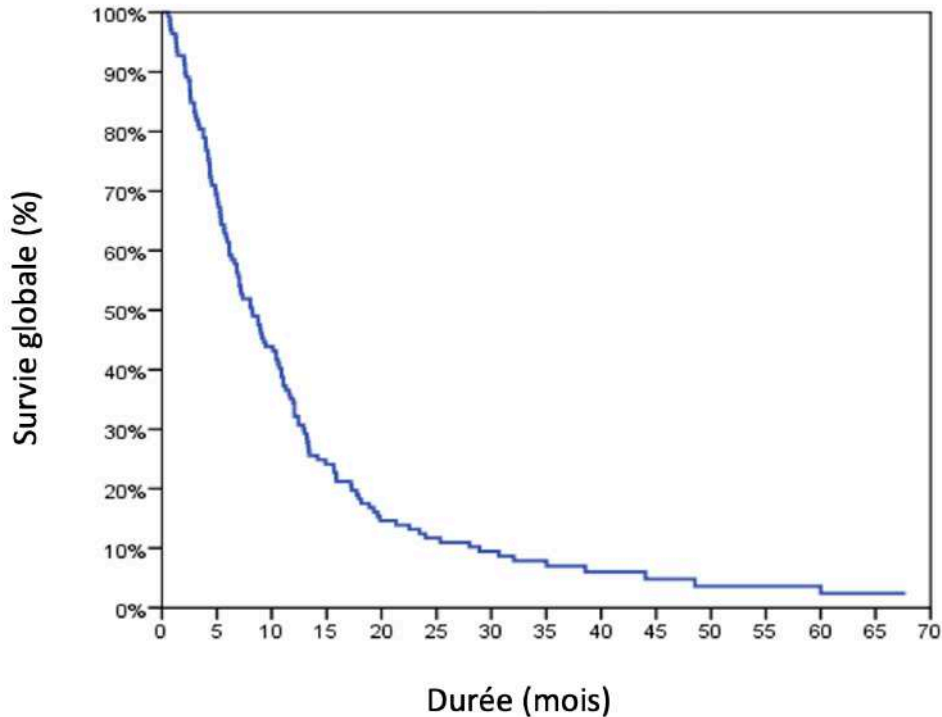


Figure 4 : Survie globale des patients.

4.4 Corrélations entre les variables dans la population complète

Nous avons cherché à savoir quels paramètres étaient corrélés dans notre population. Nous avons ainsi pu retrouver des corrélations qui ont déjà été décrites dans la littérature ou qui sont naturellement expliquées. Nous avons réalisé des corrélations de Pearson entre les variables quantitatives : âge au diagnostic, survie, dose de corticoïdes à la consultation d'annonce, IK à la consultation d'annonce. Nous avons également recherché des corrélations avec la méthode de Speaman pour les caractéristiques d'imagerie (focalité, latéralisation, topographie des lésions) nous permettant de trouver des résultats cohérents avec les données de la littérature. Des analyses multivariées ont également été réalisées.

4.4.1 Corrélations avec l'âge

L'âge au diagnostic était corrélé avec la survie ($r = -0,27$; $p = 0,001$) et au franchissement de la ligne médiane ($r = -0,22$; $p = 0,04$) : plus le patient était jeune et plus il y avait un risque de tumeur qui franchit la ligne médiane. Il n'y avait pas de corrélation entre l'âge au diagnostic et le caractère unifocal, multifocal ou multicentrique de la tumeur.

4.4.2 Corrélations avec la surface de la lésion, l'effet de masse et le franchissement de la ligne médiane

Il existait une corrélation entre la surface de la lésion au diagnostic et l'IK à la consultation d'annonce ($r = -0,39$; $p = 0$), la dose de corticoïdes à la consultation d'annonce ($r = 0,35$; $p = 0,001$), et la survie ($r = -0,24$; $p = 0,025$). Nous avons retrouvé une corrélation significative entre la présence d'un effet de masse et le franchissement de la ligne médiane ($r = 0,32$; $p = 0,002$).

4.4.3 Corrélations avec l'IK à la consultation d'annonce

On remarque que l'IK à la consultation d'annonce était corrélé avec la dose de corticoïdes au diagnostic ($r = -0,48$; $p = 0$) et la survie ($r = 0,52$; $p = 0$; **Figure 5**).

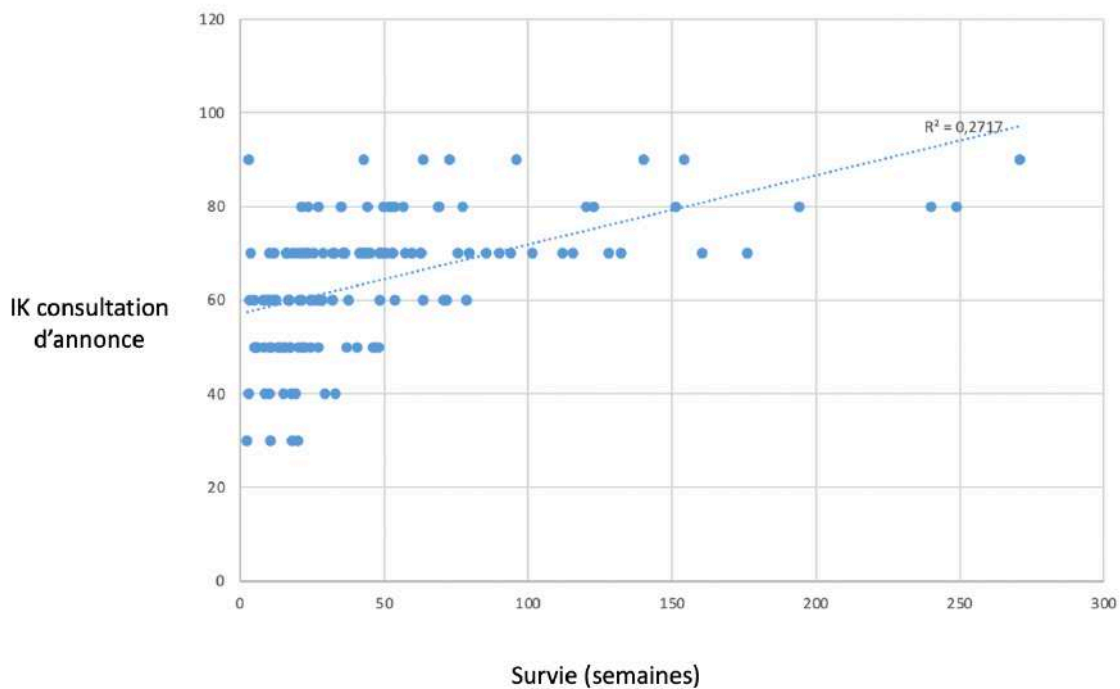


Figure 5 : Corrélation entre l'IK à la consultation d'annonce et la survie (exprimée en semaines).

4.4.4 Corrélations avec la dose de corticoïdes à la consultation d'annonce

On retrouvait une corrélation de la dose de corticoïdes au diagnostic avec la survie ($r = -0,27$; $p = 0,002$) et la durée de traitement par temozolomide en première ligne ($r = -0,25$; $p = 0,002$).

4.4.5 Corrélations avec la focalité

Il n'y avait pas de corrélation entre le fait que la tumeur soit unifocale, multifocale ou multicentrique et qu'elle donne un effet de masse ou un franchissement de la ligne médiane.

4.4.6 Corrélations avec le type de chirurgie

L'âge au diagnostic, la focalité et la présence d'un effet de masse ou d'un franchissement de la ligne médiane n'influençaient pas le type de chirurgie.

4.4.7 Corrélations avec le statut MGMT

Le statut MGMT était corrélé avec l'âge au diagnostic ($r= 0,29$, $p=0,04$).

4.5 Elaboration d'un nouvel indice : la durée de suivi avec un $IK \geq 70$

4.5.1 Durée avec un $IK \geq 70$: un nouvel indice

Nous avons cherché un paramètre qui permettrait de refléter l'autonomie globale des patients sur l'ensemble de leur suivi. Dans cette optique, nous avons choisi de nous intéresser à la durée pendant laquelle les patients ont un $IK \geq 70$ tout au long de leur suivi. Pour cela, nous avons repris les indices de Karnofsky lors de chaque consultation de suivi. Les consultations étant systématiquement espacées de 4 semaines, nous avons considéré que les patients avaient un $IK \geq 70$ pendant les 4 semaines qui précédaient la consultation. Ce mode de calcul n'est pas parfait car l'autonomie peut évidemment fluctuer entre les consultations de suivi mais il a permis d'avoir une estimation mensuelle exacte du degré d'autonomie des patients. Nous avons ensuite fait la somme des durées pendant lesquelles l'IK était supérieur ou égal à 70, ce qui nous a permis de déterminer la durée totale avec un $IK \geq 70$ qui est la durée d'autonomie. En effet, certains patients pouvaient avoir un $IK \geq 70$ pendant un certain temps puis se dégrader sur le plan de l'autonomie puis retrouver un $IK \geq 70$ (lors d'un changement de ligne thérapeutique ou de la majoration de la corticothérapie par exemple). Nous avons ainsi pu observer que la durée d'autonomie moyenne était de 17 semaines. La durée d'autonomie médiane était de 2 semaines, ce qui signifie que pour 50% des patients avec un glioblastome inopérable, la durée avec une autonomie satisfaisante au cours du suivi était inférieure à deux semaines. La durée d'autonomie était comprise entre 0 et 236 semaines maximum (ce qui correspond à 59 mois soit presque 5 ans). On remarque que 85 patients étaient autonomes pendant moins de 2 mois (61,2%), 12 patients étaient autonomes entre 2 et 4 mois (8,6%), 8 patients étaient autonomes entre 4 et 6 mois (5,8%), 14 patients étaient autonomes entre 6 et 8 mois (10,1%), 7 patients étaient autonomes entre 8 et 10 mois (5%), 2 patients étaient autonomes entre 10 et 12 mois (1,4%), 3 patients étaient autonomes entre 12 et 14 mois (2,2%), 2 patients étaient autonomes

entre 14 et 16 mois (1,4%), 1 patient était autonome entre 18 et 20 mois, et entre 22 et 24 mois (Tableau 9, Figure 6, Figure 7). Un patient était autonome pendant 26 mois, 31 mois, 36 mois et 59 mois.

Durée avec un IK \geq 70	Nombre. (pourcentage)
0-2 mois	85. (61,2)
2-4 mois	12. (8,6)
4-6 mois	8. (5,8)
6-8 mois	14. (10,1)
8-10 mois	7. (5)
10-12 mois	2. (1,4)
12-14 mois	3. (2,2)
14-16 mois	2. (1,4)
16-18 mois	0
18-20 mois	1. (0,7)
20-22 mois	0
22-24 mois	1. (0,7)
26 mois	1. (0,7)
31 mois	1. (0,7)
36 mois	1. (0,7)
59 mois	1. (0,7)

Tableau 9 : Répartition des durées totales avec un IK \geq 70 (= durées d'autonomie).

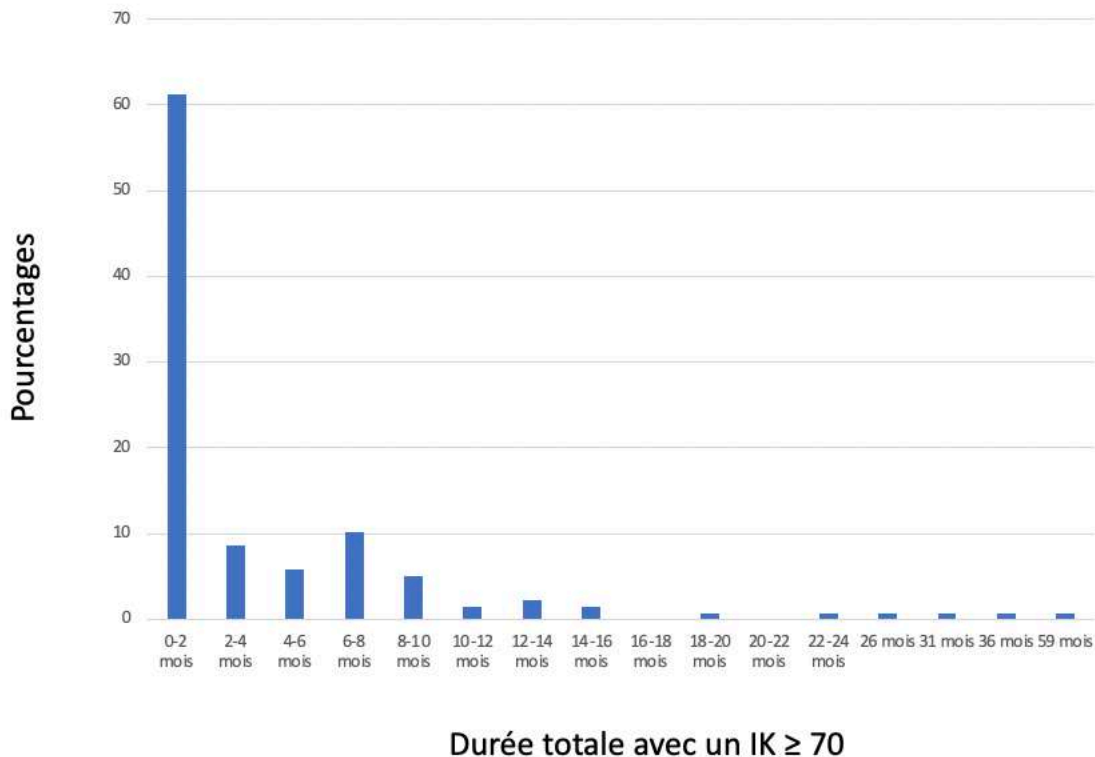


Figure 6 : Répartition des 139 patients selon la durée d'autonomie.

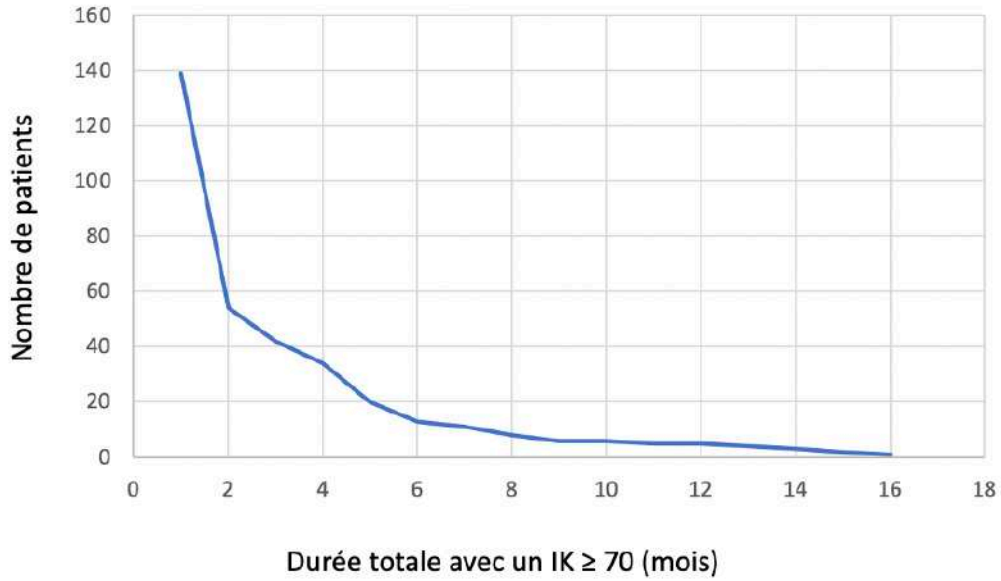


Figure 7 : Courbe décroissante du nombre de patients en fonction de la durée d'autonomie. Nombre total de patients : 139. Effectifs cumulés décroissants.

Les analyses univariées nous ont permis de trouver une corrélation entre la durée avec un $IK \geq 70$ et l'âge au diagnostic ($r = -0,26$; $p = 0,001$), la surface de la lésion ($r = -0,24$; $p = 0,03$), l'IK lors de la consultation d'annonce ($r = 0,47$; $p = 0$), la dose de corticoïdes lors de la consultation d'annonce ($r = -0,26$; $p = 0,001$), la survie ($r = 0,79$; $p = 0$; **Figure 8**).

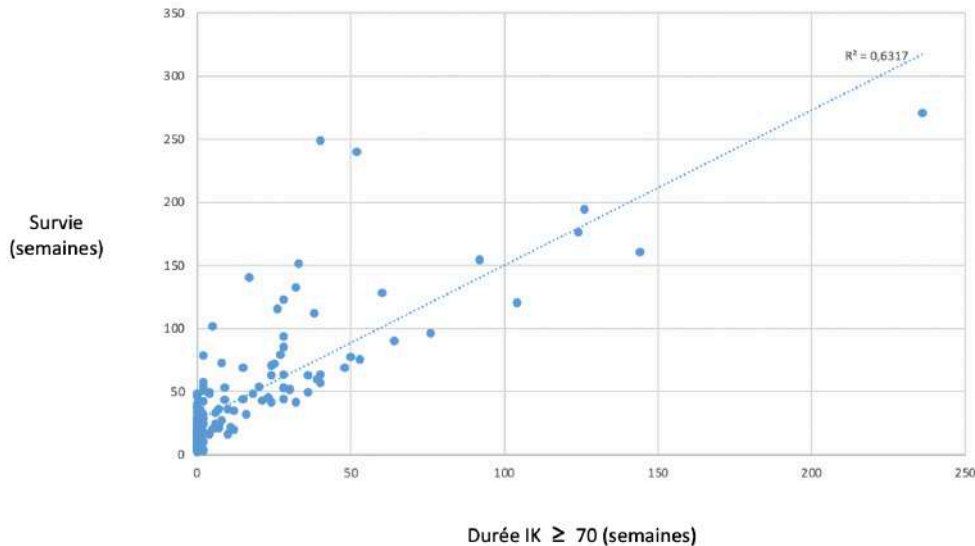


Figure 8 : Corrélation entre la survie (exprimée en semaines) et la durée d'autonomie au cours du suivi (exprimée en semaines).

Il n'y avait pas de corrélation de la durée d'autonomie avec la surface de la lésion prenant le contraste. Les patients avec une tumeur unifocale et une tumeur multicentrique avaient une

durée d'autonomie moyenne de 11 mois et cette durée était de 22 mois chez les patients avec une tumeur multifocale : il n'existait pas de différence significative pour la durée avec un $IK \geq 70$ entre les tumeurs unifocales, multifocales et multicentriques. Les patients avec une lésion corticale pure avaient une durée d'autonomie de 18 semaines en moyenne. Cette durée moyenne était de 14 semaines pour les patients avec une tumeur corticale et de la ligne médiane sans franchissement, de 5 semaines pour les patients avec une tumeur corticale et de la ligne médiane avec franchissement, et de 13 semaines pour les patients avec une tumeur des structures profondes ou de la ligne médiane. La durée avec un $IK \geq 70$ était de 14 semaines lorsqu'il existait un envahissement hémisphérique droit ou gauche, elle était de 15 semaines lorsqu'il existait un envahissement bilatéral ou de la ligne médiane isolée. La durée d' $IK \geq 70$ n'était pas statistiquement différente entre les différentes topographies de la tumeur ou entre les différentes latéralisations. (Tableau 10).

Paramètre	Durée moyenne avec $IK \geq 70$ (semaines)
Focalité	
Unifocal	11,9
Multifocal	22,1
Multicentrique	11,5
Topographie de la tumeur	
≥ 1 lésion(s) corticale(s) pure(s)	18
≥ 1 lésion(s) corticale(s) et de la ligne médiane, sans franchissement	14,1
≥ 1 lésion(s) corticale(s) +/- de ligne médiane, avec franchissement	5
≥ 1 lésion(s) des structures profondes ou de la ligne médiane pure(s)	13,7
Envahissement de la tumeur - Latéralisation	
Hémisphère droit isolé	14
Hémisphère gauche isolé	14,4
Bilatérale	15
Ligne médiane isolée	14,8

Tableau 10 : Durée moyenne de l' $IK \geq 70$ en fonction des caractéristiques d'imagerie.

Après avoir fait des analyses multivariées avec régressions linéaires, on remarque que l'âge au diagnostic influe sur la dépendance en tenant compte de l'ensemble des consultations au cours du suivi. Plus les patients sont âgés, plus il y a de risque de dépendance ($p=0.029$). L' IK au diagnostic influence la durée avec un $IK \geq 70$ ($p=0$) : plus l' IK au diagnostic est élevé, plus la durée avec un $IK \geq 70$ sera élevée. Enfin la durée avec un $IK \geq 70$ est influencée par la latéralisation : les patients gagnent 24 semaines d'autonomie lorsqu'ils présentent une tumeur unilatérale (droite ou gauche) au lieu d'une tumeur bilatérale. En revanche, il n'y a pas de lien significatif avec la focalité.

4.5.2 Durée avec un $IK \geq 70$ par rapport à la survie

Nous nous sommes intéressés au temps d'autonomie en fonction de la survie. En effet, la durée avec un $IK \geq 70$ est forcément corrélée à la survie du patient (**Figure 8**). Pour prendre en compte la survie de chaque patient, nous avons divisé la durée avec un $IK \geq 70$ à la survie (**Tableau 11, Figure 9**). Nos patients avaient une durée moyenne avec un $IK \geq 70$ qui correspondait à 22% de leur survie (médiane de 11% de la survie). Cette durée s'étendait de 0% à 89% de la survie. On remarque que 80 patients ont présenté un $IK \geq 70$ entre 0 et 20% de leur temps de survie (57,6%), 26 patients ont eu un $IK \geq 70$ entre 20 et 40% de leur survie (18,7%), 13 patients ont eu un $IK \geq 70$ entre 40 et 60% de leur survie (9,4%), 18 patients ont eu un $IK \geq 70$ entre 60% et 80% de leur survie (12,9%) et 2 patients ont eu un $IK \geq 70$ entre 80% et 100% de leur survie (1,4%).

Durée de l' $IK \geq 70$ en fonction de la survie	Nombre. (pourcentage)
Nombre total de patients	139
Durée avec $IK > 70$ en fonction de la survie	
Moyenne	22%
Médiane	11%
0-20%	80. (57,6)
20-40%	26. (18,7)
40-60%	13. (9,4)
60-80%	18. (12,9)
80-100%	2. (1,4)

Tableau 11 : Répartition de la durée avec un $IK \geq 70$ en fonction de la survie.

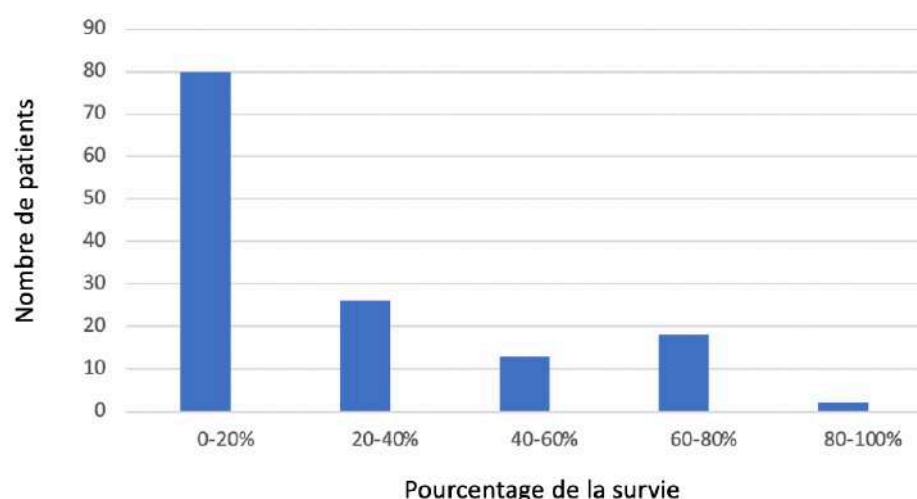


Figure 9 : Histogramme de la durée avec un $IK \geq 70$, exprimée en pourcentage de la survie pour chaque patient. Répartition en nombre de patients. N=139 patients.

4.5.3 Analyse en sous-groupe avec la durée de l'IK \geq 70

Dans notre population, la durée d'autonomie moyenne était de 17 semaines à partir du diagnostic. Nous avons donc divisé les patients en deux groupes : ceux qui avaient une durée avec un IK \geq 70 inférieure à 17 semaines, et ceux qui avaient une durée avec un IK \geq 70 supérieure à 17 semaines, plus autonomes. Puis nous avons recherché s'il y avait des différences entre ces deux groupes. On retrouve des différences significatives entre ces deux populations concernant la plupart des paramètres étudiés : chez les patients qui restent plus longtemps autonomes, on observait un âge au diagnostic plus jeune (59 ans en moyenne contre 67 ans pour l'autre groupe de patients, $p=0,002$, [-13.7241 ; -3.2504]), une surface de la prise de contraste lésionnelle moins importante (978,67mm² contre 1294,01mm², $p=0,01$, [-554.868 ; -75.8221]), un IK au diagnostic qui est plus élevé (80 en moyenne contre 60 pour l'autre groupe, $p=0$, [11.3616 ; 18.7808]), une dose de corticoïdes au diagnostic qui est plus faible (44 mg par jour en moyenne contre 69 mg par jour, $p=0,0005$, [-39.4914 ; -11.0977]). Chez les patients les plus autonomes, on retrouvait une survie par rapport à la chirurgie nettement plus longue (97 semaines en moyenne contre 27 semaines, $p=0$, [51.6343 ; 89.4128]).

4.6 Différences entre les patients traités par radio-chimiothérapie et chimiothérapie néoadjuvante et les soins palliatifs

Nous avons recherché s'il existait des différences entre les patients traités par radiochimiothérapie concomitante en première ligne de traitement et les patients traités par chimiothérapie néoadjuvante en première ligne de traitement. On constate que ces deux groupes de patients sont très différents, ce qui est confirmé avec un test de Student entre les variables quantitatives. En effet, l'âge moyen au diagnostic est de 60 ans pour les patients traités par RCT alors qu'il est de 68 ans pour les patients traités par CT néoadjuvante ($p=0,001$; IC95 [-12.7618 ; -3.0171], **Tableau 12**). La surface moyenne de la lésion a pu être mesurée pour 28 patients dans le groupe RCT et pour 46 patients dans le groupe CT néoadjuvante. Cette surface était de 793 mm² pour les patients traités par RCT alors qu'elle est de 1420 mm² pour les patients traités par CT néoadjuvante ($p=0,002$; IC95 [-1016.0371 ; -237.3722]). L'IK moyen lors de la consultation d'annonce était de 70 pour les patients traités par RCT alors qu'il était de 60 pour les patients traités par CT néoadjuvante ($p=0$; IC95 [9.7695 ; 17.5805]). La dose moyenne de corticoïdes lors de la consultation d'annonce était de 45 mg par jour pour les patients traités par RCT alors qu'elle était de 60 mg par jour pour les patients traités par CT néoadjuvante ($p=0,01$; IC95 [-30.7262 ; -4.1905]). La durée moyenne avec un IK $>$ 70 était de 35 semaines pour les patients traités par RCT alors qu'elle était de 9 semaines pour les patients traités par CT néoadjuvante ($p=0$, [12.6775 ; 39.2108]). Enfin, la survie moyenne était de 83 semaines pour les patients traités par RCT alors qu'elle était de 32 semaines pour les patients traités par CT néoadjuvante ($p=0$; IC95 [32.2511 ; 69.7822]).

On remarque que les groupes CT néoadjuvante et soins palliatifs (SP) sont assez semblables pour l'âge moyen au diagnostic (68 ans pour le groupe CT néoadjuvante et 69 ans pour le groupe

SP ; $p=0,6$) et la surface de la tumeur (1420mm^2 pour le groupe CT néoadjuvante et 1412mm^2 pour le groupe SP). L'IK moyen lors de la consultation d'annonce est un peu plus faible pour le groupe soins palliatifs (IK à 60 pour le groupe CT néoadjuvante et IK à 50 pour le groupe SP ; $p=0,3$). La dose de corticoïde moyenne lors de la consultation d'annonce est plus importante pour le groupe SP (100mg par jour contre 60mg par jour pour le groupe CT néoadjuvante ; $p=0,09$). La durée moyenne avec un $\text{IK} \geq 70$ est très faible dans le groupe SP (0,5 semaines contre 9 semaines dans le groupe CT néoadjuvante ; $p=0$) et la survie moyenne est également plus faible (11 semaines pour le groupe SP contre 32 semaines pour le groupe CT néoadjuvante ; $p=0$).

Paramètres	RCT	CT néoadjuvante	Soins palliatifs
Nombre de patients	47	75	17
Age moyen au diagnostic	60 ans	68 ans	69 ans
Surface moyenne de la lésion	793 mm ²	1420 mm ²	1412 mm ²
IK moyen à la consultation d'annonce	70	60	50
Dose moyenne de corticoïdes à la consultation d'annonce	45 mg/jour	60mg/jour	100mg/jour
Durée avec un $\text{IK} \geq 70$ moyenne	35 semaines	9 semaines	0,5 semaines
Survie moyenne	83 semaines	32 semaines	11 semaines

Tableau 12 : Caractéristiques des patients dans les groupes de traitement de 1^{ère} ligne par RCT, CT néoadjuvante ou soins palliatifs.

Nous nous sommes intéressés à la durée avec un $\text{IK} \geq 70$ dans les groupes de traitement par RCT et par CT néoadjuvante (**Tableau 13**). On remarque que, dans les deux groupes, il y a une majorité de patients dont la durée avec un $\text{IK} \geq 70$ est comprise entre 0 et 2 mois : 12 patients dans le groupe RCT (25%) et 54 patients dans le groupe CT néoadjuvante (73%). Dans le groupe RCT on observe 5 patients avec une durée de l' $\text{IK} \geq 70$ entre 2 et 4 mois (10,4%), 4 patients avec une durée entre 4 et 6 mois (8,3%), 10 patients avec une durée entre 6 et 8 mois (20,8%) et 7 patients avec une durée entre 8 et 10 mois (14,6). Dans le groupe traité par CT néoadjuvante, on observe 7 patients avec une durée de l' $\text{IK} \geq 70$ entre 2 et 4 mois (9,5%), 4 patients avec une durée entre 4 et 6 mois (5,4%) et 3 patients avec une durée entre 6 et 8 mois (4,1%).

Durée avec IK \geq 70	RCT	CT néoadjuvante
0-2 mois	12. (25)	54. (73)
2-4 mois	5. (10,4)	7. (9,5)
4-6 mois	4. (8,3)	4. (5,4)
6-8 mois	10. (20,8)	3. (4,1)
8-10 mois	7. (14,6)	1
10-12 mois	2	1
12-14 mois	1	2
14-16 mois	1	1
16-18 mois	0	0
18-20 mois	1	0
20-22 mois	0	0
22-24 mois	1	0
24-26 mois	0	0
26-28 mois	1	0
28-30 mois	0	0
31	1	1
36	1	0
59	1	0

Tableau 13 : Répartition des durées avec un IK \geq 70 chez les patients traités par RCT et par CT néoadjuvante. Effectifs.

Lorsque l'on observe les effectifs cumulés décroissants, on se rend bien compte que, dans les groupes RCT et CT néoadjuvante, il y a moins de patients lorsque la durée avec un IK \geq 70 augmente (**Figure 10**).

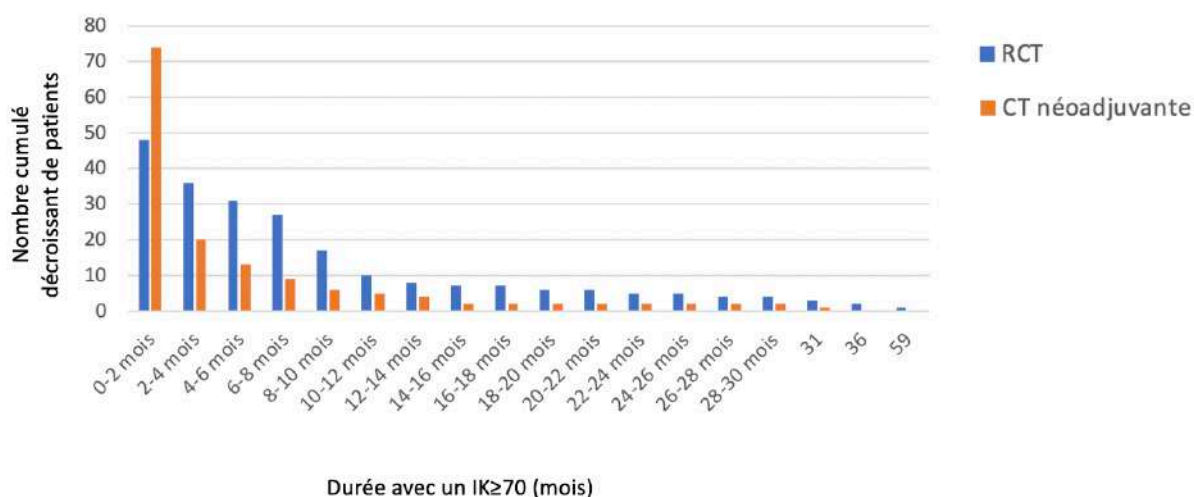


Figure 10 : Répartition des durées avec un IK \geq 70 chez les patients traités par RCT et par CT néoadjuvante. Effectif cumulé décroissant.

Quand on observe les courbes de décroissance des durées avec un $IK \geq 70$, on observe que malgré le nombre plus important de patients traités par CT néoadjuvante, la courbe des patients traités par RCT est toujours au-dessus de la courbe des patients traités par CT néoadjuvante, ce qui témoigne d'un nombre plus élevé de patients avec une durée d' $IK \geq 70$ prolongée dans le groupe RCT (**Figure 11**).



Figure 11 : Courbe de décroissance des durées avec un $IK \geq 70$ chez les patients traités par RCT et par CT néoadjuvante.

Nous avons ensuite réalisé des analyses multivariées dans le groupe de traitement par RCT. Dans ce groupe, on observe que la première durée de l' $IK \geq 70$ est influencée par l' IK lors de la consultation d'annonce ($p=0,014$) : plus l' IK lors de la consultation d'annonce est élevé, plus la durée avec un $IK \geq 70$ est importante. Cette durée est aussi influencée par la latéralisation de la tumeur ($p=0,012$) : en effet dans le groupe RCT, le fait d'avoir une tumeur unilatérale à la place d'une tumeur bilatérale fait gagner 70 semaines d'autonomie.

Quand on réalise les mêmes analyses dans le groupe CT néoadjuvante, on remarque que la première durée avec un $IK \geq 70$ est aussi influencée par l' IK à la consultation d'annonce ($p=0,001$), mais aussi par la topographie de la tumeur ($p=0,015$) : dans le groupe CT néoadjuvante, les patients qui présentent une tumeur corticale +/- associée à une tumeur de la ligne médiane avec franchissement de la ligne médiane ont 12 semaines d'autonomie en plus par rapport aux patients avec une tumeur corticale pure.

Nous avons pu évaluer la focalité des lésions dans nos groupes sur les 90 imageries disponibles (**Tableau 14**). Parmi les patients traités par RCT, 15 patients avaient une tumeur unifocale (49,4%), 9 patients avaient une tumeur multifocale [45] (30%) et 6 patients avaient une tumeur multicentrique (19,4%). Parmi les patients traités par CT néoadjuvante, 21 patients avaient une tumeur unifocale (43,7%), 11 patients avaient une tumeur multifocale (22%), et 16 patients avaient une tumeur multicentrique (32%). Parmi les patients orientés en soins palliatifs d'emblée, il y avait 8 tumeurs unifocales, 2 tumeurs multifocales et 2 tumeurs multicentriques.

Focalité	RCT	CT néoadjuvante	Soins palliatifs
Nombre d'imagerie	30	48	12
Unifocal - nbre. (%)	15. (49,4)	21. (43,7)	8
Multifocal - nbre. (%)	9. (30)	11. (22)	2
Multicentrique - nbre. (%)	6. (19,4)	16. (32)	2

Tableau 14 : Focalité des lésions dans les groupes de traitement de 1^{ère} ligne par RCT, CT néoadjuvante ou soins palliatifs.

En ce qui concerne la topographie des lésions entre ces différents groupes de patients, nous avons pu analyser les 90 imageries disponibles (**Tableau 15**). Parmi les patients traités par RCT, 12 patients avaient au moins une lésion corticale pure (40%), 2 patients avaient au moins une lésion corticale et de la ligne médiane sans franchissement de la ligne médiane (6,7%), 9 sujets avaient au moins une lésion corticale, pouvant être associée à une lésion de la ligne médiane avec franchissement de la ligne médiane (30%), et 7 patients avaient au moins une lésion des structures profondes ou de la ligne médiane pure (23,3%). Parmi les patients traités par CT néoadjuvante, 16 patients avaient au moins une lésion corticale pure (33,3%), 5 patients avaient au moins une lésion corticale et de la ligne médiane sans franchissement de la ligne médiane (10,4%), 18 sujets avaient au moins une lésion corticale, pouvant être associée à une lésion de la ligne médiane avec franchissement de la ligne médiane (37,6%), et 9 patients avaient au moins une lésion des structures profondes ou de la ligne médiane pure (18,7%). Parmi les patients orientés en soins palliatifs d'emblée, 2 patients avaient au moins une lésion corticale pure, 7 sujets avaient au moins une lésion corticale, pouvant être associée à une lésion de la ligne médiane avec franchissement de la ligne médiane, et 3 patients avaient au moins une lésion des structures profondes ou de la ligne médiane pure.

Topographie	RCT	CT néoadjuvante	Soins palliatifs
Nombre d'imagerie	30	48	12
≥ 1 lésion(s) corticale(s) pure(s) - nbre.(%)	12. (40)	16. (33,3)	2
≥ 1 lésion(s) corticale(s) et de la ligne médiane, sans franchissement - nbre.(%)	2. (6,7)	5. (10,4)	0
≥ 1 lésion(s) corticale(s) +/- de ligne médiane, avec franchissement - nbre.(%)	9. (30)	18. (37,6)	7
≥ 1 lésion(s) des structures profondes ou de la ligne médiane pure(s) - nbre.(%)	7. (23,3)	9. (18,7)	3

Tableau 15 : Topographie des lésions dans les groupes de traitement de 1^{ère} ligne par RCT, CT néoadjuvante ou soins palliatifs.

En ce qui concerne l'envahissement du névraxe par la tumeur, nous avons pu déterminer la latéralisation des lésions chez nos 139 patients (**Tableau 16**). Dans le groupe traité par RCT, il y avait une atteinte hémisphérique droite chez 17 patients (36,2%), une atteinte hémisphérique gauche chez 21 patients (44,7%), une atteinte bilatérale chez 3 patients (6,4%) et une atteinte de la ligne médiane isolée chez 6 patients (12,7%). Dans le groupe traité par CT néoadjuvante,

il y avait une atteinte hémisphérique droite chez 21 patients (28%), une atteinte hémisphérique gauche chez 28 patients (37,3%), une atteinte bilatérale chez 22 patients (29,3%) et une atteinte de la ligne médiane isolée chez 4 patients (5,3%). Dans le groupe de patients orientés en soins palliatifs, il y avait une atteinte hémisphérique droite chez 5 patients, une atteinte hémisphérique gauche chez 10 patients, une atteinte bilatérale chez 1 patient et une atteinte de la ligne médiane isolée chez 1 patients.

Nous nous sommes ensuite intéressés à l’envahissement des structures profondes chez les 90 patients avec imagerie. Dans le groupe traité par RCT, on remarque qu’il existe une atteinte des noyaux gris centraux chez 11 patients (23%), une atteinte du corps calleux chez 14 patients (29,8%), une atteinte du tronc cérébral chez 3 patients (6,4%) et une atteinte du septum interventriculaire chez 1 patient. Dans le groupe traité par CT néoadjuvante, on remarque qu’il existe une atteinte des noyaux gris centraux chez 11 patients (14,7%), une atteinte du corps calleux chez 32 patients (42,6%), et une atteinte du tronc cérébral chez 5 patients (6,7%). Dans le groupe de patients avec soins palliatifs, on remarque qu’il existe une atteinte des noyaux gris centraux chez 3 patients, une atteinte du corps calleux chez 2 patients, et une atteinte du tronc cérébral chez 2 patients.

Envahissement de la tumeur	RCT	CT néoadjuvante	Soins palliatifs
Nombre de patients	47	75	17
Envahissement de la tumeur - Latéralisation			
Hémisphère droit - nbre. (%)	17. (36,2)	21. (28)	5
Hémisphère gauche - nbre. (%)	21. (44,7)	28. (37,3)	10
Bilatéral - nbre. (%)	3. (6,4)	22. (29,3)	1
Ligne médiane isolée - nbre (%)	6. (12,7)	4. (5,3)	1
Nombre d'imagerie	30	48	12
Envahissement de la tumeur - Structures profondes			
Noyaux gris centraux - nbre. (%)	11. (23)	11. (14,7)	3
Ligne médiane (non isolée)			
Corps calleux - nbre. (%)	14. (29,8)	32. (42,6)	2
Tronc cérébral - nbre. (%)	3. (6,4)	5. (6,7)	2
Septum interventriculaire - nbre	1	0	0

Tableau 16 : Envahissement par la tumeur dans les groupes de traitement de 1ère ligne par RCT, CT néoadjuvante ou soins palliatifs.

Nous nous sommes intéressés à la survie pour les 3 groupes de patients (**Figure 12**). La survie était significativement différente entre ces trois groupes ($p=0$). On remarque que, dans le groupe de patients traités par RCT, la survie moyenne est de 22 mois (médiane de survie de 14 mois ; IC95 [9,65 – 18,71]). Dans le groupe traité par CT néoadjuvante, la survie moyenne était de 8 mois (médiane de survie de 6 mois ; IC95 [4,62 – 7,67]). Dans le groupe soins palliatifs, la survie moyenne était de 3 mois (médiane de survie de 2 mois ; IC95 [0,67 - 3,33]). On remarque donc que c’est le groupe traité par RCT qui a la meilleure survie. Dans ce groupe, 67% des patients sont encore en vie à 12 mois, 33% des patients sont encore en vie à 24 mois,

et 18% des patients sont encore en vie à 36 mois. Dans le groupe de patients traités par CT néoadjuvante, 21% des patients sont encore en vie à 12 mois et 1% des patients sont encore en vie à 24 mois. Pour les patients orientés vers des soins palliatifs d'emblée, seul 1% des patients sont encore en vie à 12 mois.

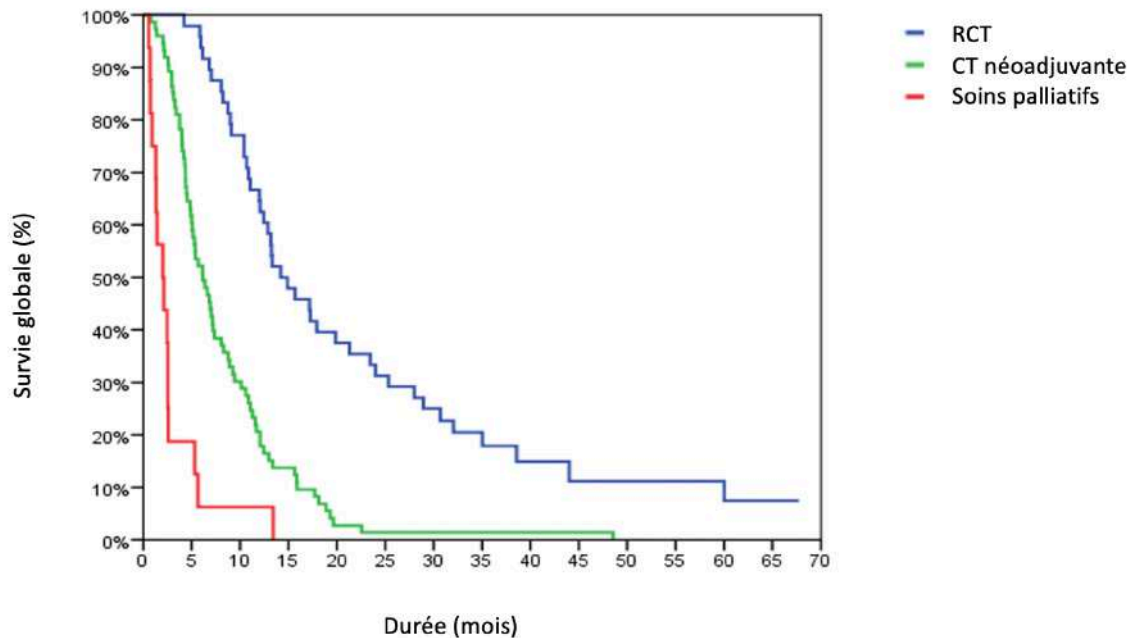


Figure 12 : Survie globale pour les différents groupes de traitement : RCT, CT néoadjuvante et soins palliatifs.

4.7 Analyses des différences selon la focalité de la tumeur

Nous avons recherché s'il existait des différences sur l'âge au diagnostic, la surface de la lésion, l'IK lors de la consultation d'annonce, la dose de corticoïdes lors de la consultation d'annonce, la durée avec un $IK \geq 70$ et la survie entre les patients qui présentaient une tumeur unifocale, multifocale ou multicentrique. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative pour les paramètres étudiés entre ces groupes.

5 Discussion

5.1 L'état fonctionnel, la qualité de vie et les glioblastomes inopérables

Le degré d'autonomie et la qualité de vie attirent de plus en plus l'attention des médecins, dans le domaine de l'oncologie, mais aussi dans d'autres spécialités où il existe une confrontation aux maladies chroniques, sources de handicap. Les critères de jugement classiques dans les essais thérapeutiques en oncologie sont largement représentés par la survie globale et la survie sans progression. Par exemple, on observe l'apparition des « patient-reported outcomes » (PROs) dans les critères de jugements reconnus comme important par la section « Cancer Drugs and Biologics » de la Food And Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis [46]. Dans l'article de Booth et al. [47], il est rapporté que l'objectif final du traitement anti-cancéreux est d'améliorer la survie et/ou la qualité de vie. Ainsi, la qualité de vie est de plus en plus utilisée comme critère de jugement principal ou comme co-critère de jugement principal, surtout dans des populations spécifiques : les populations de personnes âgées, les cas spécifiques à la fin de vie, pour le traitement de certaines localisations ou certaines situations thérapeutiques, et les soins de support pour lesquels le premier objectif est la qualité de vie, avant la survie globale. Depuis quelques années, l'EORTC a créé la section « Elderly Task Force » dont l'objectif est de trouver un consensus sur les critères de jugement appropriés pour les essais cliniques en onco-gériatrie [48]. La survie globale peut ne pas être le critère de jugement le plus adapté pour ces patients qui sont prêts à une perte de quantité de vie pour un maintien de leur qualité de vie et de leur autonomie. Cependant, lorsque la qualité de vie est choisie comme critère de jugement principal, il existe des limites : on peut se retrouver face à des données manquantes pour certains patients qui ne sont pas capables de renseigner les examinateurs sur leur qualité de vie. De plus, le choix de la méthode d'analyse et l'interprétation des résultats peuvent être difficiles. C'est pourquoi elle est souvent choisie comme co-critère avec, généralement, la survie globale ou la survie sans progression [49]. La qualité de vie est multidimensionnelle. Il faut donc choisir la dimension cible au regard de l'effet recherché. S'il existe plusieurs dimensions ciblées, on recherche l'amélioration d'au moins une des dimensions ciblées sans détérioration d'au moins une des autres dimensions.

Le glioblastome est la tumeur du système nerveux central la plus fréquente. Son pronostic est réservé. La résection tumorale chirurgicale, si elle est possible, suivie d'une radiochimiothérapie concomitante (protocole de Stupp) est rapidement devenue le standard de traitement car elle a pu montrer un réel bénéfice en termes de survie globale chez les patients qui présentent une autonomie préservée ($IK \geq 70$) [9]. Malgré ce progrès, l'évolution de la maladie reste non satisfaisante et le pronostic est très variable chez les différentes catégories de patients. En particulier, les patients qui présentent un glioblastome inopérable, et qui présentent souvent une altération de l'autonomie, tirent moins de bénéfice du protocole de Stupp [50],[51]. Certaines études ont identifié des facteurs cliniques qui peuvent apporter des éléments d'explication sur l'évolution des patients. L'âge, le performance status et l'étendue de la résection chirurgicale sont les facteurs pronostiques les plus rapportés [52],[53],[54],[55]. En particulier, une analyse de classification récursive (recursive partitioning analysis, RPA) entrepris par le RTOG [54],[55] (Radiation Therapy Oncology Group) a mis en lumière 4

niveaux pour les patients atteints de glioblastome (classes III, IV, V et VI) basés sur l'âge des patients, l'indice de Karnofsky, le fonctionnement neurologique, la présence de troubles cognitifs et l'étendue de la chirurgie [5]. Les patients qui appartiennent aux classes V et VI ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul du traitement standard (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) [56].

Dans notre étude, nous avons voulu décrire une population de glioblastomes inopérables et déterminer quelle était la durée de l'état fonctionnel autonome, ainsi que les paramètres associés à l'autonomie. Notre population était comparable aux données de la littérature en comparaison à d'autres études sur les patients atteints de glioblastomes inopérables [12].

Notre étude étant rétrospective, les résultats que nous avons trouvés nécessitent d'être confirmés par d'autres études. Il faut également signaler que notre recueil est monocentrique. Il s'agit d'une étude exploratoire car il y a peu d'études sur la description des populations de glioblastomes inopérables.

5.2 Durée de l'état fonctionnel autonome et ses caractéristiques

Il apparaît que l'état fonctionnel autonome est capital dans l'évolution plus favorable des patients atteints de glioblastome. Étant donné la difficulté de trouver un traitement permettant d'améliorer la survie globale actuelle, il paraît important de privilégier une qualité de vie correcte. L'autonomie permet d'avoir une qualité de vie acceptable. Nous avons donc voulu identifier quels étaient les facteurs associés à un état fonctionnel autonome. Depuis environ une dizaine d'années, un nouveau paramètre est proposé dans les études de phase III en oncologie : il s'agit du temps à la dégradation. C'est une méthode de type « temps à l'événement » qui est très attractive pour le clinicien. Le sens clinique des résultats est assuré car la notion de « différence minimale cliniquement importante » (minimal clinically important difference, MCID) est intégrée dans la définition [57]. Nous nous sommes donc inspirés de ce paramètre pour définir la première durée avec un $IK \geq 70$ qui correspond au temps entre le diagnostic et la perte d'autonomie. Nous avons également voulu savoir quelle était la durée totale avec un $IK \geq 70$ pour les patients, car certains patients pouvaient se dégrader puis s'améliorer pendant un certain temps. Nous avons donc défini la durée totale avec un $IK \geq 70$ qui correspond à la durée d'autonomie.

Parmi nos 139 patients, on remarque que la durée totale moyenne d'autonomie était de 17 semaines. En revanche, la durée médiane avec un $IK \geq 70$ était de 2 semaines, ce qui signifie que pour 50% des patients avec un glioblastome inopérable, la durée avec une autonomie satisfaisante au cours du suivi était inférieure à deux semaines. Cette durée est très courte quand on regarde la survie médiane des patients qui est de 7,5 mois.

Nous avons ensuite utilisé un indice qui permettait de rapporter la durée avec un $IK \geq 70$ à la survie pour chaque patient. Ainsi, nos patients avaient une durée d'autonomie moyenne qui correspondait à 22% de leur survie et une durée d'autonomie médiane de 11% de la survie. Cet indice permet de conforter les résultats déjà obtenus et permet de pouvoir comparer la durée d'autonomie chez des patients dont la survie est très différente, ce qui est le cas dans notre échantillon de glioblastomes inopérables.

Concernant les corrélations avec l'autonomie, on observe que l'IK à la consultation

d'annonce était corrélé à la dose de corticoïdes à la consultation d'annonce ($r=-0,48$; $p=0$) : plus les patients avaient un IK élevé, moins la dose de corticoïdes lors de la consultation d'annonce était importante. Cela signifie que les patients en meilleur état général avaient moins besoin de traitement par corticoïdes que les autres patients. De plus, l'IK à la consultation d'annonce était corrélé à la survie ($r=0,52$; $p=0$) : un patient qui a un meilleur état général au début de sa maladie bénéficie donc d'une meilleure survie.

Dans notre population de 139 patients, on remarque que l'âge médian au diagnostic était de 66 ans (**Tableau 1**). Nous avons trouvé que l'âge au diagnostic était corrélé à la durée d'autonomie. En effet, plus l'âge est élevé, plus le risque de dépendance est élevé ($p=0,029$). On peut aisément penser que plus le sujet est âgé, plus il présente de comorbidités et plus il risque de mal tolérer les traitements oncologiques qui lui sont administrés.

Nous avons aussi trouvé que la durée d'autonomie était corrélée avec la surface de la lésion ($r= -0,24$; $p=0,03$), l'IK lors de la consultation d'annonce ($r= 0,47$; $p=0$), la dose de corticoïdes lors de la consultation d'annonce ($r= -0,26$; $p=0,001$), et la survie ($r=0,79$; $p=0$). Ainsi, plus la durée d'autonomie était importante, plus la surface de la lésion était faible, plus l'IK lors de la consultation d'annonce était élevé, plus la dose de corticoïdes lors de la consultation d'annonce était faible et plus la survie était importante.

Quand nous avons séparé notre population en deux groupes en fonction de la durée d'autonomie moyenne (qui était de 17 semaines), on observait de nombreuses différences. Chez les patients autonomes plus longtemps, l'âge au diagnostic était plus jeune, la surface lésionnelle était moins importante, l'IK à la consultation d'annonce était plus élevé, la dose de corticoïdes lors de la consultation d'annonce était plus faible, et la survie était plus longue.

Ces différents éléments nous montrent que l'évaluation de l'autonomie chez les patients est un paramètre valable qui doit être utilisé dans les études, au même titre que les paramètres cliniques, biologiques ou d'imagerie. En effet l'évaluation de l'IK pour notre population a permis de différencier plusieurs groupes de patients dont les caractéristiques initiales et l'évolution sont différentes. On peut donc proposer d'utiliser l'IK comme biomarqueurs permettant d'évaluer le pronostic des patients atteints de glioblastomes inopérables. L'IK pourrait aussi être utilisé dans le but de mettre au point une échelle de décision de traitement basée sur les caractéristiques que nous avons décrites.

5.3 Types de traitements, autonomie et survie

Nous nous sommes demandé si les patients atteints de glioblastome inopérable étaient suffisamment « résistants » pour être traités par radiochimiothérapie selon le protocole de Stupp. Nous avons donc cherché dans la littérature si ces patients arrivaient à terminer la radiochimiothérapie lorsqu'elle leur était proposée. Dans l'étude de Stupp [9], les patients avec un glioblastome (opérable ou non opérable) ont été randomisés de façon prospective entre un traitement par radiothérapie seule ou un traitement par radiochimiothérapie concomitante avec du temozolomide. On remarque que dans le bras RCT, 14 patients sur 287 ont interrompu le traitement (5%). Le traitement a été interrompu à cause d'une progression de la maladie pour

11 patients (4%). Dans l'étude de Chauffert et al. [12], qui est une étude prospective qui ne porte que sur des patients atteints de glioblastomes inopérables, on observe que, dans le bras expérimental traité par bevacizumab et irinotécan en néoadjuvant et en concomitant de la radiothérapie, 12 patients n'ont pas terminé la radiochimiothérapie sur les 40 patients qui l'ont commencée (30%). Dans le bras contrôle, on retient que 11 patients n'ont pas terminé la radiochimiothérapie parmi les 56 qui l'ont débutée (20%). Dans notre étude, on remarque que 5 patients sur 58 ont interrompu la RCT (3,6%) dont 2 pour cause de progression (1,4%). En regardant ces données, on remarque que la plupart des patients qui ont débuté la RCT arrivent à la terminer, même dans les populations de glioblastomes inopérables. Il s'agit donc d'un argument pour privilégier l'utilisation de la radiothérapie en première ligne de traitement chez certains patients atteints de glioblastomes inopérables, qui sont sélectionnés.

On remarque dans notre étude que lorsque l'on ne peut pas traiter les patients par RCT d'emblée, on peut rarement les irradier par la suite. En effet, sur les 75 patients qui ont commencé par de la CT néoadjuvante, seuls 11 patients ont pu bénéficier de RCT par la suite (**Tableau 4**). L'étude des caractéristiques des patients en fonction du groupe de traitement montre que l'on n'arrive probablement pas à introduire de la RT car les patients traités par CT néoadjuvante sont plus fragiles : ils sont plus âgés, ont des tumeurs plus volumineuses, un IK à la consultation d'annonce qui est plus faible, une dose de corticoïde lors de la consultation d'annonce qui est plus élevée et une survie moyenne qui est plus courte (**Tableau 11**). On remarque aussi que les patients traités par CT néoadjuvante présentent plus de tumeurs multicentriques (32% contre 19,4% pour les patients traités par RCT, **Tableau 13**). Ces données sont à confirmer par d'autres études. En effet, dans l'article publié par Balana et al. en 2018 [58], la survie était comparable entre les patients traités par RCT d'emblée et les patients traités par CT néoadjuvante puis RCT, mais il s'agit d'une étude rétrospective sur 119 patients. Nous avons remarqué qu'il y avait un nombre plus élevé de patients avec une durée d'IK \geq 70 prolongée dans le groupe RCT : il en résulte une durée moyenne avec un IK \geq 70 de 35 semaines pour le groupe RCT alors que cette durée est de 9 semaines pour le groupe CT néoadjuvante. Les patients traités par CT néoadjuvante sont donc moins autonomes et ils sont autonomes moins longtemps.

Dans le groupe de traitement par RCT, la durée d'autonomie est influencée par l'IK lors de la consultation d'annonce ($p=0,014$) : plus l'IK de départ est élevé, plus le patient reste autonome longtemps. Nous avons également trouvé que la durée d'autonomie est influencée par la latéralisation de la tumeur ($p=0,012$) : en effet dans le groupe RCT, le fait d'avoir une tumeur unilatérale à la place d'une tumeur bilatérale fait gagner 70 semaines d'autonomie. Ce résultat est un argument fort pour continuer à traiter par radiothérapie les patients qui présentent une tumeur unilatérale (droite ou gauche).

Dans le groupe CT néoadjuvante, on remarque que la durée d'autonomie est influencée par l'IK à la consultation d'annonce ($p=0,001$) et par la topographie de la tumeur ($p=0,015$) : dans le groupe CT néoadjuvante, les patients qui présentaient une tumeur corticale pure étaient plus autonomes par rapport aux patients avec une tumeur corticale +/- associée à une tumeur de la ligne médiane avec franchissement de la ligne médiane.

6 Conclusion

Nous avons étudié les caractéristiques cliniques, radiologiques, thérapeutiques, initialement et au cours du suivi d'une population de 139 patients atteints de glioblastome inopérable. Notre objectif principal était d'étudier la durée de l'état fonctionnel autonome dans cette population dont le pronostic est sombre (médiane de survie de 7,5 mois). Nous avons testé un nouvel indice qui reflète l'autonomie des patients, soit la durée d'autonomie (durée avec un $IK \geq 70$). On note que, pour 50% des patients, la durée d'autonomie était inférieure à 2 semaines avec une durée moyenne de 17 semaines dans cette population. Nous avons analysé quels étaient les paramètres associés à une préservation de l'autonomie. L'âge, la surface de la lésion et la survie étaient corrélés à la préservation de l'autonomie.

Dans cette population de patients avec glioblastome inopérable, où le standard de traitement n'est pas clairement établi, deux stratégies thérapeutiques distinctes RCT et CT néoadjuvante, ont été appliquées, respectivement pour 47 patients et 75 patients. Nous avons observé que ces deux populations présentaient des caractéristiques pronostiques très différentes (âge, IK, surface tumorale, dose de corticoïdes). Cependant, la plupart des patients qui ont débuté la RCT arrivent à la terminer, suggérant que les patients ont été sélectionnés de façon adéquate pour ce traitement. En revanche, lorsque la RCT n'est pas débutée d'emblée, sa réalisation est rarement appliquée, ce qui incite à développer de nouveaux schémas pour ces situations difficiles.

La durée moyenne d'autonomie est de 35 semaines dans le groupe RCT versus 9 semaines dans le groupe CT néoadjuvante. Dans le groupe traité par RCT, la durée d'autonomie est influencée par l'IK et par la latéralisation (unilatéral versus bilatéral) de la tumeur. Dans le groupe traité par CT néoadjuvante, la durée d'autonomie semble influencée par l'IK et par la topographie (envahissement de la ligne médiane) de la tumeur.

L'autonomie devrait être considérée comme un critère de jugement dans les essais thérapeutiques en neuro-oncologie. Cette étude pourrait par ailleurs aider à dégager des paramètres décisionnels pour la prise en charge thérapeutique des patients avec glioblastome inopérable.

7 Références

[1] H. Ohgaki, « Epidemiology of brain tumors », *Methods Mol. Biol.*, vol. 472, p. 323-342, 2009, doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_14.

[2] Q. T. Ostrom *et al.*, « CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016 », *Neuro-oncology*, vol. 21, n° Suppl 5, p. v1-v100, 01 2019, doi: 10.1093/neuonc/noz150.

[3] For POLA Network *et al.*, « Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort », *Acta Neuropathol*, vol. 132, n° 4, p. 625-634, oct. 2016, doi: 10.1007/s00401-016-1611-8.

- [4] I. Bosma *et al.*, « The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients », *Neuro-oncology*, vol. 9, n° 1, p. 53-62, janv. 2007, doi: 10.1215/15228517-2006-012.
- [5] C. A. Meyers et K. R. Hess, « Multifaceted end points in brain tumor clinical trials: cognitive deterioration precedes MRI progression », *Neuro-oncology*, vol. 5, n° 2, p. 89-95, 2003, doi: 10.1093/neuonc/5.2.89.
- [6] A. R. Giovagnoli, A. Silvani, E. Colombo, et A. Boiardi, « Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 76, n° 4, p. 562-568, avr. 2005, doi: 10.1136/jnnp.2004.036186.
- [7] R. Henriksson, T. Asklund, et H. S. Poulsen, « Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review », *J. Neurooncol.*, vol. 104, n° 3, p. 639-646, sept. 2011, doi: 10.1007/s11060-011-0565-x.
- [8] M. Klein *et al.*, « Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients », *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, n° 20, p. 4037-4047, oct. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.20.4037.
- [9] R. Stupp *et al.*, « Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 10, p. 987-996, mars 2005, doi: 10.1056/NEJMoa043330.
- [10] O. L. Chinot *et al.*, « Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 8, p. 709-722, févr. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
- [11] M. R. Gilbert *et al.*, « A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 8, p. 699-708, févr. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1308573.
- [12] B. Chauffert *et al.*, « Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: final results of the TEMAVIR study from ANOCEF† », *Ann. Oncol.*, vol. 25, n° 7, p. 1442-1447, juill. 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu148.
- [13] P. Marino, M. Bannier, J.-F. Moulin, et G. Gravis, « [The role and use of Patient Reported Outcomes in the management of cancer patients] », *Bull Cancer*, vol. 105, n° 6, p. 603-609, juin 2018, doi: 10.1016/j.bulcan.2018.02.008.
- [14] « Weldring et Smith - 2013 - Article Commentary Patient-Reported Outcomes (PRO.pdf) ». .
- [15] T. Gorlia *et al.*, « Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3 », *Lancet Oncol.*, vol. 9, n° 1, p. 29-38, janv. 2008, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70384-4.
- [16] A. Sacko *et al.*, « Evolution of the Karnofsky Performance Status throughout life in glioblastoma patients », *J. Neurooncol.*, vol. 122, n° 3, p. 567-573, mai 2015, doi: 10.1007/s11060-015-1749-6.
- [17] N. Malakhov, A. Lee, E. Garay, D. J. Becker, et D. Schreiber, « Patterns of care and outcomes for glioblastoma in patients with poor performance status », *J Clin Neurosci*, vol. 52, p. 66-70, juin 2018, doi: 10.1016/j.jocn.2018.03.006.
- [18] J. G. Perez-Larraya *et al.*, « Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria », *Neuro-Oncology*, vol. 14, n° 5, p. 667-673, mai 2012, doi: 10.1093/neuonc/nos070.
- [19] J. Bruna, J. Miró, et R. Velasco, « Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment », *Expert Rev Clin Pharmacol*, vol. 6, n° 3, p. 333-344, mai 2013, doi: 10.1586/ecp.13.12.

- [20] D. R. Johnson, A. M. Sawyer, C. A. Meyers, B. P. O'Neill, et J. S. Wefel, « Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma », *Neuro-oncology*, vol. 14, n° 6, p. 808-816, juin 2012, doi: 10.1093/neuonc/nos082.
- [21] E. Butterbrod, N. Synhaeve, G.-J. Rutten, I. Schwabe, K. Gehring, et M. Sitskoorn, « Cognitive impairment three months after surgery is an independent predictor of survival time in glioblastoma patients », *J. Neurooncol.*, vol. 149, n° 1, p. 103-111, août 2020, doi: 10.1007/s11060-020-03577-7.
- [22] S. Bondari *et al.*, « Study on cognitive decline in patients diagnosed with brain tumors », *Rom J Morphol Embryol*, vol. 58, n° 4, p. 1185-1192, 2017.
- [23] A. Tanzilli *et al.*, « Neurocognitive evaluation in older adult patients affected by glioma », *J Geriatr Oncol*, vol. 11, n° 4, p. 701-708, mai 2020, doi: 10.1016/j.jgo.2019.06.015.
- [24] M. Park *et al.*, « Elderly patients with newly diagnosed glioblastoma: can preoperative imaging descriptors improve the predictive power of a survival model? », *J Neurooncol*, vol. 134, n° 2, p. 423-431, sept. 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2544-3.
- [25] K. Aldape, G. Zadeh, S. Mansouri, G. Reifenberger, et A. von Deimling, « Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers », *Acta Neuropathol.*, vol. 129, n° 6, p. 829-848, juin 2015, doi: 10.1007/s00401-015-1432-1.
- [26] I. Khan, M. Waqas, et M. S. Shamim, « Prognostic significance of IDH 1 mutation in patients with glioblastoma multiforme », *J Pak Med Assoc*, vol. 67, n° 5, p. 816-817, mai 2017.
- [27] A. Korshunov *et al.*, « Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas », *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 45, n° 2, p. 108-118, 2019, doi: 10.1111/nan.12523.
- [28] O. L. Chinot *et al.*, « Correlation Between O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase and Survival in Inoperable Newly Diagnosed Glioblastoma Patients Treated With Neoadjuvant Temozolomide », *JCO*, vol. 25, n° 12, p. 1470-1475, avr. 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.07.4807.
- [29] D. Krex *et al.*, « Long-term survival with glioblastoma multiforme », *Brain*, vol. 130, n° Pt 10, p. 2596-2606, oct. 2007, doi: 10.1093/brain/awm204.
- [30] N. Thon *et al.*, « Outcome in unresectable glioblastoma: MGMT promoter methylation makes the difference », *J. Neurol.*, vol. 264, n° 2, p. 350-358, févr. 2017, doi: 10.1007/s00415-016-8355-1.
- [31] G. Shenouda *et al.*, « A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Temozolomide Followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients With Glioblastoma », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 97, n° 3, p. 487-494, 01 2017, doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.006.
- [32] M. Barrié *et al.*, « Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme », *Annals of Oncology*, vol. 16, n° 7, p. 1177-1184, juill. 2005, doi: 10.1093/annonc/mdi225.
- [33] C. Balana *et al.*, « Bevacizumab and temozolomide versus temozolomide alone as neoadjuvant treatment in unresected glioblastoma: the GENOM 009 randomized phase II trial », *J. Neurooncol.*, vol. 127, n° 3, p. 569-579, mai 2016, doi: 10.1007/s11060-016-2065-5.
- [34] K. F. Hofland *et al.*, « Neoadjuvant bevacizumab and irinotecan versus bevacizumab and temozolomide followed by concomitant chemoradiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme: A randomized phase II study », *Acta Oncol*, vol. 53, n° 7, p. 939-944, juill. 2014, doi: 10.3109/0284186X.2013.879607.
- [35] K. A. Lyon et J. H. Huang, « Bevacizumab as an adjuvant therapy for glioblastoma in elderly

- patients: the facts », *Transl Cancer Res*, vol. 7, n° Suppl 7, p. S802-S805, août 2018, doi: 10.21037/tcr.2018.08.19.
- [36] M. Weller et E. Le Rhun, « How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? », *Cancer Treat. Rev.*, vol. 87, p. 102029, juill. 2020, doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102029.
- [37] D. A. Reardon *et al.*, « Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naïve, recurrent glioblastoma », *J. Neurooncol.*, vol. 107, n° 1, p. 155-164, mars 2012, doi: 10.1007/s11060-011-0722-2.
- [38] L. Erdem-Eraslan *et al.*, « Identification of Patients with Recurrent Glioblastoma Who May Benefit from Combined Bevacizumab and CCNU Therapy: A Report from the BELOB Trial », *Cancer Res.*, vol. 76, n° 3, p. 525-534, févr. 2016, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0776.
- [39] K. M. Field *et al.*, « Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma », *Neuro-oncology*, vol. 17, n° 11, p. 1504-1513, nov. 2015, doi: 10.1093/neuonc/nov104.
- [40] « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) », p. 147, 2017.
- [41] P. Y. Wen *et al.*, « Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group », *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 11, p. 1963-1972, avr. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
- [42] R. Y. Huang *et al.*, « The Impact of T2/FLAIR Evaluation per RANO Criteria on Response Assessment of Recurrent Glioblastoma Patients Treated with Bevacizumab », *Clin. Cancer Res.*, vol. 22, n° 3, p. 575-581, févr. 2016, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3040.
- [43] F. Tensaouti *et al.*, « Response Assessment in Neuro-Oncology criteria, contrast enhancement and perfusion MRI for assessing progression in glioblastoma », *Neuroradiology*, vol. 59, n° 10, p. 1013-1020, oct. 2017, doi: 10.1007/s00234-017-1899-7.
- [44] S. C. Eisele, P. Y. Wen, et E. Q. Lee, « Assessment of Brain Tumor Response: RANO and Its Offspring », *Curr Treat Options Oncol*, vol. 17, n° 7, p. 35, 2016, doi: 10.1007/s11864-016-0413-5.
- [45] M. Syed *et al.*, « Survival and recurrence patterns of multifocal glioblastoma after radiation therapy », *Cancer Manag Res*, vol. 10, p. 4229-4235, 2018, doi: 10.2147/CMAR.S165956.
- [46] « Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics », p. 19, 2018.
- [47] C. M. Booth, P. Ohorodnyk, et E. A. Eisenhauer, « Call for clarity in the reporting of benefit associated with anticancer therapies », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 33, p. e213-214, nov. 2009, doi: 10.1200/JCO.2009.24.8542.
- [48] A. G. Pallis *et al.*, « EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient », *Eur. J. Cancer*, vol. 46, n° 9, p. 1502-1513, juin 2010, doi: 10.1016/j.ejca.2010.02.022.
- [49] F. Fiteni *et al.*, « Health-related quality-of-life as co-primary endpoint in randomized clinical trials in oncology », *Expert Rev Anticancer Ther*, vol. 15, n° 8, p. 885-891, 2015, doi: 10.1586/14737140.2015.1047768.
- [50] A.-W. Awad *et al.*, « Impact of removed tumor volume and location on patient outcome in glioblastoma », *J Neurooncol*, vol. 135, n° 1, p. 161-171, oct. 2017, doi: 10.1007/s11060-017-2562-1.
- [51] P. Ferroli *et al.*, « Operability of glioblastomas: “sins of action” versus “sins of non-action” », *Neurol Sci*, vol. 34, n° 12, p. 2107-2116, déc. 2013, doi: 10.1007/s10072-013-1345-5.
- [52] C. B. Scott *et al.*, « Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-

06 », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 40, n° 1, p. 51-55, janv. 1998, doi: 10.1016/s0360-3016(97)00485-9.

[53] B. Jeremic, B. Milicic, D. Grujicic, A. Dagovic, et J. Aleksandrovic, « Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach », *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, vol. 129, n° 8, p. 477-484, août 2003, doi: 10.1007/s00432-003-0471-5.

[54] K. R. Lamborn, S. M. Chang, et M. D. Prados, « Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis », *Neuro-oncology*, vol. 6, n° 3, p. 227-235, juill. 2004, doi: 10.1215/S1152851703000620.

[55] J. Li *et al.*, « Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 81, n° 3, p. 623-630, nov. 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.012.

[56] R. Stupp *et al.*, « Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial », *Lancet Oncol.*, vol. 10, n° 5, p. 459-466, mai 2009, doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.

[57] F. Bonnetain, F. Fiteni, F. Efficace, et A. Anota, « Statistical Challenges in the Analysis of Health-Related Quality of Life in Cancer Clinical Trials », *J. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 16, p. 1953-1956, 01 2016, doi: 10.1200/JCO.2014.56.7974.

[58] C. Balaña *et al.*, « Delay in starting radiotherapy due to neoadjuvant therapy does not worsen survival in unresected glioblastoma patients », *Clin Transl Oncol*, vol. 20, n° 12, p. 1529-1537, déc. 2018, doi: 10.1007/s12094-018-1883-7.

“ 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. ”

