



HAL
open science

Les glioblastomes moléculaires sont-ils une seule entité? : étude de cohorte rétrospective à propos de 50 patients suivis à l'AP-HM

Dylan Bocha Wa Bocha Mandeka

► **To cite this version:**

Dylan Bocha Wa Bocha Mandeka. Les glioblastomes moléculaires sont-ils une seule entité? : étude de cohorte rétrospective à propos de 50 patients suivis à l'AP-HM. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04583687

HAL Id: dumas-04583687

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04583687>

Submitted on 22 May 2024

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.

**Les glioblastomes moléculaires sont-ils une seule entité ? Etude de cohorte
rétrospective à propos de 50 patients suivis à l'AP-HM**

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

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 17 Mai 2024

Par Monsieur Dylan BOCHA WA BOCHA MANDEKA

Né le 23 mai 1996 à Lille (59)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE OPTION ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

Membres du Jury de la Thèse :

| | |
|---|------------------|
| Monsieur le Professeur CHINOT Olivier | Président |
| Madame le Professeur PADOVANI Laetitia | Directeur |
| Monsieur le Docteur APPAY Romain | Assesseur |
| Monsieur le Docteur TESTUD Benoît | Assesseur |

**Les glioblastomes moléculaires sont-ils une seule entité ? Etude de cohorte
rétrospective à propos de 50 patients suivis à l'AP-HM**

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

Présentée et publiquement soutenue devant

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

Le 17 Mai 2024

Par Monsieur Dylan BOCHA WA BOCHA MANDEKA

Né le 23 mai 1996 à Lille (59)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ONCOLOGIE OPTION ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE

Membres du Jury de la Thèse :

| | |
|---|------------------|
| Monsieur le Professeur CHINOT Olivier | Président |
| Madame le Professeur PADOVANI Laetitia | Directeur |
| Monsieur le Docteur APPAY Romain | Assesseur |
| Monsieur le Docteur TESTUD Benoît | Assesseur |

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge
ALBANESE Jacques
ALDIGHERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AMBROSI Pierre
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Daniel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNET Jean-Louis
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOURGADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DEJOU Jacques
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DENIS Danièle
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
DURAND Jean-Marc
ENJALBERT Alain
ERARD Jacques
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FIGARELLA-BRANGER Dominique
FONTES Michel
FOUREL Jean
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROB Jean-Jacques
GROULIER Pierre
GUYS Jean-Michel
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HARLE Jean-Robert
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEGRE Régis
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARIANI Paul
MARTIN Claude
MARTINI Louis
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHEL Jean
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

| | |
|--------------------------------|------------|
| Pr AMBROSI Pierre | 31/08/2026 |
| Pr OLIVE Daniel | 31/08/2026 |
| Pr ROUDIER Jean | 31/08/2026 |
| Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique | 31/08/2025 |
| Pr HARLE Jean-Robert | 31/08/2025 |
| Pr PANUEL Michel | 31/08/2025 |
| Pr BOUBLI Léon | 31/08/2024 |
| Pr LEGRE Régis | 31/08/2024 |
| Pr RAOULT Didier | 31/08/2024 |
| Pr BERLAND Yvon | 31/08/2024 |
| Pr CHARPIN Denis | 31/08/2024 |
| Pr CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2024 |
| Pr BONGRAND Pierre | 31/08/2024 |
| Pr COZZONE Patrick | 31/08/2024 |
| Pr MARANINCHI Dominique | 31/08/2024 |
| Pr NAZARIAN Serge | 31/08/2024 |

2022

| | |
|--------------------------------|------------|
| Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique | 31/08/2025 |
| Pr HARLE Jean-Robert | 31/08/2025 |
| Pr PANUEL Michel | 31/08/2025 |
| Pr BOUBLI Léon | 31/08/2024 |
| Pr LEGRE Régis | 31/08/2024 |
| Pr RAOULT Didier | 31/08/2024 |
| Pr DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| Pr GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| Pr SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| Pr SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| Pr BERLAND Yvon | 31/08/2023 |
| Pr CHARPIN Denis | 31/08/2023 |
| Pr CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2023 |
| Pr BONGRAND Pierre | 31/08/2023 |
| Pr COZZONE Patrick | 31/08/2023 |
| Pr FONTES Michel | 31/08/2023 |
| Pr MARANINCHI Dominique | 31/08/2023 |
| Pr NAZARIAN Serge | 31/08/2023 |
| Pr DEJOU Jacques | 31/08/2023 |
| Pr HUE Olivier | 31/08/2023 |

2021

| | |
|-------------------------|------------|
| Pr BOUBLI Léon | 31/08/2024 |
| Pr LEGRE Régis | 31/08/2024 |
| Pr RAOULT Didier | 31/08/2024 |
| Pr DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| Pr GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| Pr SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| Pr SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| Pr BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| Pr CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| Pr CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| Pr FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| Pr BONGRAND Pierre | 31/08/2022 |
| Pr BRUNET Christian | 31/08/2022 |
| Pr COZZONE Patrick | 31/08/2022 |
| Pr FAVRE Roger | 31/08/2022 |
| Pr FONTES Michel | 31/08/2022 |
| Pr NAZARIAN Serge | 31/08/2022 |
| Pr OLIVER Charles | 31/08/2022 |

2020

| | |
|-------------------------|------------|
| Pr DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| Pr GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| Pr SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| Pr SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| Pr BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| Pr CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| Pr CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| Pr FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| Pr BONGRAND Pierre | 31/08/2021 |
| Pr COZZONE Patrick | 31/08/2021 |
| Pr FAVRE Roger | 31/08/2021 |
| Pr FONTES Michel | 31/08/2021 |
| Pr NAZARIAN Serge | 31/08/2021 |
| Pr WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2021 |

2019

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

2018

| | | |
|----|----------------------|------------|
| Pr | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| Pr | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| Pr | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| Pr | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| Pr | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| Pr | OLIVER Charles | 31/08/2019 |
| Pr | RIDINGS Bernard | 31/08/2021 |

2017

| | | |
|----|---------------------|------------|
| Pr | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| Pr | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| Pr | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| Pr | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| Pr | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| Pr | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| Pr | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| Pr | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

2016

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

2015

| | | |
|----|----------------------|------------|
| Pr | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| Pr | COURAND François | 31/08/2018 |
| Pr | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| Pr | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| Pr | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| Pr | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

2014

| | | |
|----|---------------------|------------|
| Pr | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| Pr | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| Pr | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| Pr | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| Pr | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

2013

| | | |
|----|----------------------------|------------|
| Pr | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| Pr | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| Pr | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| Pr | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| Pr | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| Pr | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| Pr | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| Pr | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |

2012

| | |
|-------------------------|------------|
| Pr AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| Pr BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| Pr CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| Pr FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| Pr MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| Pr OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| Pr VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |

2011

| | |
|----------------------|------------|
| Pr DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| Pr MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| Pr METRAS Dominique | 31/08/2015 |

2010

| | |
|-------------------|------------|
| Pr MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
|-------------------|------------|

2009

| | |
|--------------------|------------|
| Pr DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| Pr VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |

2008

| | |
|----------------------|------------|
| Pr LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Pr JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| Pr PONCET Michel | 31/08/2011 |
| Pr KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| Pr ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
Pr A. DAVIGNON (Canada)
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

| | | |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| AGOSTINI FERRANDES Aubert | CASTINETTI Frédéric | FLECHER Xavier |
| ALIMI Yves | CECCALDI Mathieu | FOUILLOUX Virginie |
| AMABILE Philippe | CERMOLACCE Michel | FOTI Bruno |
| ANDRE Nicolas | CHAGNAUD Christophe | FOURNIER Pierre-Edouard |
| ARGENSON Jean-Noël | CHAMBOST Hervé | FRANCESCHI Frédéric |
| ASTOUL Philippe | CHAMPSAUR Pierre | FUENTES Stéphane |
| ATTARIAN Shahram | CHANEZ Pascal | GABERT Jean |
| AUDOIN Bertrand | CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle | GABORIT Bénédicte |
| AUQUIER Pascal | CHARREL Rémi | GAINNIER Marc |
| AVIERINOS Jean-François | CHAUMOITRE Kathia | GARCIA Stéphane (disponibilité) |
| AZULAY Jean-Philippe | CHIARONI Jacques | GARIBOLDI Vlad |
| BARLIER-SETTI Anne | CHINOT Olivier | GAUDART Jean |
| BARLOGIS Vincent | CHOSSEGROS Cyrille | GAUDY-MARQUESTE Caroline |
| BARTHET Marc | COLLART Frédéric | GENTILE Stéphanie |
| BARTOLI Christophe | COSTELLO Régis | GERBEAUX Patrick |
| BARTOLI Jean-Michel | COUDERC Anne-Laure | GEROLAMI/SANTANDREA René |
| BARTOLI Michel | COURBIERE Blandine | GILBERT/ALESSI Marie-Christine |
| BARTOLOMEI Fabrice | CRAVELLO Ludovic | GIORGI Roch |
| BASTIDE Cyrille | CUISSET Thomas | GIOVANNI Antoine |
| BAT Flora | CUNY Thomas | GIRARD Nadine |
| BELIARD-LASSERRE Sophie | DA FONSECA David | GIRAUD/CHABROL Brigitte |
| BENSOUSSAN Laurent | DAHAN-ALCARAZ Laetitia | GONCALVES Anthony |
| BERBIS Philippe | DANIEL Laurent | GONZALEZ Jean- Michel |
| BERBIS Julie | DARMON Patrice | GRAILLON Thomas |
| BERDAH Stéphane | DAUMAS Aurélie | GRANEL/REY Brigitte |
| BEROUD Christophe | DAVID Thierry | GRANDVAL Philippe |
| BERTRAND Baptiste | D'ERCOLE Claude | GREILLIER Laurent |
| BERTUCCI François | D'JOURNO Xavier | GUEDJ Eric |
| BEYER-BERJOT Laura | DEHARO Jean-Claude | GUIEU Régis |
| BLAISE Didier | DELAPORTE Emmanuel | GUIS Sandrine |
| BLANC Julie | DESSI Patrick (Surnombre) | GUYOT-CECCALDI Laurent |
| BLIN Olivier | DEVILLIER Raynier | GUYE Maxime |
| BLONDEL Benjamin | DISDIER Patrick | HABIB Gilbert |
| BOISSIER Romain | DODDOLI Christophe | HARDWIGSEN Jean |
| BONIN/GUILLAUME Sylvie | DRANCOURT Michel | HOUVENAEGHEL Gilles |
| BONELLO Laurent | DUBOURG Grégory | HRAIECH Sami |
| BOULATE David | DUBUS Jean-Christophe | JACQUIER Alexis |
| BOYER Laurent | DUFFAUD Florence | JOURDE-CHICHE Noémie |
| BREGEON Fabienne | DUFOUR Henry | JOUE Jean-Luc |
| BRETELLE Florence | DUSSOL Bertrand | KAPLANSKI Gilles |
| BROUQUI Philippe | EBBO Mikaël | KARSENTY Gilles |
| BRUDER Nicolas | ESCLASSAN Rémi | KERBAUL François (détachement) |
| BRUE Thierry | EUSEBIO Alexandre | KRAHN Martin |
| BRUNET Philippe | FABRE Alexandre | LAFFORGUE Pierre |
| BUKIET Frédéric | FAKHRY Nicolas | LAGIER Jean-Christophe |
| BURTEY Stéphane | FAURE Alice | LAMBAUDIE Eric |
| CARCOPINO-TUSOLI Xavier | FELICIAN Olivier | LANCON Christophe |
| CASANOVA Dominique | FENOLLAR Florence | LA SCOLA Bernard |

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

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

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

| | | |
|--|---|---|
| ABOUDHARAM Gérard | GIRAUD Thomas | RESSEGUIER Noémie |
| AHERFI Sarah | GIRAUDEAU Anne | ROBERT Philippe |
| ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>) | GIUSIANO COURCAMBECK Sophie | ROBERT Thomas |
| ANTEZACK Angéline | GOURIET Frédérique | ROCHE-POGGI Philippe |
| APPAY Romain | GRIMALDI Stéphane | ROCHIGNEUX Philippe |
| ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>) | GUERIN Carole | ROMANET Pauline |
| BALLESTER Benoit | GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné | SABATIER Renaud |
| BARON Sophie | GUIDON Catherine | SARI-MINODIER Irène |
| BEGE Thierry | GUIBVARC'H Maud | SAULTIER Paul |
| BELLONI Didier | GUIVARCH Jokthan | SAVEANU Alexandru |
| BENYAMINE Audrey | HABERT Paul | SILVESTRI Frédéric |
| BIRNBAUM David | HAK Jean-François | STELLMANN Jan-Patrick |
| BLANCHET Isabelle | HAUTIER Aurélie | STEPHAN Grégory |
| BOBOT Mickael | HEIM Xavier | SUCHON Pierre |
| BOHAR Jacques | IBRAHIM KOSTA Manal | <i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i> |
| BONINI Francesca | JACQUOT Bruno | TOSELLO Alain |
| BOUCRAUT Joseph | JALOUX Charlotte | TROUDE Lucas |
| BOULAMERY Audrey | JARROT Pierre-André | TROUSSE Delphine |
| BOULLU/CIOCCA Sandrine | KASPI-PEZZOLI Elise | TUCHTAN-TORRENTS Lucile |
| BOUSSEN Salah Michel | L'OLLIVIER Coralie | VELY Frédéric |
| BUFFAT Christophe | LABORDE Gilles | VENTON Geoffroy |
| CAMILLERI Serge | LABIT-BOUVIER Corinne | ZATTARA/CANNONI Hélène |
| CAMOIN Ariane | LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina | |
| CAMPANA Fabrice | LAGARDE Stanislas | |
| CARRON Romain | <i>LAGIER Aude (disponibilité)</i> | |
| CASAZZA Estelle | LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude | |
| CASSAGNE Carole | LAMBERT Isabelle | |
| CATHERINE Jean-Hugues | LAURENT Michel | |
| CHAUDET Hervé | LENOIR Marien | |
| CHOPINET Sophie | LEVY/MOZZICONACCI Annie | |
| CHRETIEN Anne-Sophie | MAAROUF Adil | |
| COZE Carole | MACAGNO Nicolas | |
| <i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i> | MALISSEN Nausicaa | |
| DALES Jean-Philippe | <i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i> | |
| DARIEL Anne | MEGE Diane | |
| DEHARO Pierre | MENSE Chloé | |
| DELLIAUX Stéphane | MENU Estelle | |
| DELTEIL Clémence | MORAND-HUGUET Aurélie | |
| DESPLAT/JEGO Sophie | MOTTOLA GHIGO Giovanna | |
| DUCONSEIL Pauline | NETTER Antoine | |
| DUFOUR Jean-Charles | NINOVE Laetitia | |
| ELDIN Carole | NOIRRIE-ESCLASSAN Emmanuelle | |
| FOLETTI Jean- Marc | NOUGAIREDE Antoine | |
| FRANKEL Diane | PAULMYER/LACROIX Odile | |
| FROMNOT Julien | PIZZO Francesca | |
| GARCIAZ Sylvain | POMMEL Ludovic | |
| GASTALDI Marguerite | PRECKEL Bernard-Eric | |
| GAUDRY Marine | PROST Solène | |
| GELSI/BOYER Véronique | RE Jean-Philippe | |

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

| | |
|-------------------|--------------------|
| AUTHIER Guillaume | HOUDANT Benjamin |
| CAORS Béatrice | MIRAPEIX Sébastien |
| CHAULLET Karine | MULLER Philippe |
| ERCOLANO Bruno | ROSTAGNO Stéphan |
| HENRY Joannie | |

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ 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)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (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)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

◆ **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)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF)
(69ème section)

◆ **BIostatISTIQUES,
INFORMATIQUE MEDICALE
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)
ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

◆ **CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (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)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)
BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

FAURE Alice (PU PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) (détachement)
DARIEL Anne (MCU-PH)

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

◆ **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GONZALEZ Jean-Michel (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (PU-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)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

◆ IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)
FERON François (PR) (69ème section)
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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)

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

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

◆ **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (MCU-PH)

◆ **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

◆ PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ 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)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **PSYCHOLOGIE -
PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **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)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

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

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

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

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse :

Au Pr Olivier Chinot, merci pour l'honneur que vous me faites de présider ma thèse, merci aussi pour vos remarques et conseils que vous nous avez apportés dans le cadre de ce travail notamment lors des réunions PETRANSLA

Au Dr Romain APPAY, merci tout d'abord à toi et au Pr Dominique Figarella-Branger de nous avoir proposés cette réflexion sur les glioblastomes moléculaires et de m'avoir fait confiance pour travailler sur cette cohorte de patients.

Merci pour toute l'aide que tu nous as apportés dans ce travail : relectures, compléments de biologie moléculaire ; merci pour toutes tes explications, ta disponibilité chaque fois que j'avais besoin de toi et d'avoir accepté de relire mon travail

Au Dr Benoit TESTUD, merci à toi d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'avoir pris le temps de relire toutes les IRM pour notre étude, aussi pour tes explications sur les séquences de perfusion et diffusion. J'espère apprendre davantage dans le cadre de mon semestre en radiologie cet été

Au Pr Laetitia PADOVANI, mille mercis !!! Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir encadré dans ce travail, merci pour l'aide que tu m'auras apporté (malgré la distance pendant l'interchu à Lyon) et que tu m'apporteras pour la publication finale de cette étude.

*Merci d'avoir fait le nécessaire pour l'interchu au Centre Léon Bérard de Lyon
Merci aussi pour ces 2 semestres passés dans ton service, pour tout ce que tu m'as enseigné, de la vision que tu m'as transmise de notre spécialité d'oncologue radiothérapeute : je pense sincèrement que ma pratique future s'en inspirera*

A mon statisticien, merci Mohamed d'avoir travaillé avec nous sur cette étude, de ton aide précieuse et de m'avoir donné envie de faire un master 2 de stats

A tous les médecins, les équipes paramédicales que j'ai croisé sur parcours d'interne sur mes différentes semestres marseillais, avignonnais, lyonnais ; merci pour tout ce que m'avez apporté ; merci à mes co internes d'oncologie

Merci à mes proches pour leur soutien à travers ces 11 années d'études et d'avoir toujours cru en moi...

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| <u>Introduction</u> | 2 |
| <u>Matériels et méthodes</u> | 5 |
| Analyses statistiques | 6 |
| <u>Résultats</u> | 7 |
| Caractéristiques de la population | 7 |
| Survie globale | 7 |
| Survie sans progression | 11 |
| Récidive | 11 |
| <u>Discussion</u> | 18 |
| Forces | 23 |
| Limites | 23 |
| <u>Conclusion</u> | 24 |
| <u>Bibliographie</u> | 25 |
| <u>Annexes</u> | 29 |
| <u>Abréviations</u> | 30 |

INTRODUCTION

Afin de prendre en considération les progrès scientifiques dans la compréhension des bases onco-génomiques des tumeurs, la classification des tumeurs du système nerveux central (SNC) publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a évolué substantiellement depuis sa première instauration au milieu du XXe siècle. Le début du XXIe siècle a notamment été marqué par le développement et l'essor des techniques de biologie moléculaire ayant permis des avancées majeures dans la compréhension des altérations génétiques de la gliomagénèse et l'identification de nouveaux biomarqueurs moléculaires d'intérêts pronostiques majeurs.

Initialement basée sur des critères purement histologiques, la classification des tumeurs du SNC publiée par l'OMS a ainsi progressivement intégré des données moléculaires afin d'améliorer la précision diagnostique et la stratification pronostique(1). La révision de la 4e édition publiée en 2016 a introduit pour la première fois une classification basée sur des critères moléculaires en plus des critères histologiques, reflétant un changement de paradigme dans la classification des cancers. Il s'agissait de la toute première classification dite « histomoléculaire » avec l'introduction du concept de « diagnostic intégré »(2)(3).

Afin de prendre en considération l'avancée perpétuelle des connaissances, le consortium d'experts formé à l'initiative de D.N. Louis et A. Von Deimling, le cIMPACT-NOW (Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – Not Official WHO), a été établi avec pour mission de publier régulièrement des recommandations permettant une meilleure classification des tumeurs du SNC entre la parution des éditions officielles. S'appuyant sur la mise à jour de la quatrième édition de 2016 ainsi que sur les nombreuses recommandations du consortium c-IMPAC-NOW, D.N. Louis a supervisé la publication d'une cinquième édition de la classification des tumeurs du SNC de l'OMS en 2021(4).

Cette classification a majoré l'importance de la caractérisation moléculaire des tumeurs. Dans cette dernière édition, les gliomes diffus de l'adulte comprennent trois

types tumoraux : (1) les astrocytomes diffus IDH-mutés (pouvant être de grade 2, 3 ou 4), (2) les oligodendrogliomes IDH-mutés et 1p/19q-codélétés (pouvant être de grade 2 ou 3) et (3) les glioblastomes, IDH-non mutés de grade 4 (GB). Le terme « glioblastome » est maintenant réservé aux gliomes de haut grade IDH-non mutés. Suivant les recommandations proposées par le consortium c-IMPACT, dans cette 5e édition, un diagnostic de glioblastome, IDH-non muté peut être établi dans le cas d'un gliome astrocytaire diffus IDH-non muté en l'absence de critère histologique de malignité s'il présente au moins l'une de ces trois altérations moléculaires suivantes : une mutation du promoteur de TERT, la combinaison d'un gain du chromosome 7 et d'une perte du chromosome 10 (+7/-10) ou une amplification du gène EGFR.

Historiquement, compte tenu de l'absence de critère histologique de malignité, les gliomes diffus astrocytaires IDH-non mutés avec altération moléculaire de glioblastome (GBmol), étaient classés comme des gliomes de bas grade et traités comme tels(5–8).

Bien que centre dépendant, sans réelle recommandation de prise en charge et compte tenu du diagnostic de glioblastome IDH-non muté de grade 4, le traitement actuel de ces GBmol repose sur une radiochimiothérapie selon le schéma de Stupp ou selon le schéma de Perry chez le sujet âgé, précédée d'une chirurgie d'exérèse quand elle est réalisable(9,10).

La reconnaissance du diagnostic de glioblastome IDH-non muté de grade 4 reposant sur la présence d'altérations moléculaires en l'absence de signe d'agressivité étant nouvelle, il y a peu de données dans la littérature concernant ce type morphologique ; la plupart des études publiées rapportent uniquement la description des caractéristiques cliniques, radiologiques, histologiques et moléculaires des GBmol(11–14).

Ces études excluent les patients ayant une prise de contraste à l'IRM (imagerie par résonance magnétique) en supposant qu'il s'agit de glioblastomes IDH-non mutés avec des biopsies faussement négatives (ne mettant pas en évidence de prolifération capillaire ou de nécrose) et donc une erreur de diagnostic.

Les études rapportant des données de survie sont peu nombreuses et contradictoires avec une survie globale (SG) médiane comprise entre 14 mois et 88 mois(11–13).

C'est dans ce contexte que, nous rapportons l'expérience monocentrique au sujet d'une cohorte de gliomes astrocytaires diffus sans critères microscopiques de malignité et pour lesquels un diagnostic de glioblastome IDH-non muté a été retenu sur la présence d'une mutation du promoteur de TERT.

L'objectif de cette étude est de réaliser une analyse descriptive de ces tumeurs, d'identifier des critères pronostiques de SG et de survie sans progression (SSP) et d'analyser leur comportement à la récurrence par rapport à l'irradiation.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de patients atteints d'un glioblastome IDH-non muté de grade 4, diagnostiqués entre 2018 et 2022 à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Les critères d'inclusion histopathologiques étaient les suivants :

- Sur biopsie ou pièce opératoire après résection chirurgicale
- Tumeur correspondant à une prolifération gliale sans prolifération endothélio-capillaire ni nécrose
- Mise en évidence d'une mutation du promoteur TERT en biologie moléculaire.

Les patients ont bénéficié d'une IRM préopératoire multiparamétrique comprenant des séquences T1 avant et après injection de gadolinium, T2*, T2 FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) et des séquences de perfusion et de diffusion.

Chacune de ces imageries initiales et à la récurrence a fait l'objet d'une double lecture par 2 radiologues de façon indépendante.

La localisation de la biopsie par rapport à la prise de contraste a été déterminée après fusion de l'imagerie post-biopsie avec les séquences de prise de contraste et/ou de restriction de diffusion et/ou de néo angiogenèse et/ ou T2 FLAIR de l'IRM initiale. Les localisations sont ainsi classées en 3 groupes : au centre de la lésion, en bordure de lésion, à distance de la lésion.

Le diagnostic de récurrence a été discuté et validé en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de Neuro-oncologie.

Cette récurrence est documentée par une IRM multiparamétrique et plus ou moins par une tomographie par émission de positons (TEP) au FDG (fluorodésoxyglucose) ou FDOPA (fluoro-dihydroxyphénylalanine).

Nous avons recueilli pour chaque patient les variables cliniques, histologiques (notamment l'activité mitotique (AM) qui correspond au grade morphologique (<1 mitose/mm² = grade 2 ; >1 mitose/mm² = grade 3)), moléculaires, radiologiques (sur l'IRM diagnostique et de récurrence), métaboliques, thérapeutiques, les dates de suivi, de récurrence et de décès. Nous avons aussi analysé la localisation de la récurrence par

rapport au plan de radiothérapie (isodose de récurrence) pour les patients ayant reçu une radiothérapie.

Cette étude et le recueil de données ont été effectués après déclaration au comité d'éthique de notre institution et en accord avec le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD). Toutes les données ont été recueillies anonymement.

Analyses statistiques

Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, radiologiques, histopathologiques et thérapeutiques des patients. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages et fréquences ; les variables quantitatives sont exprimées en médiane, moyenne, interquartile, minimum et maximum.

La survie globale est définie comme étant le temps entre la date de diagnostic et la date des dernières nouvelles (date de décès, date de point, date des dernières nouvelles). La survie sans progression est définie comme étant le temps entre la date de diagnostic et la date de récurrence (incluant la récurrence ou le décès). Nous avons calculé le suivi médian de la cohorte ainsi que le « person-time follow-up rate »(PTFR)(15).

Les courbes de survie globale et de survie sans récurrence ont été estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et comparées par un test du log-rank.

Nous avons utilisé le modèle de Cox pour réaliser une analyse univariée et multivariée afin d'identifier des facteurs pronostiques de SG et de SSP. L'analyse multivariée comprend les variables du modèle univarié ayant un $p < 0.1$ ou ayant une pertinence clinique. Le seuil de significativité des variables est de 0,05. Les hazard ratio (HR) sont présentés avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%).

RESULTATS

Caractéristiques de la population

50 sujets, comprenant 32 hommes et 18 femmes, ont été inclus dans cette étude. La moyenne d'âge est de 61,6 ans (médiane de 64,5 ans). L'IK (index de Karnosky) est de 75,5% en moyenne.

L'analyse des variations du nombre de copies du génome obtenu à partir de l'analyse du profil de méthylation a permis de décrire dans cette population de GBmol : 28% d'amplification de l'EGFR, 8% de +7/-10. Par ailleurs, 34% des tumeurs présentent une hyperméthylation du promoteur MGMT.

Le suivi médian est de 17,7 mois. Le PTFR est de 75%.

L'ensemble des caractéristiques de la cohorte est illustré dans les tableaux 1, 2, 3 et 4.

Au moment de l'analyse, 70% des patients sont décédés, 26% sont en vie et 4% sont perdus de vue.

Survie globale

La SG est en moyenne de 23,6 mois (médiane = 16,8) (figure1).

Il y a une différence significative de SG entre les patients présentant une prise de contraste à l'IRM (moyenne de 16,46 mois ; IC95% (12,24 ; 20,68)) et les patients ne présentant pas de prise de contraste (moyenne de 34,10 mois ; IC95% (23,39 ; 44,81) (p=0,028).

Nous constatons aussi une différence de SG entre les patients présentant une restriction de la diffusion et ceux ne présentant pas de restriction de la diffusion (avec restriction de la diffusion : moyenne 13,59 mois ; IC95% (9,86 ; 17,31) ; sans restriction de la diffusion : moyenne 33,78 ; IC95% (23,91 ; 43,65) ; p=0,004).

Il y a une différence significative de SG de 4 mois entre les patients présentant une augmentation de l'activité mitotique (plus de 1 mitose par mm²) et ceux ne présentant pas d'augmentation de l'activité mitotique (moins de 1 mitose par mm²) (>1 mitose/mm² : moyenne 24,04 ; IC95% (5,74 ; 42,34) ; <1 mitose/mm² : moyenne 28,03 ; IC95% (20,77 ; 35,29) ; p=0,012). En revanche, il n'y a pas de différence

| Caractéristiques cliniques initiales | |
|--------------------------------------|-------------------|
| Total, n (%) : | 50 (100%) |
| Sexe, n (%) : | |
| - Homme | 32 (64%) |
| - Femme | 18 (36%) |
| Age, (années) : | |
| - Moyenne (min – max) | 61,6 (31 - 82) |
| - Médiane (IQ1-IQ3) | 64,5 (54 – 69,25) |
| Index de Karnosky : | |
| - Moyenne (min – max) | 75,5 (50 - 100) |
| - Médiane (IQ1-IQ3) | 80 (70 – 80) |
| Symptômes initiaux, n (%) : | |
| - Asymptomatique | 1 (2%) |
| - Déficit sensitif | 1 (2%) |
| - Déficit moteur | 11 (22%) |
| - Crise convulsive | 27 (54%) |
| - Confusion | 4 (8%) |
| - Malaise, AEG | 1 (2%) |
| - DM | 5 (10%) |
| Corticothérapie, n (%) : | |
| - Non | 12 (24%) |
| - Oui | 31 (62%) |
| - DM | 7 (14%) |
| - Dose (moy, me) | 53 (40) |

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques au diagnostic

AEG = altération de l'état général

DM = données manquantes ;

IQ = interquartile ; Max = maximum ;

Min = minimum ; moy = moyenne ; me = médiane

| Caractéristiques radiologiques et métaboliques initiales | |
|--|-----------|
| Total, n (%) : | 50 (100%) |
| Prise de contraste, n (%) : | |
| - Non | 25 (50%) |
| - Oui | 20 (40%) |
| - DM | 5 (10%) |
| Restriction de la diffusion, n (%) : | |
| - Non | 28 (56%) |
| - Oui | 13 (26%) |
| - DM | 9 (18%) |
| Néoangiogenèse, n (%) : | |
| - Non | 20 (40%) |
| - Oui | 15 (30%) |
| - DM | 15 (30%) |
| Localisation, n (%) : | |
| - Frontale | 15 (30%) |
| - Pariétale | 4 (8%) |
| - Temporale | 34 (68%) |
| - Occipitale | 6 (12%) |
| - Tronc cérébral | 3 (6%) |
| - Corps calleux | 11 (22%) |
| - NGC/Thalamus | 13 (26%) |
| - DM | 5 (10%) |
| Atteinte bilatérale, n (%) : | |
| - Non | 34 (68%) |
| - Oui | 11 (22%) |
| - DM | 5 (10%) |
| TEP, n (%) : | |
| - Hypermétabolisme | 4 (8%) |
| - Hypométabolisme | 3 (6%) |
| - Normal | 5 (10%) |
| - DM | 38 (76%) |
| Localisation de la biopsie, n (%) : | |
| - Centre de la lésion | 28 (56%) |
| - Bord de la lésion | 9(44%) |
| - A distance de la lésion | 4 (8%) |
| - DM | 9 (18%) |

Tableau 2 : Caractéristiques radiologiques et métaboliques au diagnostic

DM = données manquantes ;

NGC = Noyaux gris centraux

| Caractéristiques histologiques et moléculaires | |
|--|----------|
| Activité mitotique, n (%) : | |
| - <1/mm ² | 28 (56%) |
| - >1/mm ² | 22 (44%) |
| Amplification du gène EGFR n, (%) | 14 (28%) |
| +7/-10 n, (%) | 4 (8%) |
| Hyperméthylation du promoteur MGMT n, (%) | 17 (34%) |
| Mutation PTEN n, (%) | 10 (20%) |
| Délétion CDKN2A n, (%) | 3 (6%) |

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques et moléculaires

| Traitements de 1 ^{ère} ligne | |
|---|----------|
| Chirurgie, n (%) : | |
| - Exérèse complète | 4 (8%) |
| - Exérèse partielle | 5 (10%) |
| - Biopsie | 36 (72%) |
| - DM | 5 (10%) |
| Complications post-opératoires, n (%) : | |
| - Pas de complication | 38 (76%) |
| - Crise convulsive | 2 (4%) |
| - Vasculaire | 3 (6%) |
| - Motrice | 2 (4%) |
| - DM | 5 (10%) |
| Radiothérapie, n (%) : | |
| - Non | 14 (28%) |
| - Oui | 31 (62%) |
| - DM | 5 (10%) |
| Chimiothérapie d'entretien, n (%) : | |
| - Non | 6 (12%) |
| - Oui | 25 (50%) |
| - DM/NA | 19 (38%) |
| Chimiothérapie avant RTCT, n (%) : | |
| - Non | 19 (38%) |
| - Oui | 12 (24%) |
| - DM/NA | 19 (38%) |
| Chimiothérapie exclusive, n (%) : | |
| - Non | 33 (66%) |
| - Oui | 11 (22%) |
| - DM | 6 (12%) |
| Bevacizumab, n (%) : | |
| - Non | 39 (78%) |
| - Oui | 6 (12%) |
| - DM | 5 (10%) |

Tableau 4 : 1^{ère} ligne thérapeutique
DM = données manquantes ; NA = non adapté

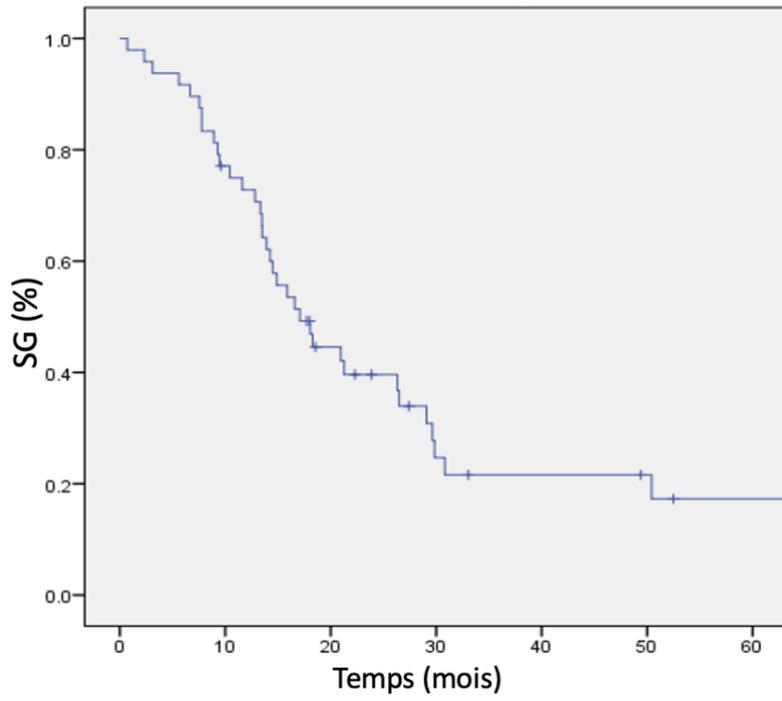


Figure 1 : Survie globale de la population depuis le diagnostic

significative de SG entre les patients présentant une hyperméthylation du promoteur MGMT (moyenne 27,66 ; IC95% (11,47 ; 43,86)) et les patients qui n'ont pas d'hyperméthylation du promoteur (moyenne 24,13 ; IC95% (16,89 ; 31,37) $p=0,71$). L'ensemble des courbes de survie est illustré sur les figures 2 et 3.

Les résultats des analyses uni et multivariée concernant la SG sont disponibles dans les tableaux 5 et 6.

En analyse multivariée, les variables qui impactent de façon significative la SG des patients sont : le sexe (HR=0,307 ; $p=0,02$), la restriction de la diffusion (HR=3,32 ; $p=0,05$), la radiochimiothérapie (HR=0,345 ; $p=0,05$) et l'état général (HR=0,92 ; $p=0,004$). Nous pouvons noter que la prise de contraste n'est pas associée à des différences significatives de SG en analyse multivariée : HR 0,478 ; $p=0,17$. La présence d'une hyperméthylation du promoteur MGMT n'est pas associée à une meilleure SG : HR=0,729 ; $p=0,51$.

Les patients biopsiés à distance peuvent être interprétés comme de possibles faux négatifs et fausser les résultats, notamment de l'analyse multivariée. Une seconde analyse a été réalisée sur la population excluant ces patients : le sexe, l'état général ainsi que la restriction de la diffusion (HR=6,32 ; $p=0,01$) restent significativement associés à la SG.

Survie sans progression

Nous retrouvons une SSP moyenne de 14,5 mois (médiane = 11,2 mois) (figure 4).

Les résultats des analyses uni et multivariée concernant la SSP figurent dans les tableaux 7 et 8.

Seule la restriction de la diffusion est associée à une différence significative de SSP en analyse multivariée (HR=2,98 ; $p=0,021$).

Récidive

87,2% des patients présentent une récurrence. Dans 70% des cas, elle intéresse le même lobe. Elle survient pour 13 patients sur 20 sur une isodose supérieure à 50% et pour 12 patients sur une isodose supérieure à 90% (tableau 9).

Une prise de contraste en séquence T1 avec injection de gadolinium est retrouvée dans 88,2% des cas et une restriction de diffusion est retrouvée dans 23,5% des cas.

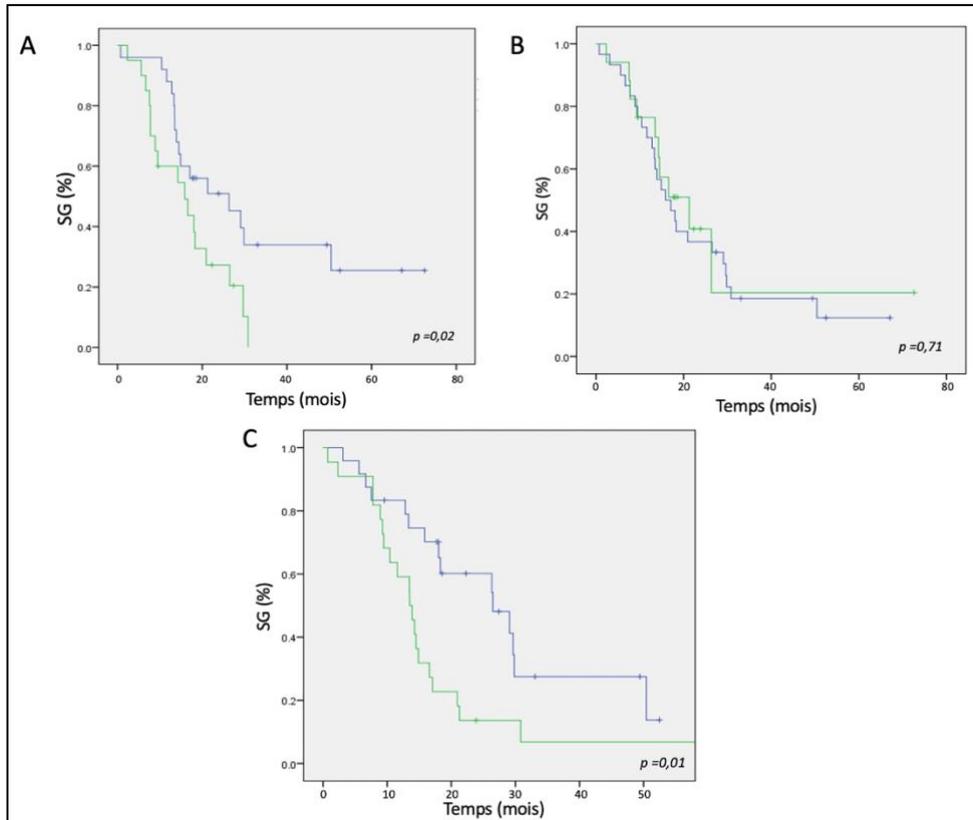


Figure 2 : Survie globale en fonction de la prise de contraste en séquence T1 gadolinium sur l'IRM diagnostique (figure 2A : vert = avec prise de contraste ; bleu = sans prise de contraste), de l'hyperméthylation du promoteur MGMT (figure 2B : vert = avec hyperméthylation ; bleu = sans hyperméthylation), activité mitotique (figure 2C : bleu = <1/mm² ; vert = >1/mm²) selon une analyse de Kaplan Meier

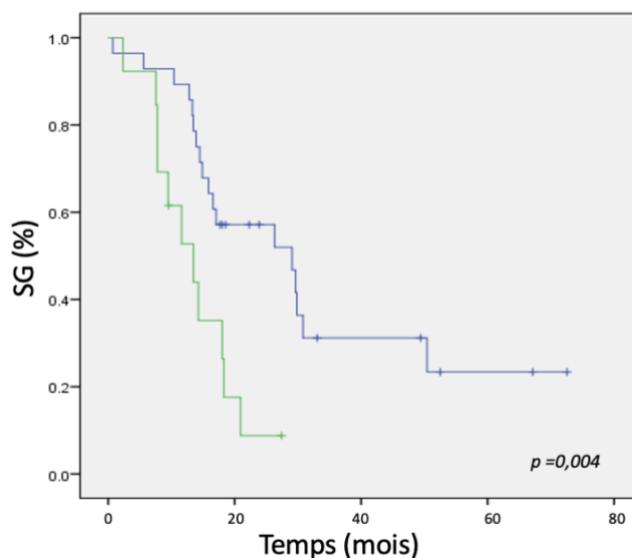


Figure 3 : Survie globale en fonction de la restriction de diffusion sur la séquence ADC de l'IRM diagnostique, analyse de Kaplan Meier (vert = avec restriction ; bleu = sans restriction)

| VARIABLES | HAZARD RATIO | IC95% | P VALEUR |
|-----------------------------|--------------|---------------|------------------|
| Age | 1,01 | 0,97 - 1,05 | 0,41 |
| Sexe | 0,27 | 0,11 - 0,64 | 0,003 |
| Index de Karnosky | 0,92 | 0,88 - 0,95 | <0,001 |
| Prise de contraste | 2,17 | 1,07 - 4,40 | 0,03 |
| Restriction de la diffusion | 3,14 | 1,38 - 7,10 | 0,006 |
| Néoangiogenèse | 1,54 | 0,71 - 3,34 | 0,27 |
| Bilatérale | 4,61 | 2,00 - 10,62 | <0,001 |
| Tronc cérébral | 5,30 | 1,47 - 19,05 | 0,011 |
| Exerese | 1,18 | 0,35 - 3,92 | 0,783 |
| Hyperméthylation MGMT | 0,86 | 0,41 - 1,83 | 0,71 |
| Amplification EGFR | 1,15 | 0,53 - 2,46 | 0,72 |
| +7/-10 | 0,26 | 0,36 - 1,95 | 0,19 |
| Fréquence allélique de TERT | 1,02 | 0,98 - 1,05 | 0,27 |
| Activité mitotique | 1,006 | 1,002 - 1,010 | 0,01 |
| Radio chimiothérapie | 0,46 | 0,21 - 0,95 | 0,036 |
| Chimiothérapie d'entretien | 0,18 | 0,05 - 0,64 | 0,008 |
| Chimiothérapie seule | 1,68 | 0,77 - 3,65 | 0,19 |

Tableau 5 : Analyse univariée de la survie globale selon un modèle de Cox

| VARIABLES | HAZARD RATIO | IC95% | P VALEUR |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Sexe | 0,307 | 0,10 - 0,86 | 0,02 |
| Prise de contraste | 0,478 | 0,16 - 1,40 | 0,17 |
| Restriction de la diffusion | 3,320 | 0,99 - 11,07 | 0,05 |
| Radiochimiothérapie | 0,345 | 0,11 - 1,03 | 0,05 |
| Index de Karnosky | 0,920 | 0,86 - 0,97 | 0,004 |
| Activité mitotique | 1,369 | 0,55 - 3,38 | 0,49 |
| Hyper méthylation promoteur MGMT | 0,729 | 0,28 - 1,88 | 0,51 |

Tableau 6 : Analyse multivariée de la survie globale selon un modèle de Cox

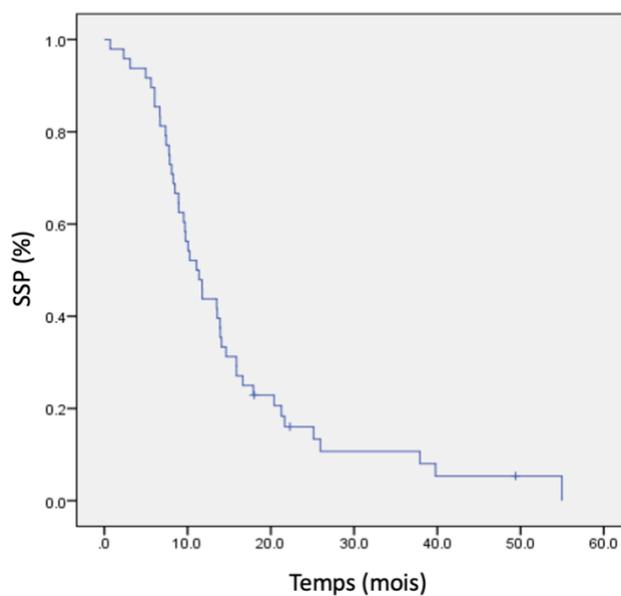


Figure 4 : Survie sans progression de la population depuis le diagnostic

| Variables | HR | IC95% | P valeur |
|-----------------------------|-------|-------------|--------------|
| Age | 1,00 | 0,97 – 1,03 | 0,81 |
| Sexe | 0,404 | 0,20 - 0,81 | 0,012 |
| Index de Karnosky | 0,957 | 0,93 - 0,98 | 0,002 |
| Prise de contraste | 1,906 | 1,00 - 3,62 | 0,049 |
| Restriction de la diffusion | 2,447 | 1,20 - 4,95 | 0,013 |
| Bilatérale | 2,378 | 1,10 - 5,12 | 0,027 |
| Amplification EGFR | 1,250 | 0,64 - 2,43 | 0,513 |
| 7+/10- | 0,565 | 0,17 1,85 | 0,346 |
| Hyperméthylation MGMT | 0,760 | 0,39 1,44 | 0,402 |
| Mutation PIK3R1 | 3,140 | 1,05 - 9,30 | 0,039 |
| Activité mitotique | 2,143 | 1,13 - 4,04 | 0,019 |
| Radiochimiothérapie | 0,578 | 0,29 - 1,14 | 0,115 |
| Chimiothérapie d'entretien | 0,269 | 0,08 - 0,85 | 0,026 |
| Chimiothérapie seule | 1,696 | 0,83 - 3,44 | 0,144 |

Tableau 7 : Analyse univariée de la survie sans progression selon un modèle de Cox

| Variables | HR | IC95% | P valeur |
|-----------------------------|-------|-------------|--------------|
| Index de Karnosky | 0,969 | 0,93 – 1,01 | 0,14 |
| Sexe | 0,434 | 0,17 - 1,05 | 0,066 |
| Prise de contraste | 0,763 | 0,33 – 1,75 | 0,525 |
| Restriction de la diffusion | 2,980 | 1,18 – 7,51 | 0,021 |
| Radiochimiothérapie | 0,424 | 0,16 – 1,08 | 0,073 |
| Activité mitotique | 1,638 | 0,73 – 3,67 | 0,231 |

Tableau 8 : Analyse multivariée de la survie sans progression selon un modèle de Cox

Le traitement de 2^e ligne était majoritairement de la chimiothérapie (20 patients/34) ; 5 patients ont bénéficié d'une ré irradiation. Parmi les patients ré-irradiés, tous ne présentaient pas de restriction de la diffusion sur leur IRM de diagnostic (tableau 10).

| Récidives et radiothérapie | |
|--|------------|
| Récidive, n (%) : | |
| - Non | 5 (10%) |
| - Oui | 34 (68%) |
| - DM/NA | 11 (22%) |
| Lobe de récurrence après radiothérapie, n (%) : | |
| - Différent | 6 (19%) |
| - Même lobe | 14 (45%) |
| - DM | 10 (32%) |
| Localisation de la récurrence par rapport au plan de RT, n (%) : | |
| - Dans le champ | 13 (42%) |
| - A la marge | 2 (6%) |
| - En dehors | 5 (16%) |
| - DM | 10 (32%) |
| Isodose de récurrence, n (%) : | |
| - >90% | 12 (39%) |
| - 50-90% | 1 (3%) |
| - <50% | 7 (23%) |
| - DM/NA | 16 (32%) |
| Prise de contraste, n (%) | |
| - Non | 3 (8,8%) |
| - Oui | 30 (88,2%) |
| - DM | 1 (2,9%) |
| Restriction de la diffusion, n (%) : | |
| - Non | 8 (23,5%) |
| - Oui | 8 (23,5%) |
| - DM | 16 (52,9%) |

Tableau 9 : Récidives, caractéristiques radiologiques et localisation par rapport à l'irradiation
DM = données manquantes ; NA = non adapté

| Traitements de 2 ^e ligne | |
|-------------------------------------|----------|
| Soins Palliatifs, n (%) | 8 (16%) |
| Chimiothérapie, n (%) | 20 (40%) |
| Radiothérapie, n (%) | 5 (10%) |
| Chirurgie, n (%) | 1 (2%) |

Tableau 10 : Seconde ligne thérapeutique

DISCUSSION

Nous rapportons ici une des rares cohortes monocentriques de GBmol. Nos résultats suggèrent que la restriction de la diffusion à l'IRM est un facteur pronostique de SG et de SSP dans la population des GBmol.

La définition moléculaire du glioblastome est un concept introduit en 2018 par le consortium d'expert c-IMPACT-NOW et font l'objet de controverses depuis leur description, notamment autour de la pertinence de la localisation de la biopsie, soulevant le doute sur un échantillon tumoral non représentatif de la tumeur en place.

A notre connaissance, il s'agit ici de la première étude au sujet des GBmol renseignant l'exacte localisation de la biopsie et ce quelles que soient les caractéristiques radiologiques sur l'imagerie initiale (prise de contraste ou non).

Ainsi, 40% des patients (soit 20 patients sur 50) présentaient une prise de contraste en séquence T1 avec gadolinium. 28 biopsies ont été réalisées au centre de la tumeur, dont 11 effectuées dans la zone de prise de contraste, suggérant l'information importante que le diagnostic de GBmol est indépendant de la présence ou non d'une prise de contraste sur l'IRM diagnostique.

En analyse multivariée, l'état général, le sexe, la radiochimiothérapie et la restriction de diffusion sont les variables qui impactent significativement la SG et la SSP des patients de cette étude. Ces résultats concernant l'état général, le sexe et la radiochimiothérapie sont comparables à ceux déjà rapportés dans la littérature (16,17). A notre connaissance, le critère de restriction de la diffusion n'a pas encore été décrit comme facteur pronostique des GB.

La restriction de diffusion est un signe radiologique en faveur d'une hypercellularité tumorale. Lors de l'imagerie diagnostique, devant un aspect de gliome, les séquences de diffusion permettent d'éliminer des diagnostics différentiels (lymphome ou métastases cérébrales) et sont une aide pour distinguer un gliome de bas grade d'un gliome de haut grade(18,19). Dans le cas du GB, les séquences de diffusion jouent un rôle dans la détermination du pronostic et l'évaluation de la réponse

thérapeutique(20,21). La diffusion est aussi utile pour différencier une progression d'une pseudo progression ou d'une radionécrose(22,23).

A ce jour néanmoins, la restriction de la diffusion n'est pas un facteur pronostique qui intervient dans la « decision making » de la stratégie thérapeutique des GB.

Dans cette étude, nous rapportons une SG et une SSP médianes de 16.8 mois et 11,2 mois respectivement. Ces résultats sont comparables aux résultats déjà publiés dans la littérature par Teslileanu et al. et Grogan et al., qui rapportent respectivement des SG médianes de 14,4 et 15,1 mois(11,13). Ces études sont limitées par leur faible effectif, l'absence de séquences de perfusion et de diffusion sur les IRM et par le fait que seulement 27,3% des patients ont reçu une radiochimiothérapie.

En revanche, Berzero et al. rapportent des résultats contradictoires avec une SG médiane de 88 mois pour des GBmol initialement de grade II ($AM < 1/mm^2$) et de 22 mois pour des GBmol initialement de grade III ($AM > 1/mm^2$).

A partir d'une cohorte de gliomes IDH-non mutés de grades II et III suivis entre 1989 et 2020 les auteurs ont posé le diagnostic rétrospectif de GBmol et rapporté leurs résultats. Ils concluent que les GBmol avec mutation du promoteur TERT initialement de grade II auraient un profil évolutif comparable à celui de gliomes de bas grade. Nous ne disposons pas dans cette étude des données de SSP. Cette étude reste très discutable puisqu'il n'y a aucune donnée sur le suivi médian des 2 cohortes(14).

Dans notre étude, incluant des patients porteurs de GBmol, il paraît clair que la SG médiane de notre population n'est en aucun cas similaire à celle des patients porteurs de gliomes de grade II. En effet, la SG est décrite à 5,1 ans pour les gliomes de grade II IDH-non mutés et à 13,1 ans pour les gliomes de grade II IDH-mutés ; la SSP médiane est décrite à 8 ans et 2 ans respectivement(6). Néanmoins, avec une SG médiane de 33,79 mois pour la population de GBmol ne présentant pas de restriction de la diffusion à l'IRM, elle semble se distinguer de la SG des gliomes de grade IV.

L'étude de Stupp et al évaluant l'impact de l'ajout du temozolomide à une radiothérapie externe dans une population de GB incluait 221 gliomes de grade 4 et 7 gliomes de grade 3. 83% de ces patients avaient bénéficié d'une exérèse chirurgicale. Les auteurs rapportaient une SG médiane de 14,6 mois et une SSP médiane de 6,9 mois dans le bras radiochimiothérapie concomitante. (24,25)

Dans notre cohorte, seulement 18% des patients ont subi une résection chirurgicale alors que la SG médiane est de 16.8 mois pour l'ensemble de la population et de 33.79 mois pour les patients sans restriction de la diffusion.

On peut donc supposer que les GBmol inclus dans notre étude, et ne présentant pas de restriction de la diffusion ont un meilleur pronostic et une évolution différente des GB IDH-non mutés telle que nous la connaissons.

La prise de contraste et la néo angiogenèse semblent moins pertinentes dans notre cohorte. Le grade morphologique, qui correspond à l'augmentation ou non de l'activité mitotique, n'est pas retrouvé comme facteur pronostique significativement associé à la SG (moyenne : 22 mois pour les GBmol sans augmentation de l'activité mitotique et 20 mois pour les GBmol avec augmentation de l'activité mitotique) ou la SSP (moyenne : 15 mois pour les GBmol sans augmentation de l'activité mitotique et 14 mois pour les GBmol avec augmentation de l'activité mitotique).

Dans les cohortes de GBmol, notamment l'article de Berzero et al., le grade semble être un facteur pronostique en termes de SG. Cependant, les données d'IRM de séquences de diffusion et de perfusion ne sont pas rapportées par les auteurs et aucune analyse statistique n'intègre les caractéristiques radiologiques des tumeurs. Ceci pourrait expliquer en partie les différences de SG et de SSP observées dans notre étude.

Sur le plan moléculaire, nous n'avons pas mis en évidence de caractéristiques moléculaires qui permettraient d'identifier différents sous-types de GBmol. Nous avons rapporté 28% de patients avec amplification du gène EGFR (entre 20 et 47% dans la littérature) et 8% de patients avec +7/-10 (60% dans la littérature)(11-14). Nous n'avons pas d'explication sur le fait que les GBmol suivis dans notre cohorte présentaient 8% de +7/-10. Aucune altération moléculaire n'impacte de façon significative la SG et la SSP dans les analyses multivariées. Dans l'étude de Grognan et al., de façon similaire aucune caractéristique moléculaire n'était prédictive du pronostic.

34% des patients de notre étude présentaient une hyperméthylation du promoteur MGMT : ce taux est similaire à une autre cohorte de GBmol rapportant le MGMT et au taux décrit dans la littérature dans les GB IDH-non mutés (36%)(13,26). Donc les

GBmol expriment à la même fréquence l'hyperméthylation de MGMT que les autres GB IDH-non muté.

Le résultat surprenant de notre analyse est que l'hyperméthylation du promoteur MGMT, à la fois en analyse de Kaplan Meier et en analyse uni et multivariée sur un modèle de Cox, n'apporte pas de bénéfice en SG et en SSP. Les patients porteurs d'une hyperméthylation de MGMT ont le même pronostic que les patients ne présentant pas d'hyperméthylation. Or, il est largement admis que l'hyperméthylation de MGMT est une caractéristique moléculaire pronostique et prédictive de la réponse à la radiochimiothérapie dans les GB(27,28). On peut évoquer comme hypothèse le faible effectif de notre cohorte, qui ne permet probablement pas de mettre en évidence de différence de survie entre les patients avec ou sans hyperméthylation.

La majorité des patients a reçu en 1^{ère} ligne le standard thérapeutique de radiochimiothérapie selon le schéma de Stupp. 22% des patients ont reçu une chimiothérapie exclusive : soit du fait d'une altération de l'état général, soit du fait d'une tumeur massive sur l'IRM diagnostique. Pour les patients ayant reçu une radiothérapie, nous constatons que la récurrence se fait majoritairement sur une isodose >90% (12 patients sur 20). Ce résultat est concordant avec le profil évolutif des GB décrit dans la littérature, dont on sait qu'ils récidivent dans 80 à 90% des cas dans le champ de radiothérapie(29–31). Les GBmol ont le même site de récurrence que les GB par rapport au plan de radiothérapie.

Dans cette étude, pour les patients qui présentent une restriction de la diffusion, la récurrence s'est faite majoritairement au pourtour de la zone de restriction de diffusion (8 patients sur 10). Ainsi, nous pensons qu'il est juste de tenir compte de la restriction de diffusion au moment de la délimitation et que la zone en restriction de diffusion doit être incluse dans le GTV (Gross Tumor Volume). Des études soulignent que la diffusion peut avoir un intérêt en radiothérapie, notamment pour prédire la réponse au traitement ou permettre une modification de la dose(32). Actuellement, les recommandations de délimitation des GB reposent sur la prise de contraste et l'hypersignal T2 FLAIR pour définir le GTV et le CTV (Clinical Target Volume), mais ne prennent pas en compte la diffusion pour définir ces volumes cibles(33,34).

Le traitement de 2^e ligne était le plus souvent une chimiothérapie exclusive. 5 patients ont bénéficié d'une ré irradiation. Nous avons repris les caractéristiques individuelles

de ces patients : aucun patient ne présentait de restriction de la diffusion. Ces patients, qui ont donc pu bénéficier d'une ré irradiation, sont des GBmol avec une survie prolongée à 38,6 mois en moyenne. La ré irradiation dans les GB est une des prises en charge possibles de 2^{ème} ligne(35). Le développement des nouvelles techniques de radiothérapie rend l'accès à la ré irradiation plus facile(36). Elle se fait si possible de façon stéréotaxique avec un schéma hypofractionné. Les données de la littérature montrent que ce traitement semble efficace (médiane de SG après ré irradiation entre 8 et 12 mois), très bien toléré (toxicité de grade 1 et 2) et s'adresse à une population sélectionnée.(37,38)

Les patients porteurs de GBmol sans restriction de diffusion sont donc potentiellement éligibles à une ré irradiation dans leur parcours de soins.

En considérant que 60% des récives surviennent dans l'isodose 90 % et que les patients porteurs de GBmol sans restriction de diffusion se verront potentiellement indiquer une seconde radiothérapie, nous proposons d'adapter les marges du GTV au CTV lors de la délinéation pour diminuer le volume de tissu sain cérébral irradié afin de diminuer la dose cumulée corrélée à la neurotoxicité et de rendre plus réalisable une ré irradiation (diminution du risque de radionécrose)(39). Cette proposition vient dans le contexte actuel où les dernières recommandations de l'ESTRO publiées en 2023 vont dans le sens d'une amorce de diminution des marges autour du GTV(33).

Les forces de notre étude sont les suivantes :

- Nous avons inclus tous les patients remplissant les critères diagnostiques de GBmol, y compris s'ils présentaient une prise de contraste à l'IRM
- Les IRM diagnostiques et de récive ont aussi été relues dans l'intérêt de l'étude
- Le PTFR est en faveur d'une grande exhaustivité (PTFR de 75%)
- Les récives ont été discutées et validées en RCP de Neuro-Oncologie (il s'agit d'une pratique habituelle de notre centre).
- Les zones de biopsie ont été analysées avec les IRM diagnostiques afin de savoir si elles avaient été prélevées en zone suspecte et de mieux comprendre l'absence de nécrose et de prolifération capillaire sur l'analyse morphologique des GBmol. A notre connaissance, cette analyse n'a jamais été rapportée dans la littérature.

Cette étude présente plusieurs limites :

- Le caractère rétrospectif de notre cohorte est responsable de données manquantes malgré une exhaustivité du suivi (75%)
- Certains patients n'ont pas eu d'IRM multiparamétrique au diagnostic et à la récurrence. Nous pouvons voir que seul 24% des patients de notre cohorte ont bénéficié d'un TEP scanner au moment du diagnostic. Ceci limite les interprétations sur les caractéristiques métaboliques des GBmol.
- Il s'agit d'une cohorte avec un faible nombre de patients. Même si les GBmol représentent une entité rare, ce faible effectif limite la puissance de nos résultats. Il s'agit néanmoins d'une des plus grandes cohortes de GBmol publiées, qui apporte des résultats supplémentaires et encore non décrits dans la littérature.

L'étude EORTC-2013-BTG (NCT05259605) est une étude observationnelle rétrospective multicentrique ouverte en mars 2023 qui a pour but d'évaluer la réponse thérapeutique et la survie de plusieurs tumeurs primitives du SNC selon la classification OMS 2021 et la c-IMPACT-NOW : les GBmol font partie des histologies incluables. Cette étude comprendra un plus grand nombre de patients porteurs de GBmol.

CONCLUSION

Pour conclure, au sein d'une population porteuse d'un GBmol, notre étude rapporte l'impact pronostique de la restriction de la diffusion en séquence IRM, permettant d'identifier un sous-groupe de patients de meilleur pronostic. Ce sous-groupe de GBmol sans restriction de la diffusion présente aussi un meilleur pronostic que les GB-IDH non mutés avec des critères histologiques de malignité. Les GBmol ne diffèrent pas des GB IDH-non mutés concernant la localisation de la récurrence par rapport au plan d'irradiation. Il est nécessaire d'augmenter les effectifs en conduisant des études multicentriques pour confirmer ces résultats et ainsi proposer, dans ce sous-groupe de patients, une adaptation personnalisée des volumes cibles d'irradiation pour permettre plus facilement l'accès à une ré irradiation lors de la récurrence.

BIBLIOGRAPHIE

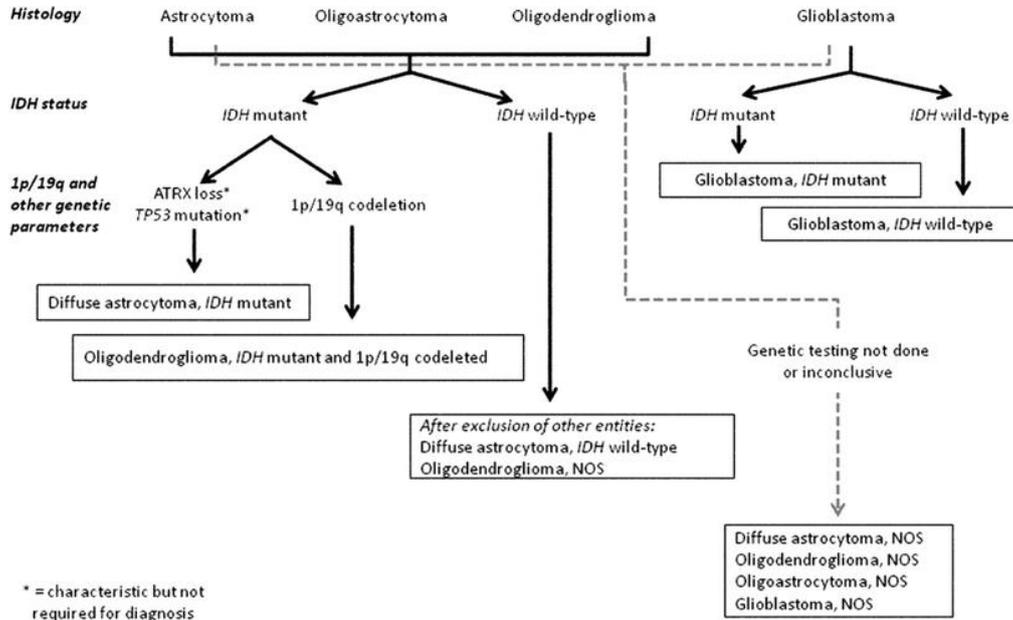
1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. août 2007;114(2):97-109.
2. Villa C, Miquel C, Mosses D, Bernier M, Di Stefano AL. The 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system. *Presse Médicale*. 1 nov 2018;47(11, Part 2):e187-200.
3. 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)*. 1 juin 2016;131(6):803-20.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2 août 2021;23(8):1231-51.
5. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. mars 2021;18(3):170-86.
6. 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.
7. Bent MJ van den, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre JY, 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 [Internet]*. 15 oct 2012 [cité 23 juill 2023]; Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.43.2229?role=tab>
8. Wick W, Roth P, Hartmann C, Hau P, Nakamura M, Stockhammer F, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro-Oncol*. nov 2016;18(11):1529-37.
9. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
10. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 mars 2017;376(11):1027-37.

11. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MMJ, Koekkoek JAF, Vincent AJPE, Dubbink HJ, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2 wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-Oncol.* 15 avr 2020;22(4):515-23.
12. Lee D, Riestenberg RA, Haskell-Mendoza A, Bloch O. Diffuse astrocytic glioma, IDH-Wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: A single-institution case series and review. *J Neurooncol.* mars 2021;152(1):89-98.
13. Grogan D, Bray DP, Cosgrove M, Boucher A, Erwood A, Linder DF, et al. Clinical and radiographic characteristics of diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma: a single institution review. *J Neurooncol.* mars 2022;157(1):187-95.
14. Berzero G, Di Stefano AL, Ronchi S, Bielle F, Villa C, Guillerm E, et al. IDH-wildtype lower-grade diffuse gliomas: the importance of histological grade and molecular assessment for prognostic stratification. *Neuro-Oncol.* 1 juin 2021;23(6):955-66.
15. Xue X, Agalliu I, Kim MY, Wang T, Lin J, Ghavamian R, et al. New methods for estimating follow-up rates in cohort studies. *BMC Med Res Methodol.* 1 déc 2017;17(1):155.
16. Colopi A, Fuda S, Santi S, Onorato A, Cesarini V, Salvati M, et al. Impact of age and gender on glioblastoma onset, progression, and management. *Mech Ageing Dev.* avr 2023;211:111801.
17. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro-Oncol.* juill 2004;6(3):227-35.
18. Kolakshyapati M, Adhikari RB, Karlowee V, Takayasu T, Nosaka R, Amatya VJ, et al. Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma: a novel diagnostic and specific prognostic indicator. *J Neurosurg.* mars 2018;128(3):667-78.
19. Wang QP, Lei DQ, Yuan Y, Xiong NX. Accuracy of ADC derived from DWI for differentiating high-grade from low-grade gliomas: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* févr 2020;99(8):e19254.
20. Gühr G, Horvath-Rizea D, Hekeler E, Ganslandt O, Henkes H, Hoffmann KT, et al. Diffusion weighted imaging in high-grade gliomas: A histogram-based analysis of apparent diffusion coefficient profile. *PloS One.* 2021;16(4):e0249878.
21. Zhou Q, Xue C, Ke X, Zhou J. Treatment Response and Prognosis Evaluation in High-Grade Glioma: An Imaging Review Based on MRI. *J Magn Reson Imaging JMRI.* août 2022;56(2):325-40.
22. Chu HH, Choi SH, Ryoo I, Kim SC, Yeom JA, Shin H, et al. Differentiation of true progression from pseudoprogression in glioblastoma treated with radiation therapy and concomitant temozolomide: comparison study of standard and high-b-value diffusion-weighted imaging. *Radiology.* déc 2013;269(3):831-40.

23. Zhang H, Ma L, Shu C, Wang YB, Dong LQ. Diagnostic accuracy of diffusion MRI with quantitative ADC measurements in differentiating glioma recurrence from radiation necrosis. *J Neurol Sci.* 15 avr 2015;351(1-2):65-71.
24. Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 nov 2016;2(11):1460-9.
25. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg.* janv 2009;110(1):156-62.
26. Nakamura M, Watanabe T, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C --> A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. *Carcinogenesis.* oct 2001;22(10):1715-9.
27. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):916-26.
28. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2012;13(7):707-15.
29. Tu Z, Xiong H, Qiu Y, Li G, Wang L, Peng S. Limited recurrence distance of glioblastoma under modern radiotherapy era. *BMC Cancer.* 22 juin 2021;21(1):720.
30. Gebhardt BJ, Dobelbower MC, Ennis WH, Bag AK, Markert JM, Fiveash JB. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following limited-margin radiation and concurrent temozolomide. *Radiat Oncol Lond Engl.* 6 juin 2014;9:130.
31. McDonald MW, Shu HKG, Curran WJ, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2011;79(1):130-6.
32. Beaton L, Bandula S, Gaze MN, Sharma RA. How rapid advances in imaging are defining the future of precision radiation oncology. *Br J Cancer.* avr 2019;120(8):779-90.
33. Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galldiks N, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* juill 2023;184:109663.
34. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, Shih HA, Koay EJ, Lutz S, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6(4):217-25.

35. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma—An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 mars 2016;99:389-408.
36. Scaringi C, Agolli L, Minniti G. Technical Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors. *Anticancer Res*. nov 2018;38(11):6041-5.
37. Minniti G, Niyazi M, Alongi F, Navarria P, Belka C. Current status and recent advances in reirradiation of glioblastoma. *Radiat Oncol Lond Engl*. 18 févr 2021;16(1):36.
38. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, Koh WY, Vellayappan B. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. mars 2019;142(1):79-90.
39. Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 avr 2008;70(5):1350-60.

ANNEXES



Annexe 1 : Classification des tumeurs gliales selon l'OMS en 2016

| | TYPE ADULTE (> 25 ans) | | Adolescents et Jeunes Adultes (AJA) (15-25 ans) | | TYPE PÉDIATRIQUE (< 25 ans) | | |
|--------------------------|---|--|---|--|---|--|--------------------------------|
| Type | Astrocytome IDH-muté | Oligodendrogliome IDH-muté 1p/19q-codéléte | Glioblastome, IDH non-muté | Gliome diffus de la ligne médiane H3 K27-altéré | Gliome diffus hémisphérique H3 G34-muté | Gliome diffus pédiatrique de haut grade, H3 et IDH non-mutés | Gliome hémisphérique infantile |
| Altérations moléculaires | IDH1 /IDH2 | IDH1 /IDH2 Codélation 1p/19q | IDH1/IDH2 Méthylation pTERT | Perte de H3K27Me3 ET H3K27 OU EZHIP OU EGFR | H3G34 | IDH1/IDH2 H3 | Famille des NTRK |
| | TP53 ATRX | Méthylation pTERT CIC FUBP1 | OU +7 -10 OU Amplification de l'EGFR | TP53 ACVR1 PDGFRα | ATRX TP53 | PDGFRα MYCN EGFR Profil de méthylation | ALK ROS MET |
| Grade 2 | Pas de CDKN2A HD Pas de PMV Pas de nécrose | Pas de PMV Index mitotique faible | Pas de grade 2 | Pas de grade 2 | Pas de grade 2 | Pas de grade 2 | Pas de grade 2 |
| Grade 3 | Pas de CDKN2A HD Pas de PMV Pas de nécrose Index mitotique élevé | PMV +/- nécrose Index mitotique élevé (≥ 6) | Pas de grade 3 | Pas de grade 3 | Pas de grade 3 | Pas de grade 3 | Pas de grade 3 |
| Grade 4 | CDKN2A HD OU PMV +/- nécrose | Pas de grade 4 | Grade 4 seulement | Grade 4 seulement | Grade 4 seulement | Grade 4 seulement | Pas de grade 4 |

Annexe 2 : Classification des tumeurs gliales selon l'OMS en 2021

ABREVIATIONS

+7/-10 : gain du chromosome 7 et perte du chromosome 10

ADC : coefficient apparent de diffusion

AEG : Altération de l'état général

AM : Activité mitotique

c-IMPACT-NOW : Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to Central Nervous System Tumor Taxonomy—Not Official WHO

CDKN2A : Cyclin-dependant kinase inhibitor 2A

CTV : Clinical target volume

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

FDG : Fluorodésoxyglucose

F-DOPA : Fluoro-dihydroxyphénylalanine

FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery

GB : Glioblastome

GBmol : Glioblastome moléculaire

GTV : Gross tumor volume

Gy : Gray

HR : Hazard ratio

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IDH : Isocitrate deshydrogénase

IK : Index de Karnosky

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MGMT : Méthyl-guanine méthyl transferase

OMS : Organisation mondiale de la santé

PTFR : Person-time follow-up rate

PTV : Planning target volume

RGPD : Règlement général pour la protection des données

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TERT : telomerase reverse transcriptase

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.