



HAL
open science

Ré-irradiation des tumeurs gliales cérébrales : efficacité et faisabilité

Laure Grelier-Martin

► **To cite this version:**

Laure Grelier-Martin. Ré-irradiation des tumeurs gliales cérébrales : efficacité et faisabilité. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043494

HAL Id: dumas-03043494

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043494>

Submitted on 7 Dec 2020

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

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



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

Ré-irradiation des tumeurs gliales cérébrales : Efficacité et faisabilité.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 21 Octobre 2020

Par Madame Laure GRELIER-MARTIN

Née le 11 novembre 1990 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier	Président
Madame le Professeur PADOVANI Laetitia	Directeur
Monsieur le Professeur CHINOT Olivier	Assesseur
Monsieur le Docteur MURACCIOLE Xavier	Assesseur
Monsieur le Docteur APPAY Romain	Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

Ré-irradiation des tumeurs gliales cérébrales : Efficacité et faisabilité.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 21 Octobre 2020

Par Madame Laure GRELIER-MARTIN

Née le 11 novembre 1990 à Aix-en-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ONCOLOGIE Option ONCOLOGIE RADIOTHERAPIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur COWEN Didier	Président
Madame le Professeur PADOVANI Laetitia	Directeur
Monsieur le Professeur CHINOT Olivier	Assesseur
Monsieur le Docteur MURACCIOLE Xavier	Assesseur
Monsieur le Docteur APPAY Romain	Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	1 - Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	2 - Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	3 - Pr. Philippe BERBIS
	4 - Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

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

1er cycle : **Madame Estelle**
2ème cycle : **BOISSIER 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	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM 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
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
VIALETES 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	RUF0 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

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	VIALETTE 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>GUY'S 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	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikhaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

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

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
 FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

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

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
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

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)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**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)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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 Téodora 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)

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)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS 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)

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)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

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

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

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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)

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

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

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)

DUSI

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

GENETIQUE 4704

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

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

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

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

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)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

NEPHROLOGIE 5203

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)
 NUSSELI 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 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

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)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (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)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A mon jury :

Cher Pr Cowen, je tenais à vous remercier pour la confiance que vous m'accordez. Merci pour votre enseignement. Je suis très honorée de pouvoir être chef de clinique dans votre service et j'ai hâte de débiter mes fonctions à vos côtés.

Cher Pr Chinot, c'est un véritable honneur pour moi que vous fassiez partie de mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Cher Pr Padovani ou plutôt ma Laeti, merci pour tout !! Merci pour les dimanches soir à bosser ensemble avec les rouleaux frais de chez Jacques. Merci pour ton investissement dans cette thèse et l'aide précieuse que tu m'as apportée. Merci pour l'importance que tu accordes à l'enseignement des internes. Tu es un médecin en or qui se bat chaque jour pour ses patients et tu es un exemple à suivre pour moi.

Cher Dr Muracciole, Xavier, je suis très heureuse que tu fasses partie de mon jury car tu es une des personnes qui a marqué mon internat par ta pédagogie, ta gentillesse, ta passion pour ton travail et ta disponibilité quotidienne. Je suis ravie de pouvoir continuer à travailler à tes côtés car je sais que je vais encore beaucoup apprendre avec toi. Merci du fond du cœur !

Cher Dr Appay, Romain, je tenais tout particulièrement à te remercier de l'aide que tu m'as apportée pour l'intégration des diagnostics et de ta disponibilité à chaque fois que j'avais besoin de tes conseils en anatomo-pathologie. Merci infiniment d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A toutes les équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée pendant l'ensemble de mes stages : l'oncologie médicale 2, l'hématologie 2, le service de radiothérapie de l'Institut Sainte Catherine, le service d'oncologie médicale du Pr Duffaud, le service de Radiothérapie de la Croix Rouge, le service de médecine nucléaire du Pr Guedj, le service de radiothérapie de l'IPC et bien sur le service du Pr Cowen !

A mon super statisticien Mohamed Boucekine qui m'a beaucoup aidée dans cette thèse !

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
1. Epidémiologie / Facteurs de risque	2
2. Signes cliniques révélateurs / Diagnostic	2
3. Origine histologique / Anomalies moléculaires / Classification OMS	3
4. Prise en charge thérapeutique	7
a) Gliomes de grade II	7
b) Gliomes anaplasiques de grade III	8
c) Glioblastomes	9
5. Traitement des récives : place de la ré-irradiation ?	10
MATERIEL ET METHODES	13
1. Patients	13
2. Traitement au diagnostic initial	14
3. Traitement des récives	14
4. Suivi et évaluation	16
5. Facteurs pronostics évalués	16
6. Critères de jugement principal et secondaires	16
7. Méthode statistique	17
RESULTATS	18
1. Patients	18
2. Analyse des survies globales et survies sans progression	20
3. Analyse univariée et multivariée	23
4. Toxicités	25
DISCUSSION	27
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAPHIE	35
ANNEXES	40
ABREVIATIONS	43

INTRODUCTION

1. Epidémiologie / Facteurs de risque :

Les tumeurs cérébrales primitives malignes sont dominées par les gliomes (80%) au sein desquels le sous type le plus représenté est le glioblastome (GB). Les gliomes sont classés du grade I au grade IV selon l'OMS.

L'incidence des GB, estimée en France en 2018, est de 3 481 nouveaux cas avec un âge médian d'environ 65 ans chez l'homme et de 67 ans chez la femme. Les glioblastomes prédominent chez l'homme avec un sexe ratio de 1,6/1.

Il n'y a pas de facteur de risque clairement établi dans la survenue des tumeurs gliales. Le seul facteur de risque extrinsèque identifié est l'exposition à des hautes doses cérébrales de rayonnement ionisant. L'imputation de l'exposition prolongée aux pesticides et aux champs électromagnétiques reste encore controversée. (1)

Concernant les facteurs de risques intrinsèques, certains syndromes génétiques héréditaires confèrent un risque accru de survenue des tumeurs gliales, comme, de façon non exclusive, la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Lynch ou de Li Fraumeni. De plus, il existe de rares formes familiales sans syndrome génétique identifié (environ 5% des cas).

A l'inverse un terrain atopique ou une maladie auto-immune seraient des facteurs protecteurs (1).

2. Signes cliniques révélateurs / Diagnostic :

Les symptômes dépendent évidemment de la localisation et de la taille tumorale : déficit focal, crise d'épilepsie ou encore confusion ou désorientation spatio-temporelle.

Un syndrome d'hypertension intracrânienne ou des céphalées d'apparition récente peuvent aussi être un mode d'entrée dans la maladie.

Le diagnostic repose sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), examen de référence, et la documentation histologique (lors de la chirurgie d'exérèse ou à défaut par biopsie stéréotaxique).

Les séquences IRM indispensables sont le T1 avant puis après injection de gadolinium, le T2* et le T2 FLAIR. Des séquences multimodales de perfusion et diffusion peuvent permettre d'étayer le diagnostic. Les 3 plans de l'espace doivent être explorés avec des coupes fines de maximum 5 mm.

3. Origine histologique / Anomalies moléculaires / Classification OMS :

Le système nerveux central est constitué de deux types cellulaires : les neurones et les cellules gliales (Figure 1). Ces dernières assurent une fonction de support et sont constituées de 4 sous types cellulaires :

- Les astrocytes (fonction mécanique et nutritive)
- Les oligodendrocytes (fonction de myélinisation des axones)
- La microglie (macrophages du cerveau)
- Les cellules épendymaires (interface entre le système nerveux et le liquide cérébro-spinal)

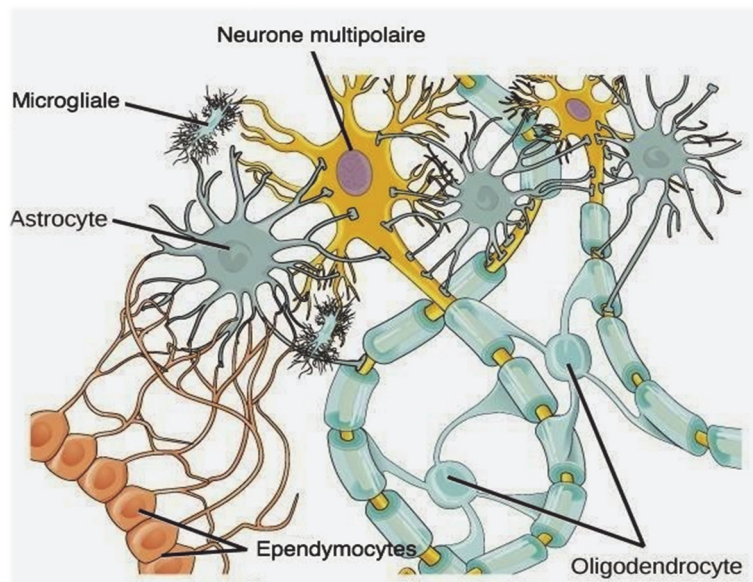


Figure 1 : Organisation des cellules gliales autour des neurones

Les gliomes se développent à partir des astrocytes et/ou des oligodendrocytes. Leur mode d'extension en fait des tumeurs à évolutivité principalement loco-régionale, intracérébrale. De ce fait la survenue de métastases à distance est extrêmement rare.

Le GB se caractérise histologiquement par des cellules indifférenciées, avec d'importantes atypies nucléaires, un nombre élevé de mitoses, une prolifération endothélio-capillaire et/ou des zones nécrotiques (2).

La nouvelle classification OMS 2016 intègre, en plus des critères histologiques et morphologiques, les caractéristiques moléculaires des tumeurs gliales. Pour rappel, la classification OMS 2007 (3) figure dans les annexes (annexe 1).

Pour comprendre la classification OMS 2016, il est important de rappeler les principales anomalies moléculaires des tumeurs gliales : (2,4,5)

- Mutations des gènes IDH1 et IDH2
- Codélétion 1p19q
- Perte d'expression d'ATRX
- Mutations des gènes des histones H3
- Méthylation du promoteur de la O6-méthylguanine transférase (MGMT)

Mutations des gènes IDH1 et IDH2 :

IDH1 et IDH2 sont des gènes codant pour deux isoformes de l'enzyme isocitrate déshydrogénase (IDH), permettant la décarboxylation de l'isocitrate en α -kétooglutarate. En cas de mutation il se produit une accumulation du 2-hydroxyglutarate à l'origine d'une hyperméthylation de l'ADN appelée « phénotype méthylateur des îlots CpG » (C-GIMP) qui inhiberait la différenciation cellulaire.

La mutation la plus fréquente peut se mettre en évidence par immunohistochimie (IHC) en détectant la protéine mutante IDH1-R132H. En cas de négativité, des mutations minoritaires peuvent être recherchées par séquençage ADN.

Les mutations IDH sont très fréquentes dans les gliomes infiltrants de grade II (87 %) ou III (83 %), et les glioblastomes secondaires (85 %), qui en dérivent.

Codélétion 1p19q :

Il s'agit d'une perte complète des bras des chromosomes 1p et 19q consécutive à une translocation (1 ; 19) (q10 ; p10). Cette codélétion peut se mettre en évidence par méthode FISH (hybridation in situ fluorescente). Elle est l'apanage des oligodendrogliomes.

Perte d'expression d'ATRX :

A l'état normal, la protéine ATRX est exprimée de manière ubiquitaire. Sa perte d'expression caractérise le phénotype astrocytaire et peut être mise en évidence par technique d'IHC qui révèle une absence de marquage des cellules tumorales.

Mutations des gènes codant pour les histones H3 :

Elles sont observées dans les gliomes diffus de la ligne médiane (thalamus, tronc cérébral et moelle) de l'enfant et plus rarement de l'adulte. La protéine mutée H3K27M peut être mise en évidence par IHC.

Méthylation du promoteur de la MGMT :

La MGMT est une enzyme de réparation de l'ADN, notamment des dommages induits par les agents alkylants tels que le témozolomide (TMZ). La méthylation du promoteur de cette enzyme entraîne son inactivation et par voie de conséquence une meilleure efficacité de la chimiothérapie par une absence de réparation. Elle représente ainsi un bon marqueur prédictif de la réponse aux agents alkylants et peut ainsi influencer la stratégie thérapeutique notamment chez le sujet âgé ou lors de la récurrence. Cependant, elle ne participe pas à l'intégration du diagnostic selon la classification OMS 2016.

D'autres altérations génétiques sont fréquemment observées dans les GB IDH non mutés appelés aussi GB IDH wild type (WT) :

-Gain du 7p et une perte du 10q

-Amplification de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

La classification OMS 2016 (6) présentée dans la figure 2 intègre ainsi la présence ou non de la mutation IDH1/2 et de la codélétion 1p19q. En l'absence de ces anomalies moléculaires identifiées ou si la recherche moléculaire n'a pas pu être faite (matériel insuffisant ou technique non disponible), les tumeurs sont alors classées NOS (Not otherwise specified). Un algorithme simplifié de la décision diagnostique, tiré de l'article de Louis et al (6), en fonction des caractéristiques morphologiques et moléculaires de la tumeur, est présenté en annexe 2.

GRADE	TYPE HISTOLOGIQUE
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome subependymaire à cellules géantes
II	Astrocytome diffus IDH muté Astrocytome diffus IDH WT Astrocytome diffus NOS Xanthoastrocytome pléiomorphe Oligodendrogliome IDH muté et 1p19q codéléte Oligodendrogliome NOS Oligoastrocytome NOS
III	Astrocytome anaplasique IDH muté Astrocytome anaplasique IDH WT Astrocytome anaplasique NOS Xanthoastrocytome pléiomorphe anaplasique Oligodendrogliome anaplasique IDH muté et 1p19q codéléte Oligodendrogliome anaplasique NOS Oligoastrocytome anaplasique NOS
IV	Glioblastome IDH muté Glioblastome IDH WT GB à cellules géantes Gliosarcome GB épithélioïde Glioblastome NOS Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M

Figure 2 : Classification OMS 2016 des tumeurs gliales cérébrales

Plusieurs précisions sont importantes à donner concernant cette nouvelle classification (6):

- Les GB sont divisés en :
 - GB IDH WT (90% des cas) qui correspondent en général à des GB de novo, primaires, et touchent la plupart du temps les patients de plus de 55 ans.
 - GB IDH mutés (10% des cas) qui correspondent plutôt à des GB secondaires, issus de la transformation de gliomes de grade inférieur et touchent alors des patients plus jeunes, d'environ 45 ans (5).

La négativité de l'anticorps anti-IDH1 R132H en immunohistochimie est le plus souvent suffisante pour classer la tumeur en GB IDH WT. La recherche des mutations IDH minoritaires, par une autre technique, est néanmoins réalisée quelques fois pour les patients âgés de moins de 55 ans.
- Le diagnostic d'oligoastrocytome doit être rendu avec précautions et retenu seulement si les tests moléculaires n'ont pu être faits ou étaient non concluants.
- Par ailleurs la cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) apporte de manière régulière des mises à jours de la classification OMS 2016 pour éclaircir certains points discutables (7) :

- Ils soulignent par exemple l'intérêt de distinguer les tumeurs NOS (Not otherwise specified) dont le manque de moyen ou de matériel n'a pas permis de réaliser l'analyse moléculaire complète, des tumeurs NEC (Not elsewhere classified) pour lesquelles toutes les analyses moléculaires ont été réalisées mais n'ont pas permis de classer la tumeur dans une des catégories OMS 2016.
- La recherche de la codélétion peut être dispensée dans le cas où la tumeur est astrocytaire, IDH mutée, p53 mutée et avec perte de l'expression d'ATRX.
- Le terme de gliome diffus de la ligne médiane doit être réservé aux tumeurs du tronc cérébral, du thalamus ou du cordon médullaire ayant une mutation H3K27M.
- Il est à noter que certains astrocytomes diffus ou anaplasiques IDH WT peuvent s'apparenter aux grades IV s'ils présentent certains critères comme : l'amplification d'EGFR, le gain du bras p du chromosome 7 ou la perte du bras q du chromosome 10 ou enfin la mutation du promoteur TERT. On peut alors employer le terme de gliome astrocytaire IDH WT avec des caractéristiques moléculaires de GB grade IV.

Cette précision est importante pour permettre au clinicien d'envisager les meilleures options thérapeutiques.

Ainsi le but de cette nouvelle classification OMS 2016 est d'obtenir des groupes moléculaires homogènes avec des caractéristiques pronostiques plus claires pour définir au mieux les thérapeutiques envisagées.

4. Prise en charge thérapeutique :

Chaque dossier doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie.

Tout gliome cérébral doit bénéficier d'une résection chirurgicale optimale dès que cela est possible et l'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être encouragée.

Nous n'aborderons pas la prise en charge des gliomes de grade I.

a) Gliomes de grade II :

Les gliomes de grade II présentent des propriétés infiltrantes qui font de ces lésions, des tumeurs rarement curables, du fait de leur évolution lente mais quasi inévitable vers le gliome de haut grade.

Le traitement des formes de grade II reste assez controversé du fait d'une hétérogénéité pronostique au sein de ce groupe.

On peut ainsi définir un groupe de grade II dit de « bas risque » qui doit regrouper tous les critères suivants : âge < 40 ans, taille initiale < 4 cm, résection macroscopique complète, résidu tumoral sur l'IRM post opératoire < 1 cm, histologie de type oligodendrogliome et pour lequel une simple surveillance peut suffire du fait de survie sans progression (SSP) rapportée à 5 ans de 70%, permettant ainsi de retarder la radiothérapie (RT) et donc les séquelles neurocognitives (8). Pour les autres grades II ne remplissant pas tous ces critères, un traitement adjuvant doit être envisagé. En général ce dernier consiste en une RT adjuvante délivrant 50.4 à 54 Gray (Gy) en fractions de 1.8 Gy. Les essais d'escalade de dose, notamment celui de l'EORTC 22844 (9), n'ont pas montré d'avantage en survie globale (SG) et en SSP de monter la dose à 59.4 Gy. Cependant l'essai de phase III de Buckner et al (RTOG 9802) (10) a récemment apporté de nouvelles connaissances concernant le traitement adjuvant en comparant la RT seule (54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy) à la RT suivie de l'administration de chimiothérapie (CT) de type PCV (procarbazine, lomustine ou ccnu, vincristine) dans un groupe de patients atteints de gliomes de grade II, dits à « haut risque » : âge > 40 ans ou résection incomplète quel que soit l'âge. Les résultats ont montré un bénéfice de l'ajout du PCV en SSP (10.4 vs 4 ans HR =0.5, p<0.001) et en SG (13.3 vs 7.8 ans HR=0.59, p=0.003) avec un suivi médian de 12 ans mais au prix d'une majoration de la toxicité aiguë. Cependant, l'analyse en sous-groupe n'a pas montré de bénéfice significatif pour les astrocytomes de grade 2. Enfin, des études sont en cours pour évaluer si le TMZ pourrait remplacer le PCV dans cette indication, permettant ainsi une meilleure tolérance.

b) Gliomes anaplasiques de grade III

Concernant les oligodendrogliomes anaplasiques (donc 1p19q codélétés d'après la nouvelle classification), l'essai de phase III de l'EORTC 26951 (11) a montré un avantage en SG de la RT (59.4 Gy en 33 fractions de 1.8 Gy) suivie, au mieux, de 6 cycles de PCV versus RT seule. Ceci a été concordant avec l'essai de phase III du RTOG 9402 (12) qui lui a choisi d'administrer le PCV avant la RT (4 cycles et même dose de RT). En effet, les résultats montrent une médiane de SG dans le bras RT-PCV de 14.7 ans dans l'étude du RTOG versus 7.3 ans après RT seule (HR = 0.59 ; 95%CI, 0.37 to 0.95; p < 0.03) alors qu'elle n'est pas atteinte dans l'étude de l'EORTC. Ainsi le standard thérapeutique de la prise en charge de ces patients avec un

gliome codélecté 1p19q est la RT (59.4 Gy en 33 fractions) suivie de l'administration de PCV ou l'inverse.

Du fait des très bons résultats en survie globale de ces 2 études, l'essai POLCA qui est en cours, randomise chez des patients traités par 6 cures de PCV en adjuvant, la RT initiale versus la RT à la récurrence dans le but de préserver les fonctions neurocognitives des patients d'âge relativement jeune.

L'essai randomisé en cours CODEL va comparer RT+PCV adjuvant versus RT+TMZ concomitant et adjuvant chez les oligodendrogliomes de grade II et III dans le but de substituer le PCV par le TMZ, ce dernier semblant beaucoup mieux toléré.

Concernant les astrocytomes anaplasiques (non codélectés), leur prise en charge est plus controversée. Les astrocytomes anaplasiques IDH mutés non codélectés ont été étudiés dans l'essai du RTOG 9402 (13) de manière rétrospective et on note un bénéfice en survie globale de la RT-PCV avec une survie globale médiane de 9.4 ans dans le groupe RT-PCV versus 5.7 ans dans le groupe RT seule (HR, 0.59; 95% CI, 0.40 to 0.86; P <0.006). Cette différence n'a pas été retrouvée dans le groupe IDH non muté (1.3 ans versus 1.8 ans ; HR, 1.14; 95% CI, 0.63 to 2.04; p < 0.67). Les résultats de l'EORTC 26951 confirment aussi ces résultats dans le sous-groupe de patients IDH mutés. (11)

L'analyse intermédiaire de l'essai CATNON de phase III (14), portant sur les gliomes anaplasiques non codélectés, a permis de montrer le bénéfice en SG de l'ajout de 12 cycles de TMZ en adjuvant après la radiothérapie délivrant 59.4 GY en 33 fractions de 1.8 Gy. Les résultats concernant l'intérêt du Temodal en concomitant sont encore en cours. La prise en charge des astrocytomes anaplasiques IDH non mutés et non codélectés ayant des caractéristiques moléculaires de grade IV doit se rapprocher de celle des glioblastomes.

c) Glioblastomes

Le traitement standard de ces formes suit le protocole STUPP qui consiste en une RT délivrant 60 Gy en 30 fractions associées à du TMZ 75mg/m² tous les jours de la RT puis administration de TMZ en entretien à la dose de 200 mg/m², 5 jours /mois. En effet l'essai de phase III de Stupp et al (15) a randomisé la RT seule versus RT + TMZ en concomitant et adjuvant et a montré, avec un suivi médian de 5 ans, un avantage significatif en SG avec des médianes de SG respectives de 12,1 mois versus 14,6 mois (HR =0.63 IC 95% [0.52 - 0.75]; p <0.001) pour les patients de moins de 70 ans.

Malheureusement l'ajout du Bevacizumab (BEV) ou AVASTIN® à ce traitement standard a été évalué dans l'essai de phase III AVAGLIO mais n'a pas permis de mettre en évidence d'avantage significatif en SG. En revanche la SSP a été augmentée dans le bras Avastin (10.6 mois versus 6.2 mois ; HR = 0.64; IC 95% 0.55 to 0.74 ; p < 0.001) ce qui n'a pas été montré dans l'étude du RTOG 0825 (16,17).

Enfin, l'essai de phase III randomisé de Stupp et al (18) apporte de nouveaux éléments concernant les champs électriques alternés en randomisant l'ajout de ce traitement, 20 heures au moins sur 24, au traitement d'entretien par TMZ. Il a été mis en évidence une amélioration significative de la médiane de SSP dans le bras expérimental (7,1 vs 4 mois HR = 0.62 [98.7% CI, 0.43-0.89]; p = 0.001) et de SG (20,5 vs 15,6 mois HR = 0.64 [99.4% CI, 0.42-0.98]; p = 0.004). La tolérance semble satisfaisante avec une toxicité cutanée fréquente, de grade 2, à priori, sans impact négatif sur la qualité de vie malgré l'alopécie systématique nécessaire pour l'application du matériel. Des données supplémentaires sont cependant nécessaires pour admettre ce traitement en pratique courante.

5. Traitement des récurrences : place de la ré-irradiation ?

Malheureusement, les récurrences des gliomes cérébraux sont quasi inévitables et se produisent la plupart du temps au niveau du site initial. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de standard thérapeutique dans la prise en charge de ces récurrences du fait de données essentiellement rétrospectives ou issues principalement d'essais de phase II. (19)

Les traitements proposés peuvent alors être :

- La neurochirurgie :

Elle est à envisager si le volume tumoral est limité, unifocal et est en dehors d'une zone fonctionnelle, chez un patient en bon état général (indice de Karnofsky > 80). En effet, Park et al (20) a établi un score pronostic permettant de sélectionner au mieux les patients pouvant tirer bénéfice d'une chirurgie de rattrapage. De plus, l'extension de la résection de la récurrence apparaît être un facteur pronostic important avec une meilleure SG pour les patients qui subissent une résection complète par rapport à ceux qui subissent une résection incomplète ou subtotale (21). Enfin l'étude rétrospective de Azoulay et al (22) a montré que dans le cas des GB récidivants, la chirurgie de la récurrence tend à fournir un bénéfice en SG par rapport aux patients n'ayant pas subi de chirurgie de rattrapage.

- Les implants de Carmustine (Gliadel) : Leur efficacité en 2^{ème} ligne reste controversée du fait de résultats contradictoires entre les études et d'un faible niveau de preuve.

- Les chimiothérapies de 2^{ème} ligne et/ou les anti VEGF :

L'administration d'une CT de 2^{ème} ligne est à adapter selon les traitements précédemment administrés et les possibles toxicités cumulatives, et à privilégier en cas de tumeur très infiltrante.

- Les nitrosurées : Il s'agit d'agents alkylants qui comprennent la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU), la nimustine (ACNU), et la fotemustine. Ils ont pour principaux effets secondaires une toxicité hématologique, rénale et hépatique et spécifiquement pour la carmustine et la lomustine, une toxicité pulmonaire. Ces drogues peuvent être utilisées en monothérapie. Les données les plus nombreuses concernent la fotemustine dans le cadre d'études de phase II (23,24), montrant des médianes de survie globale allant de 6 à 11 mois selon les schémas utilisés.
- Le Temozolomide ou Témodal (TMZ), faisant aussi partie de la famille des alkylants, peut être utilisé en monothérapie soit après un traitement initial par RT/PCV soit après un traitement selon le protocole STUPP si il y a eu un intervalle libre entre la fin du traitement d'entretien et la récurrence (25,26). Les médianes de SG varient de 5 à 11 mois selon les schémas utilisés. L'étude DIRECTOR (27) a permis de montrer que le TMZ était nettement plus efficace chez les patients présentant une hyperméthylation du promoteur MGMT et est donc à privilégier en 2^{ème} ligne de traitement dans ce sous-groupe de patients.
- Le Carboplatine peut être utilisé en monothérapie avec des médianes de SSP et de SG respectives de 3,1 et 6,1 mois (28).
- Le Bevacizumab (Avastin®) anticorps monoclonal humanisé ciblant le VEGF (Vascular endothelial growth factor) circulant, seul ou en association, a aussi été testé dans le traitement de la récurrence. En effet des études de phases II rapportent des médianes de SG allant de 7 à 10,5 mois pour le bevacizumab (BEV) seul (29). L'association avastin-irinotécan rapporte des médianes de SG allant de 6,7 à 9,7 mois mais il n'est pas retrouvé d'avantage en SG en phase II randomisée (versus avastin seul). Il en est de même pour l'association avec le carboplatine. Le TMZ n'a pas été testé en phase II ou III randomisée en association avec l'avastin. La seule molécule ayant été testée en association avec le BEV, en phase III, est la lomustine (CCNU) mais aucun avantage n'a

été retrouvé en SG par rapport au CCNU seul. En SSP on note, en revanche, un bénéfice en faveur de l'association avastin-ccnu (4,17 versus 1,54 mois, HR 0,49 95% IC [0,39-0,61] p <0,001) (30).

- Des soins de support sont toujours associés aux traitements sus-cités ou à privilégier seuls selon l'état général du patient.

- La ré-irradiation :

La place de la ré-irradiation (RT2) dans ce contexte reste encore prudente et discutée du fait que les récurrences se produisent dans 90% des cas dans le champ d'irradiation initial. Cependant les résultats de plusieurs études sont très encourageants. Combs et al. (31) fait partie du premier auteur à avoir publié sur le sujet : Il a pu montrer dans une étude rétrospective de 53 patients atteints de GB récidivants, traités par ré-irradiation seule (dose médiane 36Gy), une médiane de SG et de SSP, à partir de la RT2, respectivement de 8 et 5 mois. Fogh et al. (32) a réalisé une étude rétrospective de 147 patients atteints de gliomes récidivants de grade III et IV, traités par RT2 ± CT avec une dose médiane de 35 Gy. La médiane de SG à partir de la RT2 a été de 10-11 mois. Dans ce contexte, Minniti et al. (33) a évalué en termes de survie l'association de la RT2 avec le TMZ pour des gliomes de grade III et IV récidivants. Ces patients ont reçu 30 Gy en 5 fractions de 6 Gy associés à du TMZ concomitant (75mg/m²) puis adjuvant jusqu'à progression. La médiane de SG après le RT2 était de 12,4 mois (11,4 mois pour les grades IV et 16,1 mois pour les grades III). Dans ces 3 études, il a été retrouvé essentiellement des toxicités de grade 1-2.

Ces 3 études phares soulignent la faisabilité de la RT2 dans la prise en charge des gliomes récidivants et ouvrent sur l'intérêt d'une combinaison de plusieurs traitements (chirurgie, RT, CT ?) qui permettrait d'obtenir peut-être de meilleurs résultats.

Par ailleurs, pour sélectionner au mieux les patients pouvant bénéficier de la ré-irradiation, plusieurs auteurs ont développé des scores pronostics basés sur des caractéristiques cliniques et histologiques comme l'âge, l'histologie et l'intervalle entre la 1^{ère} et la 2^{ème} irradiation (34,35). Ces scores constituent un outil d'aide à la meilleure sélection des patients. Les modalités de traitement de radiothérapie et les schémas de prescription de doses varient selon les préférences institutionnelles mais aussi selon la taille et la localisation tumorale. On retrouve dans les différentes séries publiées (36), la possibilité d'utilisation d'une RT conventionnelle normofractionnée, d'une RT hypofractionnée ou encore d'une RT stéréotaxique. Ainsi nous rapportons ici, les résultats de survie globale, de survie sans

progression et de toxicité, de notre série de patients atteints de tumeurs gliales cérébrales de grade II à IV, traités par ré-irradiation associée ou non à un traitement systémique concomitants.

MATERIEL ET METHODES

1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, de patients atteints de gliomes cérébraux récidivants, traités par ré-irradiation entre septembre 2010 et janvier 2019.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients atteints de gliomes de grade II à IV récidivants
- Preuve histologique de la tumeur initiale pour chaque patient
- Patients OMS ≤ 2
- ≥ 18 ans

Les critères d'exclusion étaient :

- Patients ne supportant pas la contention (masque) ou le maintien de la position allongée nécessaires au bon déroulement du traitement
- OMS ≥ 3
- Patients non compliant
- Récidive à moins de 6 mois de la dernière RT

Le diagnostic histologique initial était fait sur la pièce opératoire quand la chirurgie était possible ou à défaut par biopsie stéréotaxique.

Tous les patients devaient avoir une imagerie de référence (IRM) avant le traitement initial, à 48 h de la chirurgie initiale et avant le traitement de ré-irradiation.

La quasi-totalité des diagnostics datant d'avant 2016 a été intégrée selon la classification de l'OMS 2016.

Le diagnostic de la récurrence a été posé pour chacun des patients soit sur un faisceau d'arguments radiologiques incluant une IRM multimodale et/ou une tomographie par émission de positons (TEP) au FDG (fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18) ou FDOPA (fluorodopa marqué au fluor 18), soit par documentation histologique.

a. Traitement au diagnostic initial

La chirurgie a été réalisée dès que cela était faisable avec une exérèse la plus large possible. La qualité de l'exérèse a été évaluée macroscopiquement par le chirurgien et sur l'IRM post opératoire, réalisée dans les 48h suivant la chirurgie, et définie comme tel :

- Macroscopiquement complète
- Subtotale (doute sur IRM)
- Macroscopiquement incomplète ou partielle

Le traitement des gliomes de grade IV a suivi le protocole STUPP ou PERRY selon l'âge du patient avec une RT délivrant le plus souvent 60 Gy en 30 fractions ou 40.05 Gy en 15 fractions, associée à l'administration de TMZ concomitant (75 mg/m² pendant toute la durée du traitement) et en entretien (150 à 200 mg/m², une fois par jour durant 5 jours consécutifs par mois et 12 cycles maximum).

Les gliomes de grade III ont subi une RT adjuvante délivrant 60 Gy en 30 fractions avec soit du TMZ en concomitant soit du PCV encadrant la RT.

Les gliomes de grade II ont été traités par RT adjuvante ayant délivré 50,4 à 54 Gy.

Il existe de rares cas où les traitements initiaux réalisés n'étaient pas concordants avec le grade du diagnostic intégré, cela s'expliquant par le fait que l'intégration du diagnostic selon l'OMS 2016 a reclassé, à posteriori, les tumeurs en grade différent de celui pour lequel elles ont été traitées initialement.

2. Traitement des récives :

Le traitement des récives a toujours été validé en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement de RT2 n'a pas concerné systématiquement le traitement de la première récive. Le traitement des récives précédant celle réirradiée a pu être de la chimiothérapie, du BEV, ou de la chirurgie ± implants de gliadel ou chimiothérapie.

Concernant le traitement de la récive par ré-irradiation, les patients ont été traités dans le service de radiothérapie de l'hôpital Nord ou de la Timone à Marseille. Le système d'immobilisation était une contention spécialisée de type masque 3 points thermoformé. Des doses et des fractionnements différents ont été utilisés en fonction du volume tumoral et de

la proximité aux organes à risque :

- RT hypo-fractionnée en conditions stéréotaxiques (RTHS) : 24 à 30 Gy en 3 à 6 fractions.
- RT normofractionnée (RTNF) : 45 Gy à 60 Gy en 25 à 30 fractions ou 30 Gy en 15 fractions.
- RT combinant les 2 types de RT précédentes (RTHS délivrant 24 Gy en 3 fractions de 8 Gy puis RTNF de 25 ou 30 Gy en 10 fractions) ou pouvant associer 1 séance unique de RT stéréotaxique (RTS) de type gamma knife (GK) (8 à 20 Gy) à la même RTNF.

Les contours étaient réalisés après fusion du scanner de repérage avec une IRM récente datant de moins de 15 jours. Pour la RTHS, le GTV (Gross Tumor Volume) correspondait à la prise de contraste en séquence T1 gadolinium. Le CTV (Clinical Target Volume) était alors égal au GTV. Dans les cas où la ré-irradiation associait un traitement séquentiel par RTHS puis RTNF, deux CTV étaient respectivement dessinés :

- l'un correspondant à la prise de contraste en T1 comme décrit précédemment
- l'autre, correspondant au signal FLAIR

Le PTV (Planning Target Volume) consistait en l'ajout d'une marge de 0,3 cm.

La planification dosimétrique était réalisée sur le logiciel VOLO d'Accuray lorsque les patients étaient traités sous l'appareil de Tomothérapie, ou Pinnacle lorsqu'un accélérateur standard était utilisé.

Certains patients ont pu bénéficier d'une exérèse chirurgicale juste avant la ré-irradiation si la localisation tumorale et leur état général le permettaient.

Les traitements concomitants administrés à la RT2 ont consisté en :

- Aucun traitement concomitant administré
- TMZ (75 mg/m² tous les jours de la RT)
- BEV seul ou associé à de la CT.

Les traitements adjuvants à la RT2 pouvaient être du même type.

Les traitements des récurrences ayant suivi celle réirradiée pouvaient être des soins de support seuls, des traitements systémiques, une reprise chirurgicale ou encore dans certains cas, une 3^{ème} RT sur une nouvelle cible.

3. Suivi et évaluation :

Durant la RT2, les patients devaient se présenter à une consultation hebdomadaire pour surveillance de la tolérance. Après la fin de ce traitement, le suivi consistait en un examen clinique neurologique et une IRM cérébrale tous les 3 mois. L'ajout au suivi, du TEP cérébral ou d'une IRM multimodale, pouvait être utile en cas de difficulté à distinguer, en IRM standard, la radionécrose de la progression tumorale. Le diagnostic des récurrences devait se faire à l'aide des critères RANO (37). La récurrence a été considérée comme locale si elle se produisait dans les 2 cm autour du site initial ou comme régionale ou à distance si elle avait lieu au-delà de 2 cm.

Les effets secondaires aigus (< 6 mois) et chroniques (> 6mois) étaient gradés de 1 à 4, selon le CTCAE (38).

4. Facteurs pronostics évalués :

Les facteurs pronostics de la survie qui ont été évalués sont : le sexe, l'âge au moment de la RT2, l'extension de la chirurgie première, le site de la tumeur primitive et de la récurrence réirradiée, l'indice de Karnofsky avant la RT2, le statut MGMT, IDH, EGFR, l'index de prolifération (Ki67), l'expression de la mutation p53, la présence d'une codélétion 1p19q, la réalisation ou non d'une chirurgie de la récurrence, le type de récurrence (in field ou out field), le type de RT utilisée à la ré-irradiation, et l'administration d'un traitement concomitant ou adjuvant à la ré-irradiation. Le grade a volontairement été retiré de l'analyse car il nous a semblé plus intéressant de se centrer sur le statut IDH qui nous paraît aujourd'hui être le facteur le plus important définissant le pronostic. Le délai entre la 1^{ère} et la 2^{ème} irradiation a lui aussi été volontairement retiré des variables analysées car nos patients n'ont pas été traités par RT2 systématiquement à la première récurrence mais entre la 1^{ère} et la 4^{ème} récurrence ce qui engendre que ce délai n'est pas le reflet exact de l'évolutivité de la maladie.

5. Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal était la survie globale depuis la ré-irradiation.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie globale depuis le diagnostic initial

- La survie sans progression depuis le diagnostic initial et depuis la ré-irradiation
- La survie sans récurrence locale depuis la ré-irradiation
- La survie sans récurrence régionale depuis la ré-irradiation
- La tolérance

6. Méthode statistique :

Les caractéristiques des patients et du traitement ont été présentées selon une méthode statistique descriptive. Les résultats sont présentés en moyenne, écart-type, médiane et minimum-maximum pour les données quantitatives, et en fréquences et pourcentages pour les données qualitatives.

Les survies ont été mesurées selon la méthode de Kaplan Meier et comparées avec le test de Log-Rank.

Une analyse univariée et multivariée suivant le modèle de Cox ont été utilisées pour identifier des facteurs pronostics de la survie globale depuis le diagnostic initial et depuis la ré-irradiation. L'analyse multivariée incluait toutes les variables cliniques significatives en univarié ($p < 0.1$) ainsi que les facteurs pronostics de récurrences déjà décrits dans d'autres études.

Une analyse complémentaire utilisant l'algorithme RPA (Recursive Partitioning Analysis) a été réalisée pour grouper les patients en différentes catégories.

La RPA a divisé les patients à chaque étape en deux groupes, en fonction de la covariable qui a fourni une pondération maximale par rapport au pronostic. Cette analyse RPA a pris en compte les interactions entre les facteurs permettant de classer les patients en groupes pronostiques successivement plus homogènes basés sur plusieurs variables d'entrée.

Les taux de SG ont été comparés entre les groupes de risque RPA en utilisant le test de log-Rank.

Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. L'intervalle de confiance à 95% était rapporté.

RESULTATS

1. Patients

Au total, 44 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic initial et au moment de la ré-irradiation sont présentées respectivement dans les tableaux 1 et 2.

Il s'agissait en majorité d'hommes (61.4%) avec un âge médian au diagnostic initial et au moment de la ré-irradiation respectivement de 50 (18-74) et 54 ans (21-76).

Les localisations tumorales les plus fréquentes étaient temporales, frontales et pariétales. Le grade IV était le plus représenté (75%). Les patients ont reçu initialement une dose médiane de RT de 60 Gy en condition normofractionnée avec le plus souvent du TMZ en concomitant (72.7 % des cas).

Concernant la RT2, elle a concerné des patients globalement en état général correct avec un indice de Karnofsky médian de 80% (60-100). Les récives ont eu lieu, dans la majorité des cas, comme attendu, dans le champ d'irradiation précédent (in field) pour 75% des patients. Seulement 7 patients (15.9 %) ont pu être opérés avant d'être réirradiés.

Le schéma de RT le plus utilisé a été la RTHS (56.8 % des cas) qui a délivré une dose et un fractionnement médians de 30 Gy en 5 fractions. Vingt-cinq pour cents des patients ont reçu une RTNF et 18,2% une combinaison des deux types de RT. Un traitement systémique concomitant n'a pas été administré de manière systématique puisque 10 patients (22.7%) ont eu une ré-irradiation exclusive, 27.3 % des patients ont reçu du TMZ concomitant et 50% ont reçu de l'avastin ± CT concomitante.

Les suivis médians respectif depuis le diagnostic initial et depuis la ré-irradiation étaient respectivement de de 41 mois (16 - 210) et 8 mois (1 - 69).

Caractéristiques des patients au diagnostic initial	
Total, n (%) :	44 (100 %)
Age	
- Médiane (Min-Max)	50 (18-74)
Sexe, n (%) :	
- Femmes	17 (38.6 %)
- Hommes	27 (61.4%)
Localisation tumorale	
- Frontale / Pariétale	19 (43.2 %)
- Temporale	13 (29.5 %)
- Occipitale / Carrefour	5 (11.4 %)
- Temporo-insulaire / Thalamique	5 (11.4 %)
- Fronto-calleuse	2 (4.5 %)
Chirurgie au diagnostic : n (%) :	
- Biopsie stéréotaxique	7 (15.9%)
- Macroscopiquement incomplète	11 (25%)
- Subtotale	9 (20.5%)
- Macroscopiquement complète	17 (38.6%)
Grade, n (%) :	
- II	5 (11.4%)
- III	6 (13.6 %)
- IV	33 (75%)
Dose RT (Gy)	
- Médiane (Min-Max)	60 (38-60)
- Moyenne (SD)	57 (6.2)
Temodal concomitant :	
- Oui	32 (72.7 %)
- Non	12 (27.3 %)
Statut MGMT, n (%) :	
- Méthylé	15 (45.5 %)
- Non méthylé	12 (36.3 %)
- Valeurs manquantes	6 (18.2%)
- NA	11
Statut IDH, n (%) :	
- Muté	11 (25 %)
- Non muté	30 (68.2 %)
- Valeurs manquantes	3 (6.8 %)
Statut 1p19q, n (%) :	
- Codéléte	5 (25 %)
- Non codéléte	10 (50 %)
- Valeurs manquantes	5 (25 %)
- NA	24
Statut EGFR	
- Amplifié	8 (18.2 %)
- Non amplifié	11 (25 %)
- Valeurs manquantes	25 (56.8 %)
Ki (%)	
- Médiane (Min-Max)	20 (5-80)
- Valeurs manquantes	15
p53 (%)	
- Médiane (Min-Max)	10 (0-90)
- Valeurs manquantes	13

Tableau 1 : Caractéristiques des patients au diagnostic initial
NA = non adapté

Caractéristiques des patients au moment de la RT2	
Total, n (%) :	44 (100 %)
Age	
- Médiane (Min-Max)	54 (21 - 76)
- ≤ 50 ans	21 (47.7%)
- > 50 ans	23 (52.3%)
Sexe, n (%) :	
- Femmes	17 (38.6 %)
- Hommes	27 (61.4%)
Karnofsky :	
- Médiane (Min-Max)	80 (60-100)
- ≤ 80	29 (65.9 %)
- > 80	15 (34.1 %)
Nombres de récurrences avant la RT2 :	
- 0	17 (38.6 %)
- > 0	27 (61.4 %)
Localisation tumorale	
- Frontale / Pariétale	21 (47.7 %)
- Occipitale / Carrefour	5 (11.4 %)
- Temporo-insulaire / Thalamique	3 (6.8 %)
- Temporale	6 (13.6%)
- Fronto-calleuse	5 (11.5 %)
- Fosse postérieure	2 (4.5 %)
- Diffuse	2 (4.5 %)
Type de récurrence :	
- In field	33 (75 %)
- Out Field	6 (13.6 %)
- Infield + Outfield	5 (11.4 %)
Chirurgie avant la RT2	
- Oui	7 (15.9 %)
- Non	37 (84.1 %)
Type de RT :	
- RTHS	25 (56.8%)
- RTNF	11 (25%)
- RTHS ou RTS puis RTNF	8 (18.2%)
Dose médiane RTHS ou RT stéréotaxique	30 (8-30)
Dose médiane RTNF	30 (24-60)
Fractionnement médian RTHS ou RT stéréotaxique	5 (1-6)
Fractionnement médian RTNF	15 (10-30)
Volume médian PTV RTHS ou stéréotaxie	27 (3-117)
Volume médian PTV RTNF	101 (28-271)
Traitement concomitant à la RT2 :	
- Avastin +/- chimiothérapie	22 (50 %)
- Temodal	12 (27.3 %)
- Aucun	10 (22.7%)
Traitement adjuvant à la RT2	
- Avastin +/- chimiothérapie	19 (43.2 %)
- Temodal	8 (18.2 %)
- Aucun	16 (36.4 %)
- Valeurs manquantes	1 (2.2 %)

Tableau 2 : Caractéristiques des patients au moment de la ré-irradiation

2. Analyse des survies globales et survies sans progression

Le tableau 3 résume les différentes SG et SSP obtenues dans la population totale et dans les sous-groupes analysés (selon le grade et le statut IDH) depuis le diagnostic initial et depuis la 2^{ème} irradiation.

	mSG1 (IC 95%)	SSP1 (IC 95%)	mSG2 (IC 95%)	mSSP2 (IC 95%)	p valeur
Population totale	41.2 (30.3 – 52.2)	18.2 (9.9 – 26.4)	9.1 (6.7 – 11.6)	4.2 (1.8 – 6.6)	
Grade					
- II/III	139.5 (55.2 – 223.8)	81.4 (69.3 – 93.6)	22.9 (18.7 – 27)	11.1 (8.2 – 14)	p < 0.05
- IV	32.5 (26.9 – 38.2)	15.2 (10.8 – 19.6)	7.9 (5.4 – 10.4)	2.5 (0.4 – 4.7)	
IDH					
- Muté	139.5 (113.9 – 165.1)	84.9 (70.8 – 98.9)	23.3 (22.1 – 24.5)	11.1 (9.2 – 13)	p < 0.05
- Non Muté	31.5 (28.4 – 34.6)	13 (8.8 – 17.2)	6.5 (4.8 – 8.3)	2.4 (0.8 – 4.1)	

Tableau 3 : Résultats des SG et des SSP exprimées en mois dans la population totale et dans différents sous-groupes selon le grade et le statut IDH.

SG1 : SG depuis le diagnostic initial ; *SSP1* : SSP depuis le diagnostic initial ; *SG2* : SG depuis la ré-irradiation ; *SSP2* : SSP depuis la ré-irradiation.

a) Survie globale :

Au moment de l'analyse des données, 39 patients étaient décédés.

La médiane de survie globale à partir du diagnostic initial pour la population globale était de 41.2 mois (IC 95% 30.3 - 52.2), et à partir de la RT2 de 9.1 mois (IC 95% 6.7 – 11.6) (cf. figures 3 et 4).

La médiane de survie globale à partir du diagnostic initial des gliomes IDH mutés étaient de 139.5 mois (IC 95% 113.9 – 165.1) versus 31.5 mois (IC 95% 28.4 – 34.6) pour les gliomes IDH non mutés ($p < 0.001$) (cf. figure 5).

La médiane de survie globale à partir de la RT2 des gliomes IDH mutés étaient de 23.3 mois (IC 95% 22.1 – 24.5) versus 6.5 mois (IC 95% 4.8 – 8.3) pour les gliomes IDH non mutés ($p < 0.001$) (cf. figure 6).

b) Survie sans progression :

La médiane de SSP à partir du diagnostic initial était de 18.2 mois (IC 95% 9.9 - 26.4) et de 15 mois (IC 95% 10.8 - 19.6) pour les gliomes de grade IV. (Cf. annexe 3)

Dans la population globale, à partir de la RT2, les médianes de SSP, de SSP locale, et de SSP

régionale étaient respectivement de 4.2 mois (IC 95% 1.8 - 6.6), 6.9 mois (IC 95% 4.4 – 9.4) et de 4.4 mois (IC 95% 1.2 – 7.6).

La médiane de SSP à partir du diagnostic initial des gliomes IDH mutés étaient de 84.9 mois (IC 95% 70.8 – 98.9) versus 13 mois (IC 95% 8.8 – 17.2) pour les gliomes IDH non mutés ($p < 0.001$) (cf. figure 7).

La médiane de SSP à partir de la RT2 des gliomes IDH mutés étaient de 11.1 mois (IC 95% 9.2 - 13) versus 2.4 mois (IC 95% 0.8 – 4.1) pour les gliomes IDH non mutés ($p < 0.001$) (cf. figure 8).

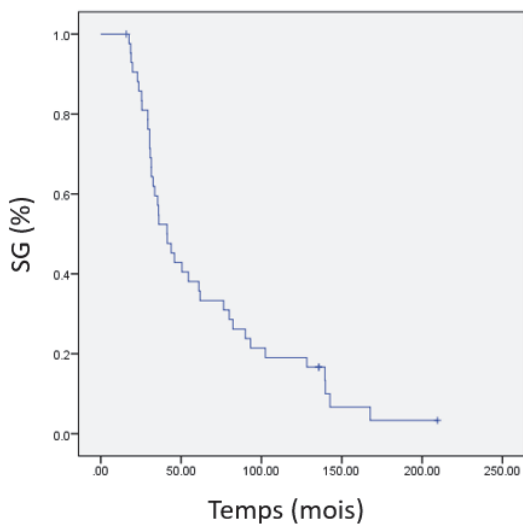


Figure 3 : SG à partir du diagnostic initial

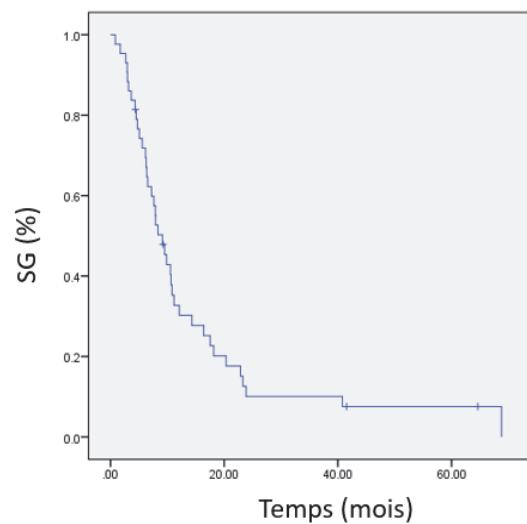


Figure 4 : SG à partir de la ré-irradiation

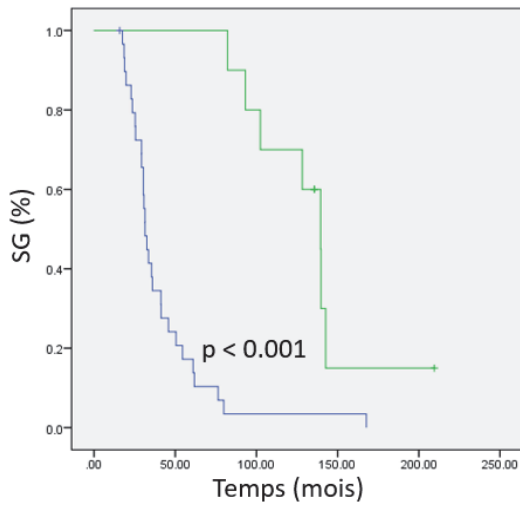


Figure 5 : SG à partir du diagnostic initial selon le statut IDH (en bleu groupe IDH WT et en vert groupe IDH muté)

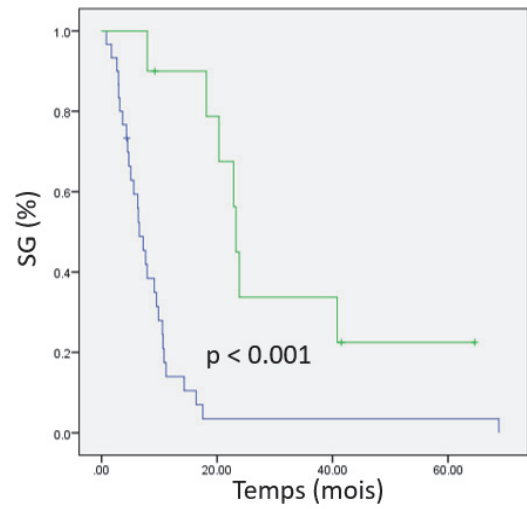


Figure 6 : SG à partir de la RT2 selon le statut IDH (en bleu groupe IDH WT et en vert groupe IDH muté)

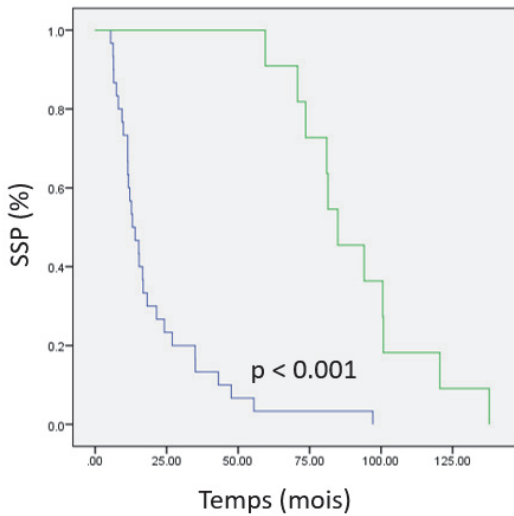


Figure 7 : SSP à partir du diagnostic initial selon le statut IDH (en bleu groupe IDH WT et en vert groupe IDH muté)

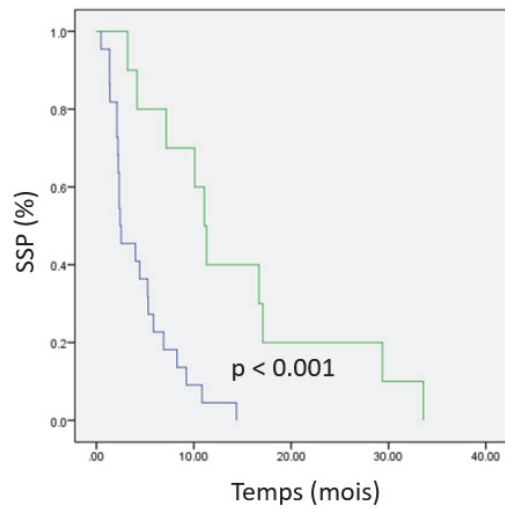


Figure 8 : SSP à partir de la RT2 selon le statut IDH (en bleu groupe IDH WT et en vert groupe IDH muté)

3. Analyse univariée et multivariée

Les analyses univariées de la survie globale depuis le diagnostic initial et depuis la RT2 sont présentées en annexe (annexes 4 et 5).

L'analyse multivariée de la survie globale depuis le diagnostic initial montre que les facteurs de risque apparaissant significatifs sont : le statut IDH non muté, le site de la récurrence ré-irradiée de type fronto calleux, temporal et carrefour/occipital.

L'analyse multivariée de la survie globale depuis la RT2 montre que les facteurs de risque apparaissant significatifs sont : le statut IDH non muté, l'expression élevée de la mutation p53, l'administration concomitante d'avastin lors de RT2 et l'absence d'administration d'un traitement adjuvant à la RT2. Ceci est résumé dans les tableaux 4 et 5.

Facteur	HR (IC à 95%)	P valeur
IDH (muté vs non muté)	0.03 (0.004 – 0.27)	0.001
Site de la récurrence réirradiée		
- Fronto calleuse vs fronto pariétale	3.87 (1.15 – 13.08)	0.03
- Temporal vs fronto pariétale	9.45 (2.37 – 37.78)	0.001
- Occipital/carrefour vs fronto pariétale	5.49 (1.45 – 20.88)	0.01
Karnofsky avant ré-irradiation (>80 vs ≤80)	1.02 (0.34 – 3.07)	0.97
Chirurgie avant ré-irradiation (oui vs non)	2.28 (0.57 – 9.07)	0.24
Traitement concomitant à la ré-irradiation		
- Temodal vs aucun	0.29 (0.05 – 1.68)	0.17
- Avastin +/- CT vs aucun	1.79 (0.26 – 12.33)	0.55
Traitement adjuvant à la ré-irradiation		
- Temodal vs aucun	0.37 (0.06 – 2.47)	0.30
- Avastin +/- CT vs aucun	0.51 (0.10 – 2.51)	0.41

Tableau 4 : Analyse multivariée de la SG depuis le diagnostic initial selon le modèle Cox

Facteur	HR (IC à 95%)	P valeur
IDH (muté vs non muté)	0.03 (0.002 – 0.43)	0.01
p53	1.05 (1.00 – 1.10)	0.04
Chirurgie avant ré-irradiation (oui vs non)	4.97 (0.5 – 49.28)	0.17
Karnofsky avant ré-irradiation (>80 vs ≤80)	1.05 (0.98 – 1.12)	0.19
Traitement concomitant à la ré-irradiation		
- Temodal vs aucun	3.09 (0.24 – 39.96)	0.39
- Avastin +/- CT vs aucun	29.88 (2.39 – 374)	0.008
Traitement adjuvant à la ré-irradiation		
- Temodal vs aucun	0.063 (0.004 – 1.01)	0.051
- Avastin +/- CT vs aucun	0.019 (0.001 – 0.29)	0.004
Type de récurrence (in field + out field vs in field)	5.72 (0.55 – 59.57)	0.15

Tableau 5 : Analyse multivariée de la SG depuis la ré-irradiation selon le modèle Cox

Comme représenté sur la figure 9 les patients ont été répartis en 4 groupes selon l'analyse RPA :

- Le groupe 1 « bas risque » (groupe de référence) : patients ayant un site de récurrence unifocal et une mutation IDH.

- Le groupe « risque intermédiaire » : Les patients ayant un site de récurrence unifocal mais sans mutation IDH étaient subdivisés en 2 groupes selon le type de traitement concomitant administré lors de la RT2 :

- Groupe 2 intermédiaire favorable : patients ayant reçu en concomitant soit du TMZ soit aucun traitement

- Groupe 3 intermédiaire défavorable : patients ayant reçu en concomitant de l'Avastin ± CT.

- Le groupe 4 « haut risque » : patients ayant un site de récurrence bifocal ou diffus.

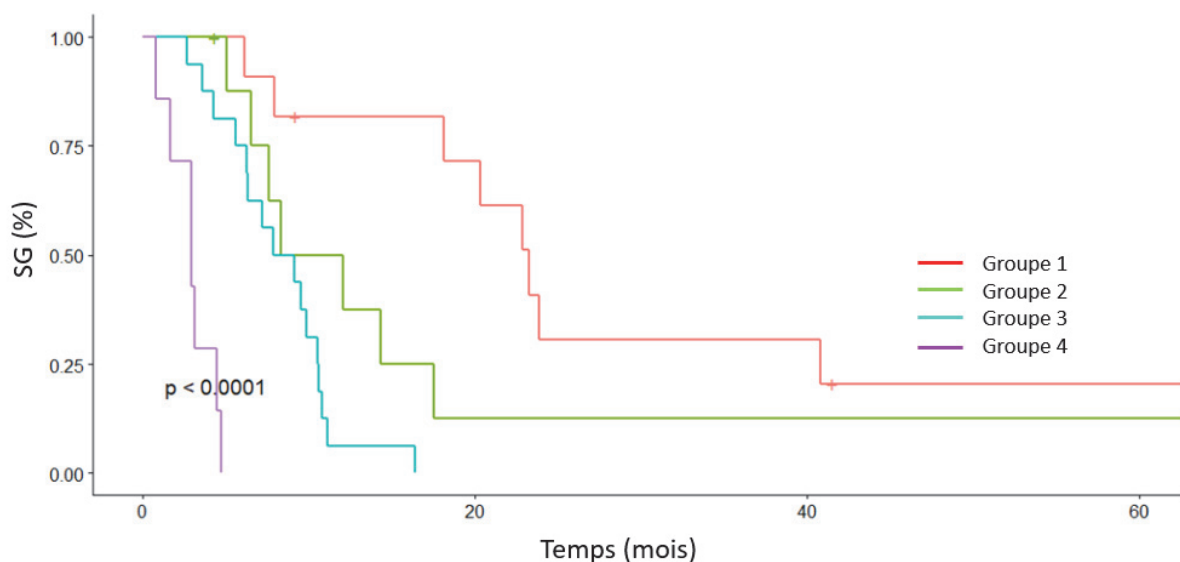


Figure 9 : Courbes de survie globale depuis la RT2 selon les groupes pronostics de l'analyse RPA

Groupe 1 : Tumeurs unifocales, IDH mutées

Groupe 2 : Tumeurs unifocales, IDH WT, traitées en concomitant par Temodal ou rien

Groupe 3 : Tumeurs unifocales, IDH WT, traitées en concomitant par Avastin ± CT

Groupe 4 : Tumeurs bifocales ou diffuses

Les SG des 4 groupes ont été comparées à l'aide du test de Log Rank. Les groupes 3 et 4 présentent des survies significativement moins élevées que le groupe 1 de référence. (Tableau 6)

L'analyse RPA est résumée en figure 10.

Groupe	P valeur	HR (IC à 95%)
Groupe 1 (référence)	0.00	-
Groupe 2	0.07	2.61 (0.91 – 7.48)
Groupe 3	< 0.001	7.61 (2.55 – 22.54)
Groupe 4	< 0.001	11.38 (4.73 – 60.21)

Tableau 6 : Comparaison des survies globales des groupes 2,3,4 par rapport au groupe 1 de référence selon le test de Log Rank

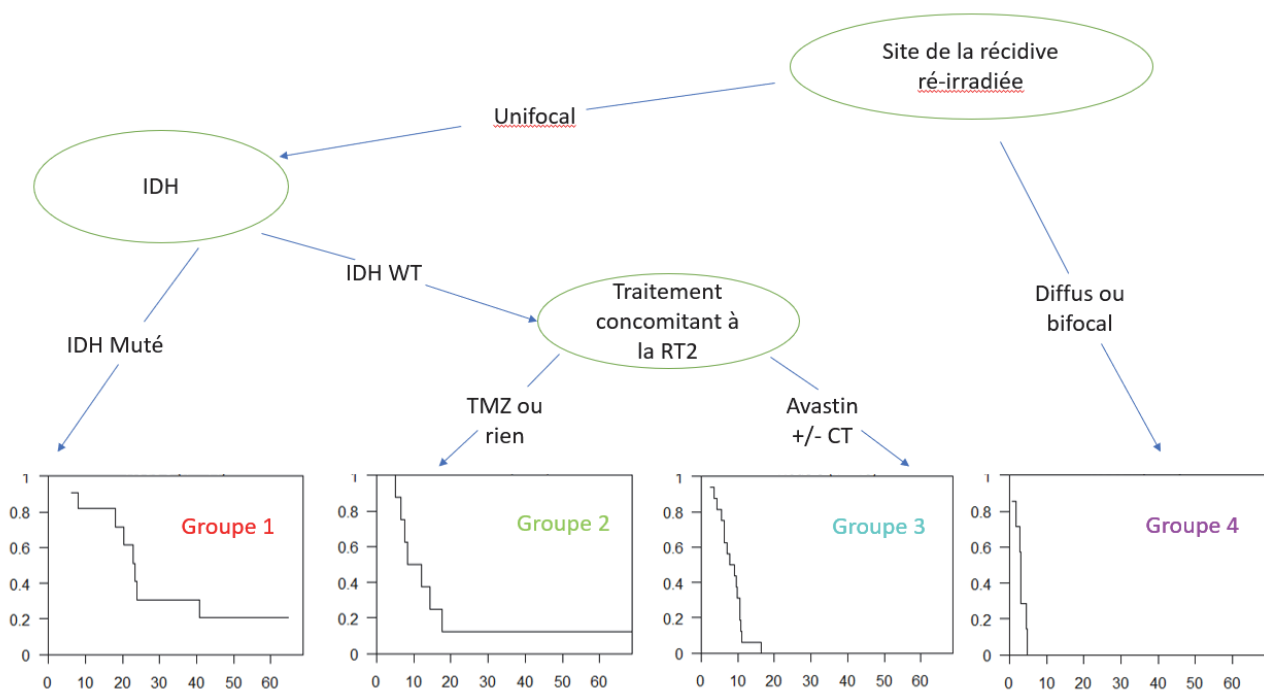


Figure 10 : Analyse RPA

4. Toxicités

Deux patients n'ont pas achevé leur RT2 du fait d'une dégradation neurologique en cours de traitement.

Toxicités aiguës : Vingt-six patients n'ont présenté aucune toxicité aiguë (59%).

Il n'y a pas eu de toxicité de grade 4. La seule toxicité de grade 3 a été un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), expliqué en fait par une progression tumorale majeure.

Le reste des toxicités de grade 1-2 (39%) est détaillé dans le tableau 7. On note 20% de toxicité

de grade 1-2 dans le groupe RTHS, 54% dans le groupe RTNF et 50% dans le groupe combinant les 2 types de RT.

Toxicités tardives : Les toxicités tardives ont été difficiles à étudier du fait de la difficulté à faire la part des choses entre vraie toxicité radio induite et progression de la maladie. D'après notre recueil de données, 19 patients n'ont pas présenté de toxicité tardive. On note cependant des symptômes de grade 1-2 chez 5 patients (11%) : asthénie chez 2 patients, troubles mnésiques chez 2 patients et bradypsychie chez 1 patient. Par contre une leucopathie post radique de grade 3 a été recensée chez un patient ayant reçu 60 Gy en 30 fractions lors de la première irradiation puis 50 Gy en 25 fractions lors de la ré-irradiation. De plus, la toxicité tardive ne peut pas être évaluée chez les patients étant décédés dans les 6 mois post RT2 soit 15 patients non évaluables.

Toxicités	AIGUES		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Asthénie	6	4	0
Céphalées	3	1	0
HTIC	0	1	1
Thrombopénie	0	1	0
Troubles mnésiques des faits récents	1	0	0

Tableau 7 : toxicités aiguës rapportées

DISCUSSION

Il existe plusieurs traitements possibles à la récurrence des tumeurs gliales cérébrales, incluant la chirurgie, l'administration de traitements systémiques ou la ré-irradiation, mais il n'existe pas à ce jour, de traitement de référence.

Ainsi, nous avons rapporté les résultats de notre série rétrospective incluant 44 patients, atteints de gliomes récidivants de grade II à IV, traités par ré-irradiation.

Dans notre cohorte, la médiane de SG depuis le diagnostic initial était de 41 mois, 32.5 mois, 31.5 mois et 139 mois respectivement pour la population globale, les GB, les gliomes IDH non mutés, les gliomes de grade II/III et les gliomes IDH mutés. Depuis la ré-irradiation la SG était de 9 mois, de 7.9 mois, de 6.5 mois, et de 23 mois respectivement pour la population globale, les GB, les gliomes IDH non mutés et les gliomes de grade II/III et les gliomes IDH mutés. La médiane de SSP depuis le diagnostic initial était de 18 mois dans la population globale et de 15 mois dans le groupe des gliomes de grade IV. On rappelle que la médiane de SSP de Stupp et al a été rapportée à seulement 7 mois dans une population constituée à plus de 90% de GB (15). Cela peut s'expliquer par le fait que les patients éligibles à la RT2 devaient avoir un délai de plus de 6 mois entre la 1^{ère} et la 2^{ème} irradiation et qu'ainsi notre traitement de ré-irradiation a été proposé à des patients dont le mode d'évolution de la maladie est probablement différent des patients inclus dans le protocole STUPP, récidivant dans un délai minimum de 6 mois et sélectionnés pour supporter la RT2. Cette information sur la SSP n'est d'ailleurs jamais rapportée dans les études publiées or cela paraît indispensable pour interpréter les résultats en termes de survie dans cette population bénéficiant d'une ré-irradiation.

Le tableau 8 résume une partie de la revue de la littérature que nous avons faite au sujet de la ré-irradiation des tumeurs gliales. On constate des médianes de SG depuis le diagnostic initial allant de 21 à 59 mois. Pour les GB, nos résultats sont comparables à ceux rapportés dans ce tableau avec des médianes de SG depuis le diagnostic initial et depuis la RT2 allant respectivement de 21 à 28 mois et de 8 à 13 mois.

Nous nous aussi intéressés à la survie du sous-groupe IDH muté versus IDH non muté, ce que peu d'études ont exploré : Navarra et al (39), dans une étude rétrospective de 300 patients atteints de gliomes de grade II à III, traités par ré-irradiation selon différents schémas de RT2 (RT conventionnelle, hypofractionnée, stéréotaxique) et TMZ concomitant pour 16% des patients, a rapporté des médianes de SG à partir de la RT2 de 10.8 mois pour les IDH WT et de 18.5 mois pour les IDH mutés. Cette différence avec nos résultats pourrait s'expliquer, pour le groupe des patients IDH mutés, par le fait que leur population comprenait moins de grade II et plus de grade III que dans notre étude.

En analyse multivariée, le statut IDH, la localisation tumorale et l'infiltration du corps calleux ont été significativement associés à la survie globale depuis le diagnostic initial.

Depuis la RT2, nous avons mis en évidence comme facteurs de risque, associés négativement à la SG, le statut IDH non muté, l'expression élevée de la mutation p53, l'administration d'Avastin concomitant à la RT2 et l'absence de traitement adjuvant à la RT2.

Seul Combs et al en 2005 (40) a rapporté une analyse multivariée de la SG depuis le diagnostic initial et a trouvé que l'extension de la chirurgie initiale était positivement associée à la survie. Nous n'avons pas mis en évidence ce résultat dans notre étude. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous avons groupé dans l'analyse multivariée, les patients ayant une résection subtotale ou incomplète ou ayant subi une biopsie, en les opposant au groupe ayant eu une résection complète. Or, pourtant, le caractère subtotal pourrait en fait être considéré comme une résection complète du fait que ce qualificatif (subtotal) est utilisé dans le cas où le chirurgien a réalisé une résection macroscopiquement complète, mais où un doute sur un résidu subsiste sur l'IRM post opératoire pratiquée à 48 heures. Ce facteur n'est pas non plus apparu significatif dans notre analyse multivariée de la SG à partir de la RT2, tout comme dans les études de Fogh et Post (32,41) qui ont d'ailleurs eux aussi opposé la résection totale à la résection subtotale.

Contrairement à notre étude, Navarra et al (39) n'a pas réussi à montrer en analyse multivariée, l'influence du statut IDH sur la survie globale depuis la RT2. Il s'agit cependant d'une des rares études ayant étudié comme la nôtre, l'influence des caractéristiques tumorales, immunohistochimiques et moléculaires, sur la survie. Comme nous, cet auteur n'a pas montré une différence significative en survie en fonction du statut MGMT et 1p19q. D'ailleurs Minniti et al (33), dans son étude rétrospective de 54 patients atteints de gliomes de grade III/IV traités par ré-irradiation (30 Gy en 5 fractions) et TMZ concomitant, n'a pas non

plus trouvé de différence significative en SG depuis la RT2 selon le statut MGMT.

Plusieurs études in vivo et in vitro ont montré que la mutation de p53 était impliquée dans la radiorésistance des cellules tumorales notamment via l'absence d'induction de l'apoptose en cas de mutation, ce qui supporte notre résultat. (42)

Certaines études ont montré qu'un indice de Karnofsky élevé était associé de manière significative, en analyse multivariée, à une meilleure SG depuis la RT2 (33,39), résultat que nous avons aussi observé en analyse univariée, mais que nous n'avons pas pu confirmer en analyse multivariée.

Malheureusement nous n'avons pas pu étudier l'influence de la dose de RT2 ou du volume de PTV sur la survie du fait de l'utilisation du schéma de RT2 combiné associant RTHS/RTS + RTNF et rendant difficile d'interprétation le calcul du BED (Biologically effective Dose) et des volumes de PTV.

Dès l'analyse univariée, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence significative en termes de survie globale selon le schéma de RT2 utilisée. D'ailleurs, il n'y a pas de standard thérapeutique, et les doses et fractionnements varient selon les études. On trouve aussi bien des schémas de RTS que de RT hypofractionnée ou normofractionnée. Il n'existe pas d'étude randomisée comparant les différents protocoles de délivrance de la RT2 mais certaines études rétrospectives permettent d'avoir une idée sur la question. L'étude rétrospective de Post et al, publiée en 2019 (41), a divisé sa cohorte de 121 patients (grades II, III et IV) en sous-groupes selon le type de RT délivrée : RT conventionnelle (jusqu'à 3 Gy / fraction), RT hypofractionnée (de 3 à 5 Gy / fraction) et RT stéréotaxique (plus de 5 Gy / fraction). Il n'a pas montré de différence significative en SG ($p = 0.17$) et en toxicité ($p = 0.30$) entre ces groupes de traitements, mais les sous-groupes n'étaient pas parfaitement homogènes avec des volumes tumoraux plus petits et des gliomes de grade IV plus nombreux dans le groupe RT stéréotaxique ou des patients plus jeunes et en meilleur état général dans le groupe RT conventionnelle. La revue de la littérature de Shanker et al, publiée en 2019 (36), a montré, après ajustement sur l'âge, l'EQD2 (dose équivalente en 2Gy par fraction), le volume de PTV et l'intervalle entre la première et la deuxième irradiation, une différence significative en SG et en taux de radionécrose selon la technique de RT utilisée. En effet on note pour la RT conventionnelle, la RTS et la RT hypofractionnée, de manière respective, des SG de 8.9, 12.3, 10.1 mois ($p < 0.001$) et des taux de radionécrose de 1.1%, 6.1% et 7.1%. Les auteurs insistent

sur le fait d'interpréter ces résultats avec prudence du fait du caractère en majorité rétrospectif des études concernées et de la difficulté à avoir pris en compte tous les facteurs de confusion existants.

L'analyse complémentaire RPA a permis d'établir des groupes pronostics hiérarchisés. Ainsi il apparaît que les patients porteurs de lésions multifocales n'auraient aucun bénéfice à recevoir une ré-irradiation quel que soit le statut IDH. Lorsque la lésion est unifocale, parmi les patients IDH négatifs, les patients recevant une radiothérapie concomitante du bevacizumab (Avastin) sembleraient avoir une survie inférieure à ceux recevant une radiothérapie sans avastin. Nous avons comparé ces deux sous-groupes en termes de : volume tumoral ré-irradié, statut MGMT, âge au moment de la RT2, type de RT utilisée et nous n'avons pas noté de différence notable entre les 2 groupes (cf. annexe 6).

Bien que le rôle bénéfique de la radio-chimiothérapie ait été clairement établi pour les patients atteints de GB nouvellement diagnostiqués, les données concernant la radio-chimiothérapie à la récurrence sont de faible niveau de preuve.

Une des associations les plus décrites est la combinaison RT2 et TMZ en concomitant (33,39,43). Minniti et al (33) fait partie de ceux ayant montré les meilleurs résultats en ce qui concerne le traitement de la récurrence par RT2 + TMZ concomitant avec une médiane de SG à partir de la RT2 de 12 mois chez un groupe de 54 patients (30% de grade III, 70% de grade IV) traité par 30 Gy en 5 fractions. Le traitement par TMZ seul semble en revanche moins prometteur avec des médianes de SG pour les GB s'étalant de 5 à 9 mois en moyenne (29). Plus récemment, a émergé l'association avec le BEV. Dans la mesure où les gliomes sont caractérisés par une hypoxie très importante et une forte expression du VEGF (44), il a semblé rationnel d'étudier l'effet des thérapies ciblées de type anti VEGF comme l'avastin. En effet cette drogue a été admise à la récurrence des GB par la FDA (Food and Drug Administration) suite aux résultats de l'étude de phase II de Friedman et al en 2009 (45) qui a randomisé Bevacizumab + Irinotecan versus bevacizumab seul et qui a retrouvé une différence significative en termes de réponse objective en faveur de l'association mais pas en SG. Cette dernière a été rapportée, à partir de la récurrence, à 8.7 mois dans le groupe bevacizumab + Irinotecan et à 9.2 mois dans le groupe bevacizumab seul. Par ailleurs on note des toxicités de grade ≥ 3 s'élevant dans les deux groupes à respectivement 65.8% et 46.4%, non négligeables. De ce fait l'Avastin n'a pas été approuvé par l'Agence européenne du médicament mais peut être délivré à but compassionnel. Les chiffres de médianes de SG rapportées pour le

bevacizumab seul s'étalent de 7 à 10 mois environ selon les études pour les GB récidivants (29) alors que Gutin et al (46) rapporte une médiane de SG à partir de la RT2 de 13 mois pour les GB traités avec Avastin en concomitant. Les chiffres sont moins encourageants pour Flieger et al (47) avec une médiane de SG à partir de la RT2 de 8.6 mois pour des gliomes de grade III et IV traités par Avastin concomitant versus 5.7 mois pour ceux traités par RT2 seule chez des groupes de patients pourtant comparables en terme de statut MGMT et de volume tumoral. Niyazi et al (48) suggère aussi la même tendance mais ne précise pas le volume tumoral de chaque groupe.

De plus, ces études suggérant l'intérêt de l'Avastin en concomitant, ne se sont pas intéressées à son effet dans le sous-groupe IDH WT et le statut MGMT ou le volume tumoral sont renseignés de manière non systématique. Seul Navarria et al (39) rapporte une SG depuis la RT2 de 10,8 mois chez des patients IDH WT traités en concomitant, par TMZ ou rien, et sans Avastin contre seulement 6.5 mois pour nous. Cette différence de survie entre ces 2 études pourrait étayer notre hypothèse d'un effet délétère de l'Avastin en concomitant dans le sous-groupe IDH WT.

Concernant la toxicité, notre traitement de ré-irradiation apparaît être très bien toléré avec quasiment que des effets secondaires aigus de grade 1-2 (39%). La seule toxicité aiguë de grade 3 a été un syndrome d'HTIC dû en fait à une progression de la maladie. On constate cependant un peu plus d'effets secondaires aigus avec le traitement de RTNF ou celui combinant les 2 types de RT. Aucune radionécrose n'a été rapportée. Ceci est concordant avec les profils de tolérance décrits dans les études de Fogh et Combs (32,43).

Nos points forts :

Il est important de préciser que notre étude est une des seules qui a intégré, dès que cela a été possible, les diagnostics antérieurs à 2016 selon la nouvelle classification OMS 2016 (6) pour permettre une interprétation des résultats la plus proche des groupes pronostics actuels. Par ailleurs, le diagnostic de la récurrence a été très précis grâce à l'apport de l'IRM multimodale et de l'imagerie TEP permettant d'éliminer la radionécrose et de ne sélectionner que des vraies récurrences. Enfin le protocole de ré-irradiation associant la RT hypofractionnée avec une RT normofractionnée incluant le signal FLAIR semble innovante et n'a pas été décrite dans d'autres études.

Nos limites :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui concerne une population hétérogène en termes de traitements délivrés après la première ligne thérapeutique.

Du fait du caractère rétrospectif la qualité et l'exactitude du recueil peut être sous optimal. Par ailleurs il existe un biais de sélection indéniable du fait que les patients sélectionnés étaient dans un état général correct (indice de Karnofsky ≥ 60) et avaient des tumeurs de volume limité permettant un traitement ciblé par ré-irradiation. Comme dit précédemment, la toxicité tardive d'un tel traitement est très difficile à évaluer du fait de nombreux décès survenant dans les six mois suivant le RT2 et de la difficulté à faire la part des choses entre des symptômes liés à la progression de la maladie plutôt qu'une réelle toxicité liée à la ré-irradiation.

Perspectives :

Pour définir au mieux la place de la ré-irradiation au sein du panel des traitements disponibles à la récurrence des tumeurs gliales, des études randomisées prospectives sont nécessaires pour comparer ces traitements entre eux. C'est le cas de l'étude de phase III du RTOG 1205 qui est en cours et qui randomise 178 patients, atteints de GB en récurrence, entre l'administration bi mensuelle de bevacizumab seul versus l'association bevacizumab (même dose que dans le bras de référence) + RT2 (35Gy en 10 fractions).

Un autre défi reste de définir le meilleur schéma de dose et de fractionnement de RT2. Une étude de phase 2 brésilienne est en cours et compare, dans le cadre du GB récidivant, deux schémas de RT2 hypofractionnés : 5 x 5 Gy versus 5 x 7 Gy.

De plus des essais de phase I/II sont en cours pour évaluer l'association de la ré-irradiation avec une immunothérapie comme le durvalumab ou le pembrolizumab.

Enfin, Grosu et al (49) en 2005 ont montré dans leur étude, l'intérêt de l'apport de l'imagerie métabolique dans la délimitation de nos volumes, avec une différence significative en termes de survie globale en faveur du groupe où une fusion du scanner dosimétrique a été faite avec une IRM et une imagerie TEP par rapport au groupe n'ayant pas bénéficié de la fusion avec le TEP.

CONCLUSION

Notre étude est une des rares études rapportant la survie après ré-irradiation des gliomes de haut grade, tenant compte du statut IDH et du statut de méthylation de MGMT. Elle confirme que la ré-irradiation des tumeurs gliales cérébrales semble efficace et associée à une très bonne tolérance. L'analyse RPA a permis de définir un sous-groupe de patients ne bénéficiant pas de la ré-irradiation, lorsqu'ils sont porteurs d'une lésion bifocale et d'émettre l'hypothèse que l'Avastin concomitant serait délétère pour les patients IDH WT. Ces données sont à interpréter avec prudence du fait du caractère rétrospectif de notre étude et des études prospectives randomisées sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a « state of the science » review. *Neuro-Oncol.* 1 juill 2014;16(7):896-913.
2. Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K. Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et biologie. *Ann Pathol.* oct 2012;32(5):318-27.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2007;114(2):97-109.
4. Brouland JP, Hottinger AF. [Revised WHO classification 2016 of gliomas : what's new ?]. *Rev Med Suisse.* 18 oct 2017;13(579):1805-9.
5. Bielle F, Figarella-Branger D, Mokhtari K. Gliomes diffus de l'adulte. 2016;5.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(6):803-20.
7. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2019;29(4):469-72.
8. Shaw EG, Berkey B, Coons SW, Bullard D, Brachman D, Buckner JC, et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. *J Neurosurg.* nov 2008;109(5):835-41.
9. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 1996;36(3):549-56.
10. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 7 avr 2016;374(14):1344-55.
11. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2013;31(3):344-50.
12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 janv 2013;31(3):337-43.

13. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mars 2014;32(8):783-790.
14. van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, Vogelbaum MA, Nowak AK, Sanson M, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. *Lancet Lond Engl*. 7 oct 2017;390(10103):1645-1653.
15. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, 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*. mai 2009;10(5):459-466.
16. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):709-722.
17. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
18. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 déc 2015;314(23):2535-2543.
19. Kirkpatrick JP, Sampson JH. Recurrent malignant gliomas. *Semin Radiat Oncol*. oct 2014;24(4):289-298.
20. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Dello Iacono D, McNabb A, et al. Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 20 août 2010;28(24):3838-3843.
21. Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg*. déc 2012;117(6):1032-1038.
22. Azoulay M, Santos F, Shenouda G, Petrecca K, Oweida A, Guiot MC, et al. Benefit of reoperation and salvage therapies for recurrent glioblastoma multiforme: results from a single institution. *J Neurooncol*. 2017;132(3):419-426.
23. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol*. mai 2011;102(3):417-424.
24. Fabrini MG, Silvano G, Lolli I, Perrone F, Marsella A, Scotti V, et al. A multi-institutional phase II study on second-line Fotemustine chemotherapy in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. mars 2009;92(1):79-86.

25. Brandes AA, Ermani M, Basso U, Paris MK, Lumachi F, Berti F, et al. Temozolomide in patients with glioblastoma at second relapse after first line nitrosourea-procarbazine failure: a phase II study. *Oncology*. 2002;63(1):38-41.
26. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2010;28(12):2051-7.
27. Weller M, Tabatabai G, Kästner B, Felsberg J, Steinbach JP, Wick A, et al. MGMT Promoter Methylation Is a Strong Prognostic Biomarker for Benefit from Dose-Intensified Temozolomide Rechallenge in Progressive Glioblastoma: The DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2015;21(9):2057-64.
28. Kaloshi G, Diamandi P, Cakani B, Brace G, Rroji A, Petrela M. The added value of bevacizumab concomitantly administered with carboplatin versus carboplatin alone in patients with recurrent glioblastomas. *Tumori*. févr 2015;101(1):41-5.
29. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2016;99:389-408.
30. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 2017;377(20):1954-63.
31. Combs SE, Gutwein S, Thilmann C, Huber P, Debus J, Schulz-Ertner D. Stereotactically guided fractionated re-irradiation in recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. sept 2005;74(2):167-71.
32. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2010;28(18):3048-53.
33. Minniti G, Scaringi C, De Sanctis V, Lanzetta G, Falco T, Di Stefano D, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy and continuous low-dose temozolomide in patients with recurrent or progressive malignant gliomas. *J Neurooncol*. janv 2013;111(2):187-94.
34. Combs SE, Edler L, Rausch R, Welzel T, Wick W, Debus J. Generation and validation of a prognostic score to predict outcome after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol Stockh Swed*. janv 2013;52(1):147-52.
35. Kessel KA, Hesse J, Straube C, Zimmer C, Schmidt-Graf F, Schlegel J, et al. Validation of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma. *Acta Oncol Stockh Swed*. mars 2017;56(3):422-6.
36. Shanker M, Chua B, Bettington C, Foote MC, Pinkham MB. Re-irradiation for recurrent high-grade gliomas: a systematic review and analysis of treatment technique with respect to survival and risk of radionecrosis. *Neuro-Oncol Pract*. mars 2019;6(2):144-55.

37. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2010;28(11):1963-72.
38. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;155.
39. Navarra P, Minniti G, Clerici E, Tomatis S, Pinzi V, Ciammella P, et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J Neurooncol*. mars 2019;142(1):59-67.
40. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2005;23(34):8863-9.
41. Post CCB, Kramer MCA, Smid EJ, van der Weide HL, Kleynen CE, Heesters MAAM, et al. Patterns of re-irradiation for recurrent gliomas and validation of a prognostic score. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019;130:156-63.
42. Tchelebi L, Ashamalla H, Graves PR. Mutant p53 and the response to chemotherapy and radiation. *Subcell Biochem*. 2014;85:133-59.
43. Combs SE, Bischof M, Welzel T, Hof H, Oertel S, Debus J, et al. Radiochemotherapy with temozolomide as re-irradiation using high precision fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with recurrent gliomas. *J Neurooncol*. sept 2008;89(2):205-10.
44. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*. 29 oct 1992;359(6398):845-8.
45. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
46. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, Mohile NA, Karimi S, Hou BL, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2009;75(1):156-63.
47. Flieger M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth F-W, Tonn J-C, la Fougère C, et al. Re-irradiation and bevacizumab in recurrent high-grade glioma: an effective treatment option. *J Neurooncol*. avr 2014;117(2):337-45.
48. Niyazi M, Ganswindt U, Schwarz SB, Kreth F-W, Tonn J-C, Geisler J, et al. Irradiation and bevacizumab in high-grade glioma retreatment settings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 2012;82(1):67-76.

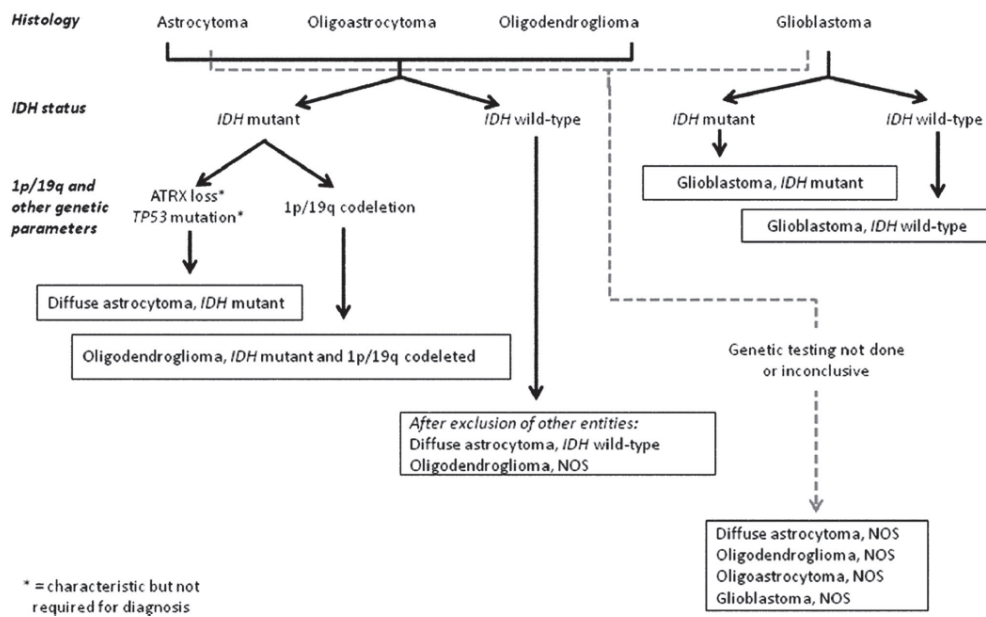
49. Grosu AL, Weber WA, Franz M, Stärk S, Piert M, Thamm R, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2005;63(2):511-9.
50. Vordermark D, Kölbl O, Ruprecht K, Vince GH, Bratengeier K, Flentje. Hypofractionated stereotactic re-irradiation: treatment option in recurrent malignant glioma. *BMC Cancer.* 30 mai 2005;5:55.

ANNEXES

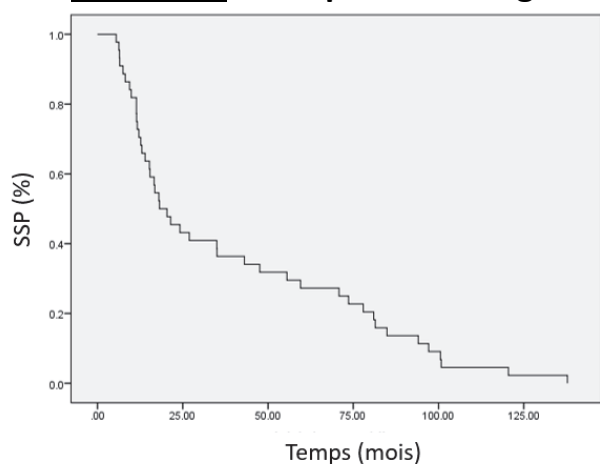
Annexe 1: Classification des tumeurs gliales selon l'OMS 2007

GRADE	TYPE HISTOLOGIQUE
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome sub ependymaire à cellules géantes
II	Astrocytome diffus Astrocytome pilomyxoïde Xanthoastrocytome pléïomorphe Oligodendrogliome Oligoastrocytome
III	Astrocytome anaplasique Oligodendrogliome anaplasique Oligoastrocytome anaplasique
IV	Glioblastome Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome

Annexe 2: Algorithme simplifié de la décision diagnostique en fonction des caractéristiques morphologiques et moléculaires (6)



Annexe 3: SSP à partir du diagnostic initial



Annexe 4: Analyse univariée de la survie globale depuis le diagnostic initial selon le modèle Cox

Facteurs	HR (IC à 95%)	P valeur
Sexe	0.79 (0.40 – 1.54)	0.49
MGMT (méthylé vs non méthylé)	0.61 (0.26 – 1.47)	0.27
EGFR (amplifié vs non amplifié)	1.85 (0.69 – 5.0)	0.22
1p19q (codéléété vs non codéléété)	0.12 (0.02 – 1.001)	0.05
IDH (muté vs non muté)	0.16 (0.06 – 0.39)	<0.001
p53	1.01 (0.99 – 1.02)	0.33
Ki	1.02 (1.00 – 1.04)	0.03
Site de la récurrence réirradiée (fronto calleuse vs fronto pariétale)	5.45 (1.75 – 16.97)	0.003
Chirurgie avant ré-irradiation (oui vs non)	0.40 (0.16 – 1.05)	0.06
Karnofsky avant ré-irradiation (>80 vs ≤80)	0.52 (0.25 – 1.07)	0.08
Type de ré-irradiation		
- RTHS vs RTNF	1.18 (0.56 – 2.49)	0.66
- RTHS/RTS + RTNF vs RTNF	1.92 (0.69 – 5.40)	0.21
Traitement concomitant à la ré-irradiation		
- Temodal vs aucun	1.12 (0.43 – 2.92)	0.81
- Avastin +/- CT vs aucun	4.02 (1.56 – 10.32)	0.004
Traitement adjuvant à la ré-irradiation		
- Temodal vs aucun	0.82 (0.33 – 2.00)	0.66
- Avastin +/- CT vs aucun	3.04 (1.38 – 6.69)	0.006
Type de récurrence (in field + out field vs in field)	0.92 (0.32 – 2.63)	0.87

Annexe 5: Analyse univariée de la survie globale depuis la RT2 selon le modèle Cox

Facteur	HR (IC à 95%)	P valeur
Sexe	0.83 (0.43 – 1.61)	0.58
MGMT (méthylé vs non méthylé)	1.22 (0.51 – 2.91)	0.66
EGFR (amplifié vs non amplifié)	0.97 (0.37 – 2.54)	0.96
1p19q (codélecté vs non codélecté)	0.36 (0.09 – 1.38)	0.14
IDH (muté vs non muté)	0.19 (0.08 – 0.47)	<0.001
p53	1.05 (1.02 – 1.08)	<0.001
Ki	1.02 (0.99 – 1.03)	0.09
Site de la récurrence réirradiée (Diffuse vs fronto pariétale)	11.36 (2.17 – 59.42)	0.004
Chirurgie avant ré-irradiation (oui vs non)	0.37 (0.14 – 0.97)	0.04
Karnofsky avant ré-irradiation (>80 vs ≤80)	0.55 (0.27 – 1.14)	0.11
Type de ré-irradiation - RTHS vs RTNF - RTHS/RTS + RTNF vs RTNF	1.33 (0.63 – 2.83) 1.39 (0.5 – 3.87)	0.46 0.53
Traitement concomitant à la ré-irradiation - Temodal vs aucun - Avastin +/- CT vs aucun	0.93 (0.35 – 2.47) 3.73 (1.40 – 9.95)	0.89 0.009
Traitement adjuvant à la ré-irradiation - Temodal vs aucun - Avastin +/- CT vs aucun	0.52 (0.20 – 1.33) 2.14 (0.93 – 4.94)	0.17 0.08
Type de récurrence (in field + out field vs in field)	5.16 (1.68 – 15.83)	0.004

Annexe 6 : Tableau comparant, au sein des patients IDH WT, le sous-groupe recevant l'Avastin ± CT en concomitant avec le sous-groupe recevant le TMZ ou rien en concomitant

	Patients IDH WT ayant reçu de l'avastin en concomitant de la RT2	Patients IDH WT ayant reçu du TMZ ou rien en concomitant de la RT2
	20 patients	10 patients
Type de RT :		
- RTHS	12 (60 %)	5 (50 %)
- RTNF	4 (20 %)	2 (20 %)
- RTHS/RTS + RTNF	4 (20 %)	3 (30 %)
Age moyen au moment de la RT2	55	55
Volume PTV RTHS (cc)	31	30
Statut MGMT :		
- Méthylés	9 (45 %)	5 (50 %)
- Non méthylés	8 (40 %)	2 (20 %)
- Valeurs manquantes	3 (15 %)	3 (30 %)

Abréviations :

GB :	Glioblastome
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
TEP :	Tomographie par émission de positons
IDH :	Isocitrate déshydrogénase
FISH :	Hybridation in situ fluorescente
MGMT :	O6 méthyl guanine transférase
IHC :	Immunohistochimie
TMZ :	Témazolomide ou témodal
IDH WT :	IDH Wild Type
EGFR :	Epidermal growth factor receptor
SSP :	Survie sans progression
SG :	Survie Globale
RT :	Radiothérapie
Gy :	Gray
CT :	Chimiothérapie
PCV :	Procarbazine, CCNU, Vincristine
BEV :	Bevacizumab
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
RT2 :	Ré-irradiation
RTHS :	RT hypofractionnée en conditions stéréotaxiques
RTNF :	RT normofractionnée
RTS :	RT stéréotaxique
GK :	Gamma Knife
GTV :	Gross tumor volume
CTV :	Clinical target volume
PTV :	Planning target volume
HTIC :	Hypertension intra crânienne

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introduction :

Le pronostic des tumeurs gliales cérébrales est très sombre et la majorité des patients rechutent. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement standard à la récurrence et le choix du traitement s'articule entre la chirurgie et/ou la chimiothérapie et/ou la ré-irradiation et/ou les soins de support. Nous rapportons ici notre expérience rétrospective et monocentrique concernant la ré-irradiation de gliomes récidivants de grade II à IV.

Matériel et Méthodes :

Entre septembre 2010 et janvier 2019, 44 patients atteints de gliomes de grade II à IV récidivants ont été traités par ré-irradiation (RT2). Trois types de RT2 ont été utilisés : Radiothérapie (RT) hypofractionnée en conditions stéréotaxiques (RTHS), RT normofractionnée (RTNF), ou une combinaison des deux types précédents. Les patients pouvaient recevoir en concomitant et/ou en adjuvant de cette RT2 soit du bevacizumab (BEV) ± chimiothérapie (CT) soit du témozolomide (TMZ) soit aucun traitement. Une analyse multivariée de la survie globale depuis le diagnostic initial et depuis la RT2 selon le modèle Cox et une analyse complémentaire RPA (Recursive Partitioning Analysis) ont été réalisées.

Résultats :

La médiane de survie globale depuis le diagnostic initial et depuis la RT2 a été respectivement de 41.2 mois et 9.1 mois dans la population totale, de 139.5 et 23.3 mois dans le sous-groupe IDH muté et de 31.5 et 6.5 mois dans le sous-groupe IDH non muté. Le statut IDH non muté, l'expression élevée de la mutation p53, l'administration de BEV en concomitant et l'absence d'administration de traitement adjuvant à la RT2 ont été associés de manière significative à une détérioration de la SG depuis la RT2. L'analyse RPA a permis de montrer que les patients porteurs de tumeurs bifocales ne bénéficieraient pas de la RT2 et que le BEV concomitant pourrait être délétère chez les patients IDH non mutés.

Conclusion :

La ré-irradiation des tumeurs gliales cérébrales semble efficace et associée à une très bonne tolérance. Nos hypothèses concernant la place de l'Avastin en concomitant sont à étayer par des études supplémentaires.

Mots-clés : Gliomes cérébraux, glioblastomes, radiothérapie, ré-irradiation, chimiothérapie.