

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Année : 2021

N° :264

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état
Mention Médecine Nucléaire

PAR

Nom et prénoms : BANI Jacob Victor

Date et lieu de naissance : 31/12/1993 à Forbach

Titre de la thèse

**COMPARAISON DU MÉTABOLISME GLUCIDIQUE ET
DES ACIDES AMINÉS DES GLIOMES**

Président de thèse : NAMER Izzie-Jacques, Professeur

Directeur de thèse : BUND Caroline, MCU-PH

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition SEPTEMBRE 2021
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUCES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séïamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héléne Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

| PO224 | NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|-------|---|-------------|--|---|
| | ADAM Philippe P0001 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | AKLADIOS Cherif P0191 | NRP0 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| | ANDRES Emmanuel P0002 | RP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 53.01 Option : médecine Interne |
| | ANHEIM Mathieu P0003 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| | Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| | ARNAUD Laurent P0186 | NRP0 NCS | • Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| | BACHELLIER Philippe P0004 | RP0 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| | BAHRAM Seïamak P0005 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| | BAUMERT Thomas P0007 | NRP0 CS | • Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie |
| | Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170 | NRP0 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| | BEAUJEU Rémy P0008 | NRP0 CS | • Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Haute-pierre | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| | BECMEUR François P0009 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| | BERNA Fabrice P0192 | NRP0 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| | BERTSCHY Gilles P0013 | RP0 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| | BIERRY Guillaume P0178 | NRP0 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| | BILBAULT Pascal P0014 | RP0 CS | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| | BLANC Frédéric P0213 | NRP0 NCS | • Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| | BODIN Frédéric P0187 | NRP0 NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| | BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| | BONNOMET François P0017 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| | BOURCIER Tristan P0018 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophthalmologie |
| | BOURGIN Patrice P0020 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| | Mme BRIGAND Cécile P0022 | NRP0 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| | BRUANT-RODIER Catherine P0023 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| | Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|--|---|
| CASTELAIN Vincent P0027 | NRP0 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Haute-pierre | 48.02 Réanimation |
| CHAKFE Nabil P0029 | NRP0 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172 | NRP0 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne P0028 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne P0030 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe P0044 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier P0193 | NRP0 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique) |
| COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 Neurologie |
| CRIBIER Bernard P0045 | NRP0 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| de BLAY de GAIX Frédéric P0048 | RP0 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| DEBRY Christian P0049 | RP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| DERUELLE Philippe P0199 | RP0 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| EHLINGER Matthieu P0188 | NRP0 NCS | • Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille P0179 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Haute-pierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira P0060 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| FAITOT François P0216 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| FORNECKER Luc-Matthieu P0208 | NRP0 NCS | • Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| GALLIX Benoit P0214 | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale |
| GANGI Afshin P0062 | RP0 CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GARNON Julien P0221 | NRP0 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David P0063 | NRP0 NCS | • Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| GENY Bernard P0064 | NRP0 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GEORG Yannick P0200 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire |
| GICQUEL Philippe P0065 | NRP0 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| GOICHOT Bernard P0066 | NRP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ Maria P0067 | NRP0 CS | • Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC | 46.02 Médecine et santé au travail Travail |
| GOTTENBERG Jacques-Eric P0068 | NRP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| HANNEDOUCHE Thierry P0071 | NRP0 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| HANSMANN Yves P0072 | RP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC | 45.03 Option : Maladies infectieuses |
| Mme HELMS Julie M0114 / P0209 | NRP0 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Médecine Intensive-Réanimation |
| HIRSCH Edouard P0075 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| IMPERIALE Alessio P0194 | NRP0 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189 | RP0 CS | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| JAUHAC Benoît P0078 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme JEANDIDIER Nathalie P0079 | NRP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme JESEL-MOREL Laurence P0201 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| KALTENBACH Georges P0081 | RP0 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--------------------------------------|-------------|--|---|
| Mme KESSLER Laurence P0084 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain P0085 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| KINDO Michel P0195 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane M0038 / P0174 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| KUHN Pierre P0175 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP | 54.01 Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel P0089 | RP6 NCS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.02 Option : Cancérologie (clinique) |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| LANG Hervé P0090 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| LAUGEL Vincent P0092 | RP6 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme LEJAY Anne M0102 / P0217 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| LE MINOR Jean-Marie P0190 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre | 42.01 Anatomie |
| LESSINGER Jean-Marc P0 | RP6 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre | 82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie |
| LIPSKER Dan P0093 | NRP6 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-vénérologie |
| LIVERNEAUX Philippe P0094 | RP6 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel P0203 | NRP6 NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARK Manuel P0098 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry P0099 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme MASCAUX Céline P0210 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MATHELIN Carole P0101 | NRP6 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |
| MAUVIEUX Laurent P0102 | NRP6 CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MENARD Didier P0222 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| MERTES Paul-Michel P0104 | RP6 CS | • Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Alain M0093 / P0223 | NRP6 NCS | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| MEYER Nicolas P0105 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat P0106 | NRP6 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent P0107 | NRP6 CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier P0108 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MOULIN Bruno P0109 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| MUTTER Didier P0111 | RP6 NCS | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques P0112 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NOEL Georges P0114 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| NOLL Eric M0111 / P0218 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation |
| OHANA Mickael P0211 | NRP6 NCS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| OHLMANN Patrick P0115 | RP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne P0204 | NRP6 NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catherine P0180 | NRP6 CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry P0205 | NRP6 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté | 48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|--|---|
| Mme PERRETTA Sivana P0117 | NRP6 NCS | • Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick P0118 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie Digestive |
| PETIT Thierry P0119 | CDp | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| PIVOT Xavier P0206 | NRP6 NCS | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien P0181 | NRP6 CS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain P0123 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP | 44.04 Nutrition |
| PROUST François P0182 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre | 49.02 Neurochirurgie |
| Pr RAUL Jean-Sébastien P0125 | NRP6 CS | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie P0126 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| Pr RICCI Roméo P0127 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge P0128 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| ROMAIN Benoît M0061 / P0224 | NRP6 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196 | NRP6 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ROUL Gérard P0129 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi | 51.02 Cardiologie |
| Mme ROY Catherine P0140 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique) |
| SANANES Nicolas P0212 | NRP6 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| SAUER Arnaud P0183 | NRP6 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André P0184 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian P0143 | RP6 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| Mme SCHATZ Claude P0147 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| SCHNEIDER Francis P0144 | NRP6 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen P0185 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe P0145 | NRP6 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| SERFATY Lawrence P0197 | NRP6 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean P0146 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| STEPHAN Dominique P0150 | NRP6 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| THAVEAU Fabien P0152 | NRP6 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| Mme TRANCHANT Christine P0153 | NRP6 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| VEILLON Francis P0155 | NRP6 CS | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel P0156 | NRP6 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VETTER Denis P0157 | NRP6 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| VIDAILHET Pierre P0158 | NRP6 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane P0159 | NRP6 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas P0160 | NRP6 CS | • Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WEBER Jean-Christophe Pierre P0162 | NRP6 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 Option : Médecine Interne |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------------|-------------|--|--|
| WOLF Philippe P0207 | NRP0 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme WOLFF Valérie P0001 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------------|------------|---|--|
| CALVEL Laurent | NRP0 CS | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative |
| HABERSETZER François | CS | • Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
| MIYAZAKI Toru | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC | |
| SALVAT Eric | CS | • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP | |

| B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH) | | | |
|--|-----|---|---|
| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
| AGIN Arnaud M0001 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme ANTONI Delphine M0109 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie |
| Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117 | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BIANCALANA Valérie M0008 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| BLONDET Cyrille M0091 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| BOUSIGES Olivier M0092 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme BRU Valérie M0045 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme BUND Caroline M0129 | | • Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| CARAPITO Raphaël M0113 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie |
| CAZZATO Roberto M0118 | | • Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| Mme CEBULA Héléne M0124 | | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 Neurochirurgie |
| CERALINE Jocelyn M0012 | | • Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| CHERRIER Thomas M0136 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| CHOQUET Philippe M0014 | | • Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| CLERE-JEHL Raphaël M0137 | | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138 | | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| DALL-YOUCEF Ahmed Nassim M0017 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| DELHORME Jean-Baptiste M0130 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| DEVYS Didier M0019 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme DINKELACKER Véra M0131 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| DOLLE Pascal M0021 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ENACHE Irina M0024 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC | 44.02 Physiologie |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034 | | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| FELTEN Renaud M0139 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre | 48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie |
| FILISSETTI Denis M0025 | CS | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| FOUCHER Jack M0027 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| GANTNER Pierre M0132 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| GIES Vincent M0140 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| GRILLON Antoine M0133 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| GUERIN Eric M0032 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| GUFFROY Aurélien M0125 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| HUBELE Fabrice M0033 | | • Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| KASTNER Philippe M0089 | | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme KEMMEL Véronique M0036 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| KOCH Guillaume M0126 | | • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 Anatomie (Option clinique) |
| Mme KRASNY-PACINI Agata M0134 | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme LAMOUR Valérie M0040 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme LANNES Béatrice M0041 | | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| LAVAUX Thomas M0042 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|---|---|
| LENORMAND Cédric M0103 | | • Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| LHERMITTE Benoît M0115 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques |
| LUTZ Jean-Christophe M0046 | | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MIGUET Laurent M0047 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049 | CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean M0050 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme NICOLAE Alina M0127 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| Mme NOURRY Nathalie M0011 | | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PENCREAC'H Erwan M0052 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| PFUFF Alexander M0053 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie M0094 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme PORTER Louise M0135 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / Hôpital de Haute-pierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| PREVOST Gilles M0057 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie M0095 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| Mme RIOU Marianne M0141 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| ROGUE Patrick (cf. A2) M0060 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique) |
| Mme ROLLAND Delphine M0121 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre | 47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC | 49.01 Neurologie |
| Mme SABOU Alina M0096 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme SCHEIDECKER Sophie M0122 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique |
| SCHRAMM Frédéric M0068 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme SOLIS Morgane M0123 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre | 45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |
| Mme SORDET Christelle M0069 | | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| TALHA Samy M0070 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme TALON Isabelle M0039 | | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| TELETIN Marius M0071 | | • Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VALLAT Laurent M0074 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile M0076 | | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme WOLF Michèle M0010 | | • Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116 | | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Joff rey M0077 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| Mr KESSEL Nils | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr LANDRE Lionel | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. Neurosciences |
| Mme THOMAS Marion | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mme SCARFONE Marianna M0082 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |
| Mr ZIMMER Alexis | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques |

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

| | | |
|----------------------------|-------|--------------------------------|
| Pr Ass. GRIES Jean-Luc | M0084 | Médecine générale (01.09.2017) |
| Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne | M0109 | Médecine générale (01.09.2015) |
| Pr Ass. GUILLOU Philippe | M0089 | Médecine générale (01.11.2013) |
| Pr Ass. HILD Philippe | M0090 | Médecine générale (01.11.2013) |
| Pr Ass. ROUGERIE Fabien | M0097 | Médecine générale (01.09.2014) |

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

| | | |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| Dre CHAMBE Juliette | M0108 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu | | 53.03 Médecine générale |

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|------------------------------|--|--|
| Dre BREITWILLER-DUMAS Claire | | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dre SANSELME Anne-Elisabeth | | Médecine générale |
| Dr SCHMITT Yannick | | Médecine générale |

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES**

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia | M0085 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03) |
| Mme CANDAS Peggy | M0086 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0087 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole | M0088 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09) |
| Mme MARTEN Susanne | M0098 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | |
|----------------------------------|---|
| Dr ASTRUC Dominique | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre |
| Dr DE MARCHI Martin | • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS |
| Mme Dre GERARD Bénédicte | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre GOURIEUX Bénédicte | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARCHER Patrick | • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau |
| Mme Dre LALLEMAN Lucie | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) |
| Dr LEFEBVRE Nicolas | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre LICHTBLAU Isabelle | • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim |
| Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine | • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Mme Dre PETIT Flore | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA |
| Dr PIRRELLO Olivier | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO |
| Dr REY David | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile | • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre RONGIERES Catherine | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre |
| Mme Dre WEISS Anne | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

| | |
|-------------------------|-------------|
| Pr CHARRON Dominique | (2019-2020) |
| Pr KINTZ Pascal | (2019-2020) |
| Pr LAND Walter G. | (2019-2020) |
| Pr MAHE Antoine | (2019-2020) |
| Pr MASTELLI Antoine | (2019-2020) |
| Pr REIS Jacques | (2019-2020) |
| Pre RONGIERES Catherine | (2019-2020) |

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|---|--|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94 | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98 |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01 | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 |
| BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21 | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11 |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12 | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19 |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95 | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16 |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18 | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16 |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95 | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20 | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94 |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 | MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16 |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07 |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86 | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13 |
| BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18 | MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93 |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15 | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11 |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 | MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09 |
| CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18 | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09 |
| CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20 | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13 |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15 |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00 | Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11 |
| CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98 | PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19 |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 |
| DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 |
| DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13 | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14 |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20 |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 | SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16 | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95 |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04 | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12 |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97 | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87 |
| GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06 |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14 | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10 |
| HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18 | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09 |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06 | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04 | STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03 |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09 | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 |
| IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98 | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02 |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17 | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08 |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11 | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13 |
| JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18 | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06 | WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21 |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95 | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11 |
| KREMER Michel / 01.05.98 | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08 | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96 |
| KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07 | |

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS**À Monsieur le Professeur NAMER,**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Votre disponibilité, votre soutien et votre bienveillance depuis le début de mon internat m'ont permis de développer mes connaissances en médecine nucléaire. Je vous remercie de la confiance que vous m'accordez. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de toute ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Docteur BUND,

J'ai pu effectuer ce travail sous ta direction et vous remercie pour ta disponibilité, tes conseils et le temps que tu m'as accordé. Merci de m'avoir pleinement soutenu pour ce travail et de m'avoir transmis ta passion et ton enthousiasme. Sois assurée, Madame le Docteur, de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur ANTONI,

Vous m'avez accueilli dans le service de radiothérapie où j'ai pu développer mes connaissances en neuro-oncologie. Je vous en remercie. Aujourd'hui, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré, Madame le Docteur, de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur SCHOTT

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse et de juger mon travail. Soyez assuré, Monsieur le Docteur, de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Docteur HUBELE,

J'ai eu la chance de pouvoir compter sur toi depuis mon arrivée dans le service de médecine nucléaire. Ton professionnalisme, ta bienveillance et ta passion ont contribué à mon épanouissement dans cette discipline. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, j'espère pouvoir te rendre la pareille dans le futur. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur BLONDET,

J'ai pu bénéficier de ta pédagogie et de ton expérience, je t'en remercie. Ton enthousiasme, ta bonne humeur et ton professionnalisme sont une source d'inspiration pour ma pratique future. Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur IMPERIALE,

J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre expérience aussi bien en pratique que dans le domaine de la recherche. Je vous remercie du temps que vous m'avez accordé depuis mon arrivée dans le service de médecine nucléaire. J'espère pouvoir continuer de profiter de votre savoir et de votre dynamisme dans le futur. Soyez assuré, Monsieur le Professeur, de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur LEROY-FRESCHINI,

Merci pour ton accueil, ta patience et pour toutes les connaissances que tu m'as transmises. Je m'inspire encore de ta passion et de ton professionnalisme. Sois assuré de mon amitié et de ma reconnaissance éternelle.

Aux docteurs HASSLER, BOURAHLA et SCHNEEGANS,

Vous m'avez pris sous vos ailes pour mon premier stage en médecine nucléaire. Vous m'avez initié à la discipline et m'avez permis de gagner confiance en moi. Je vous remercie pour tout. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Aux docteurs HELALI, LATGE, PRETET, OUVRARD et SOMME,

Vous avez été disponibles, bienveillants, et vous avez grandement participé au plaisir que j'ai eu d'apprendre la médecine nucléaire. Merci pour les connaissances que vous m'avez transmises et pour votre accueil.

À toute l'équipe du service de Médecine Nucléaire de l'ICANS, notamment à Madame DILLENSCHNEIDER

Je me réjouis de vous retrouver l'année prochaine et vous remercie pour votre bonne humeur et votre professionnalisme. Merci de m'avoir si bien accueilli et de me faire confiance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mes co-internes,

Merci

REMERCIEMENTS

À ma mère Madame METZINGER Annick,

Merci pour tous les sacrifices que tu as pu faire pour nous. Je pense que tu ne regrettes pas aujourd'hui. Te rendre fière a été le moteur qui m'a permis d'en arriver là.

À mon grand-père et ma grand-mère, Madame et Monsieur METZINGER Roland et Renée,

Je vous remercie également pour tous les sacrifices que vous avez fait pour nous. Vous avez été des modèles. C'est avec une grande fierté et un immense plaisir que je présente cette thèse devant toi. Merci pour tout.

À mon frère, Monsieur BANI Nicolas

Merci pour tout. Tu m'as également permis d'en arriver là aujourd'hui.

À Monsieur KINNEL Jean-Christophe,

Evidemment que tu y es pour beaucoup de mon parcours. J'espère que tu es fier. Merci de ne jamais m'avoir lâché.

À Messieurs NICOLAS Quentin et MAAZIZ Oussama,

Pour leur soutien (notamment logistique ...)

À Madame SZABOVA Drahomira,

Pour ton soutien d'une extrême importance.

À toute ma famille,

À tous mes amis,

Pour tout, Merci.

Table des matières

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUCTION | 26 |
| 1.1- Généralités | 26 |
| 1.1.1) Les cellules gliales | 26 |
| 1.1.2) La classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central ... | 27 |
| 1.1.3) Epidémiologie | 29 |
| 1.1.4) Clinique | 29 |
| 1.2- Biologie moléculaire | 30 |
| 1.2.1) Mutations de l'Isocitrate Deshydrogénase de type 1 ou 2 | 30 |
| 1.2.2) La codélétion 1p/19q | 31 |
| 1.2.3) Perte d'expression d'ATRX et mutation TP53 | 32 |
| 1.2.4) Méthylation du promoteur de MGMT | 32 |
| 1.2.5) Mutations du promoteur TERT | 33 |
| 1.2.6) Sur-expression et mutation EGFR | 33 |
| 1.3- Diagnostic de certitude | 34 |
| 1.3.1) Biopsies cérébrales | 34 |
| 1.3.2) Histologie des gliomes | 35 |
| 1.4- Prise en charge thérapeutique | 36 |
| 1.4.1) Chirurgie | 36 |
| 1.4.2) Radiothérapie | 37 |
| 1.4.3) Chimiothérapie et thérapie ciblée | 37 |
| 1.4.4) Prise en charge initiale..... | 38 |
| 1.4.4.1) Gliomes de grade II | 38 |
| 1.4.4.2) Gliomes de grade III | 39 |
| 1.4.4.3) Glioblastomes | 40 |
| 1.4.5) Récidive | 42 |
| 1.5- Imagerie par Résonance Magnétique | 43 |
| 1.5.1) Les différentes séquences IRM utilisées | 43 |
| 1.5.1.1) Séquences morphologiques | 43 |
| 1.5.1.2) Séquences paramétriques | 43 |
| 1.5.2) Spectroscopie RMN | 44 |
| 5.2.1) Principe | 44 |
| 5.2.2) Les métabolites étudiés en neuro-oncologie | 45 |
| 1.5.3) Performances pour le <i>grading</i> | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 1.5.4) Critères d'évaluation post-thérapeutique | 47 |
| 1.5.4.1) Critères RANO | 47 |
| 1.5.4.2) Pseudo-progression et pseudo-réponse | 48 |
| 1.5.4.3) Radionécrose | 49 |
| 1.6- TEP-TDM et gliomes | 50 |
| 1.6.1) Principaux radiotraceurs utilisés en neuro-oncologie | 50 |
| 1.6.1.1) Radiotraceur du métabolisme glucidique | 50 |
| 1.6.1.2) Radiotraceurs du métabolisme des acides aminés | 52 |
| a) ^{18}F -FDOPA | 53 |
| b) ^{18}F -FET et ^{11}C -MET | 53 |
| 1.6.2) Analyse semi-quantitative | 54 |
| 1.6.3) TEP-TDM au bilan initial de tumeur gliale | 55 |
| 1.6.3.1) Diagnostic différentiel avec une lésion non tumorale | 55 |
| 1.6.3.2) <i>Grading</i> tumoral | 56 |
| 1.6.3.3) Lien avec la biologie moléculaire | 57 |
| 1.6.3.4) Rôle pronostic | 57 |
| 1.6.3.5) Limites tumorales et guidage des biopsies | 58 |
| 1.6.4) Suivi post-thérapeutique | 59 |
| 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES | 61 |
| 2.1- Critères d'inclusion | 61 |
| 2.2- TEP-TDM | 61 |
| 2.3- Protocoles d'acquisitions | 62 |
| 2.4- VOI sphérique et rapports de SUV | 62 |
| 2.5- Analyse statistique | 64 |
| 3. RÉSULTATS | 66 |
| 3.1- Population | 66 |
| 3.2- Choix du rapport de SUV et de la normalisation | 68 |
| 3.3- Activité métabolique et histologie | 68 |
| 3.3.1) Gliomes de haut-grade <i>versus</i> de bas-grade | 70 |
| 3.3.2) <i>Grading</i> au bilan initial | 73 |
| 3.3.3) <i>Grading</i> à la récurrence | 77 |
| 3.3.4) Définition du seuil de malignité | 81 |
| 3.4- Activité métabolique et survie | 82 |
| 3.4.1) En fonction du seuil de malignité | 82 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.2) En fonction de la médiane de survie : gliomes de haut-grade | 83 |
| 3.4.3) En fonction de la médiane de survie : glioblastomes | 84 |
| 3.5- Corrélation métabolisme glucidique et métabolisme des acides aminés | 85 |
| 3.5.1) Ensemble de la population | 85 |
| 3.5.2) Gliomes de haut-grade | 86 |
| 3.5.3) Glioblastomes | 88 |
| 4. DISCUSSION | 90 |
| 4.1- Rapports de SUV et normalisation | 90 |
| 4.2- <i>Grading</i> | 90 |
| 4.3- Survie | 91 |
| 4.4- Corrélation métabolique | 92 |

Index des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Représentation schématique de l'organisation des cellules gliales dans l'environnement du neurone | 27 |
| Figure 2 : Algorithme simplifié permettant de classer les tumeurs gliales diffuses grâce à leur caractère histologique et moléculaire | 28 |
| Figure 3 : Schéma représentant le protocole standard de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide selon le protocole STUPP dans le traitement des GBM | 41 |
| Figure 4 : IRM cérébrale chez un patient atteint d'un glioblastome temporal gauche | 44 |
| Figure 5 : Spectre obtenu par SRM au niveau d'un tissu cérébral sain, avec un temps d'écho long | 45 |
| Figure 6 : IRM en coupes axiales d'un oligodendrogliome de grade III temporal interne droit qui n'est pas réhaussé après injection de gadolinium | 46 |
| Figure 7 : Schéma représentant le métabolisme cellulaire du glucose et du ^{18}F -FDG | 51 |
| Figure 8 : TEP-TDM cérébrale au ^{18}F -FDG | 52 |
| Figure 9 : TEP-TDM cérébrale à la ^{18}F -FDOPA | 53 |
| Figure 10 : Structures moléculaires de la FDOPA et de la FET..... | 54 |
| Figure 11 : Faux-positif en TEP-TDM cérébrale à la ^{18}F -FDOPA | 55 |
| Figure 12 : Délimitation de VOI striatale controlatérale, tumorale et du parenchyme sain controlatéral dans le cadre du bilan initial d'un OD-III temporal interne gauche en TEP à la ^{18}F -FDOPA | 63 |
| Figure 13 : Délimitation de VOI sphérique tumorale, du cortex controlatéral et du cervelet homolatéral dans le cadre du bilan initial d'un GBM thalamo-pédonculaire gauche en TEP au ^{18}F -FDG au temps précoce et au temps tardif | 64 |
| Figure 14 : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG _{30min} , nSUV FDG _{4h} et d'IR entre gliomes de haut-grade et gliomes de bas-grade au bilan initial | 70 |
| Figure 15 : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG _{30min} , nSUV FDG _{4h} et d'IR entre gliomes de haut-grade et gliomes de bas-grade à la récurrence | 71 |

| | |
|---|----|
| Figure 16 : Différence de rétention du 18F-FDG entre gliomes de haut-grade et de bas-grade à la récurrence | 72 |
| Figures 17A et 17B: Distribution des valeurs de nSUV FDOPA en fonction de l'origine gliale au bilan initial | 74 |
| Figures 18A et 18B : Distribution des valeurs de nSUV FDG30min en fonction de l'origine gliale au bilan initial | 75 |
| Figures 19A et 19B : Distribution des valeurs de nSUV FDG4h en fonction de l'origine gliale au bilan initial | 76 |
| Figures 20A et 20B : Distribution des valeurs d'IR en fonction de l'origine gliale au bilan initial | 77 |
| Figure 21A et 21B: Distribution des valeurs de nSUV FDOPA en fonction de l'origine gliale à la récurrence | 78 |
| Figures 22A et 22B : Distribution des valeurs de nSUV FDG _{30min} en fonction de l'origine gliale à la récurrence | 79 |
| Figures 23A et 23B : Distribution des valeurs de nSUV FDG4h en fonction de l'origine gliale à la récurrence | 80 |
| Figures 24A et 24B : Distribution des valeurs d'IR en fonction de l'origine gliale à la récurrence | 81 |
| Figure 25 : PFS et OS significativement inférieures pour les gliomes dont le nSUV FDG4h et l'IR sont supérieurs ou égaux à 0,94 et -0,017, respectivement | 83 |
| Figure 26 : OS à la récurrence non significativement inférieure pour les gliomes dont le nSUV FDOPA et l'IR sont supérieurs ou égaux à 0,94 et -0,017, respectivement | 83 |

| | |
|---|----|
| Figure 27 : OS des gliomes de haut-grade au bilan initial en fonction du seuil de nSUV-FDG4h de 0,6 et de l'IR à 0,01 | 84 |
| Figure 28 : OS des GBM en fonction du seuil de nSUV-FDG30min de 0,89, de nSUV-FDG4h de 1,06 et d'IR de 0,043 | 85 |
| Figure 29 : Corrélation des valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG30min, nSUV FDG4h et d'IR avec leur coefficient de détermination R^2 pour l'ensemble de la population. | 86 |
| Figure 30 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG30min et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG4h pour les gliomes de haut-grade au bilan initial et à la récurrence | 87 |
| Figure 31 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG30min et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG4h pour les gliomes de haut grade hypométabolique par rapport au cortex sain controlatéral en ^{18}F -FDG, au bilan initial et à la récurrence | 87 |
| Figure 32 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG30min et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG4h pour les glioblastomes au bilan initial et à la récurrence | 88 |
| Figure 33 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG _{30min} et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG _{4h} pour les glioblastomes hypométaboliques par rapport au cortex sain controlatéral en ^{18}F -FDG, au bilan initial et à la récurrence | 89 |

Index des tableaux

| | |
|--|-------|
| Tableau 1 : Résumé des principales caractéristiques des glioblastomes IDH-mutant et IDH- <i>wildtype</i> | 31 |
| Tableau 2 : Résumé des caractéristiques histologiques permettant le grading tumoral des tumeurs astrocytaires infiltrantes, selon la classification OMS 2007 | 35 |
| Tableau 3 : Résumé des critères définis selon le RANO Working Group pour différencier la réponse complète (CR), la réponse partielle (PR), la stabilité (SD) ou la progression de la maladie (PD) en fonction de l'évolution en taille de la lésion sur les séquences T1 après injection de gadolinium et sur les séquences T2 FLAIR, de la présence de nouvelle lésion, de l'évolution des doses de corticoïdes et du statut clinique | 47 |
| Tableau 4 : détails des données cliniques et de survie en fonction du type histologique et du grade tumoral | 66-67 |
| Tableau 5 : valeur moyenne avec leur déviation standard des nSUV FDOPA, nSUV FDG30min, nSUV FDG4h et IR en fonction du diagnostic histo-pathologique | 70 |

Abréviations

ADC : Apparent Diffusion Coefficient (coefficient de diffusion apparente ; utilisé en IRM de diffusion)

ANOCEF: Association des neuro oncologues d'expression française

AST-I : Astrocytome pilocytique

AST-II : Astrocytome de grade II

AST-III : Astrocytome de grade III

ATRX : Alpha-Thalassemia/mental Retardation syndrome X-linked

AUC : Area Under the Curve

BTV : Biological Tumoral Volume (volume biologique tumoral)

CBF : Cerebral Blood Flow (flux sanguin cérébral ; utilisé en IRM de perfusion)

CBV : Cerebral Blood Volume (volume sanguin cérébral ; utilisé en IRM de perfusion)

¹¹C-MET: L-methyl-¹¹C-méthionine

DSC : Dynamic Susceptibility Contrast (contraste de susceptibilité dynamique ; séquence IRM de perfusion)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

¹⁸F-FDG: ¹⁸F-Fluoro-désoxy-D-glucose

¹⁸F-FDOPA: 6-fluoro-(¹⁸F)-L-DOPA

¹⁸F-FET: ¹⁸F-fluoro-ethyl-L-tyrosine

FLAIR: Fluid Attenuation Inversion Recovery

GBM: Glioblastome

HR: Hazard Ratio

HTIC: Hypertension intracrânienne

IDH : Isocitrate Deshydrogenase

IK : Index de Karnofsky

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MGMT: O6-methylguanine-DNA methyltransferase

MTT : Mean Transit Time (temps de transit moyen ; utilisé en IRM de perfusion)

NOS: Not otherwise specified

OAST-II: Oligoastrocytome de grade II

OAST-III: Oligoastrocytome de grade III

OD-II: Oligodendrogliome de grade II

OD-III : Oligodendrogliome de grade III

OS: Overall Survival (survie globale)

PFS : Progression Free Survival (survie sans progression)

RANO : Response Assessment in Neuro-Oncology

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RMN : Résonance magnétique nucléaire

SNC : Système nerveux central

SUV : Standard uptake value

TDM: Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TERT : Telomerase Reverse Transcriptase

TP53 : Tumeur protéine p53

VEGF: Vascular Epithelial Growing Facteur

1. INTRODUCTION

1.1- Généralités

1.1.1) Les cellules gliales

Les cellules gliales, composées des astrocytes, des oligodendrocytes, des épendymocytes et de la microglie, forment l'environnement cellulaire des neurones, unité fonctionnelle de base (1) (figure 1).

Les astrocytes ont de nombreux rôles :

- rôle de support pour les neurones grâce à de larges filaments arrangés en liasses, à des jonctions intercellulaires ;
- rôle de transfert des nutriments du sang vers le neurone, rôle dans le métabolisme énergétique notamment grâce à ses réserves de glycogène, dans la régulation vasculaire locale par la production de vasodilatateurs ;
- rôle dans l'homéostasie du milieu extracellulaire, le recyclage des neurotransmetteurs et l'élimination des toxiques du milieu extracellulaire ;
- rôle dans la sécrétion de facteurs de croissance, de molécules régulant l'activité inflammatoire.

Les oligodendrocytes ont comme fonction principale la production de myéline de la gaine de myéline des axones. Il s'agit de cellules dendritiques dont les prolongements viennent entourer les axones des neurones.

Les épendymocytes sont des cellules épithéliales qui forment l'interface entre les différentes structures du SNC et le liquide cérébro-spinal (LCS) qu'ils sécrètent.

Les cellules de la microglie appartiennent à la lignée des macrophages et sont donc des cellules immunitaires.

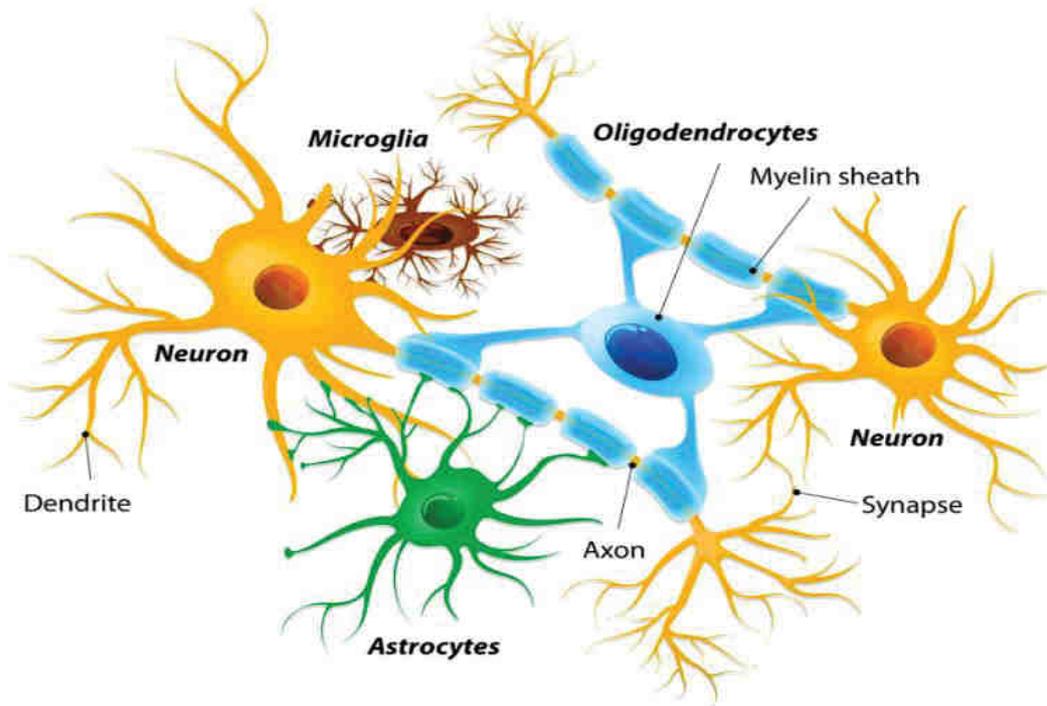


Figure 1 : Représentation schématique de l'organisation des cellules gliales dans l'environnement du neurone (2).

1.1.2) La classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central

Les tumeurs gliales forment un groupe de pathologies hétérogènes, de pronostics variables en fonction du grade histologique. La survie moyenne des oligodendrogliomes de grade II (OD-II) est de 10-15 ans, celle des oligodendrogliomes de grade III de 5 ans (OD-III) et celle des glioblastomes (GBM) de 2 ans. L'évolution clinique a néanmoins montré que cette classification histologique était insuffisante. Ainsi depuis 2016, la classification des gliomes prend en compte la biologie moléculaire (3) (figure 2). Le *grading* tumoral, de I à IV, se fait sur la base de critères histologiques, tels que le degré de différenciation cellulaire, les atypies nucléaires, le nombre de mitoses, la présence ou non de nécrose, la prolifération vasculaire endothéliale, la densité cellulaire (4).

L'intégration des données génotypiques est nécessaire puisque le diagnostic basé sur les données histologiques seules reste subjectif. Les tumeurs mixtes astrocytaires et oligodendrogliales en sont l'illustration avec une concordance inter-observateur pouvant être aussi basse que 52% pour le sous-type tumoral ou le *grading* (5). La classification OMS 2016 a pour but de générer des classes tumorales plus homogènes et plus spécifiques, avec une

meilleure évaluation pronostique, pour la mise en route de nouvelles thérapies dans les essais cliniques notamment. Ainsi, les tumeurs gliales diffuses sont désormais classées dans la même catégorie du fait d'un comportement, d'une histoire naturelle, d'un pronostic, d'une prise en charge thérapeutique et d'altérations moléculaires semblables.

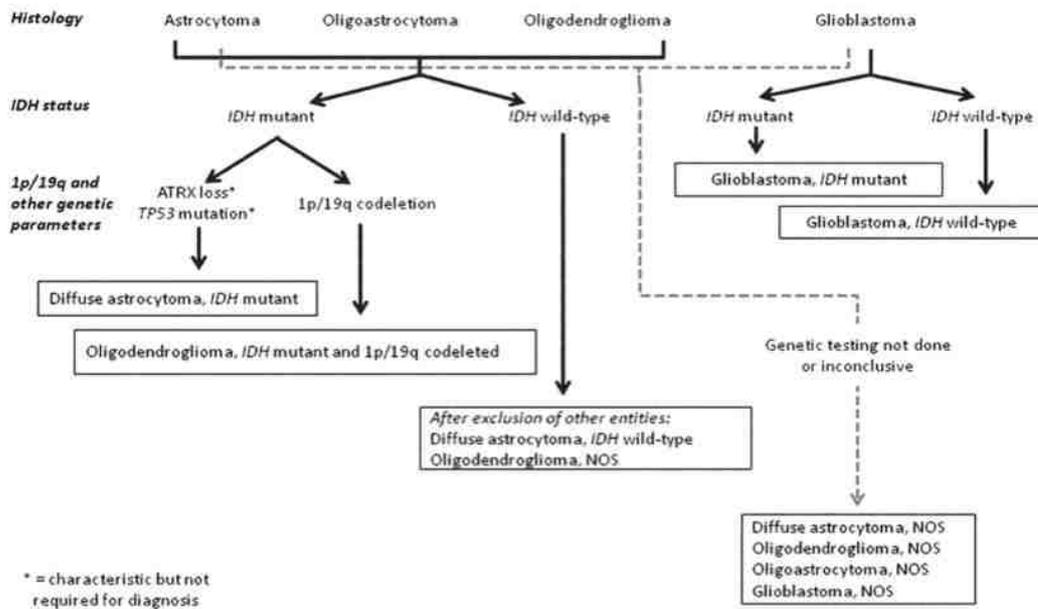


Figure 2 : Algorithme simplifié permettant de classer les tumeurs gliales diffuses grâce à leurs caractéristiques histologiques et moléculaires (3).

Le terme NOS (not otherwise specified) définit des tumeurs qui ne peuvent pas histologiquement ou moléculairement être classées dans des catégories tumorales plus spécifiques.

La Classification OMS 2016 des tumeurs du SNC redéfinit le diagnostic d'oligoastrocytome (OAST). Sahn et *al.* ont montré que sur 43 oligoastrocytomes (OA) étudiés, 31 possédaient les altérations moléculaires typiques des oligodendrogliomes (OD), 11 des altérations typiques des astrocytomes (AST) et 1 cas litigieux présentait lors d'une récurrence après radiothérapie un génotype à part avec codélétion du bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19 (codélétion 1p/19q), perte de l'expression d'ATRX (Alpha-Thalassemia/mental Retardation syndrome X-linked) et mutation TP53 (tumeur protéine p53) (6). La classification OMS 2016 des tumeurs du SNC définit l'oligoastrocytome de grade II (OAST-II) ou oligoastrocytome de grade III (OAST-III), NOS qui ne présente ni les altérations moléculaires typiques d'une origine astrocytaire ou d'une origine oligodendrogliale.

1.1.3) Épidémiologie

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes avec environ 5-7 nouveaux cas/100 000 habitants/an (7). Ils représentent environ 25% des tumeurs cérébrales primitives et jusqu'à 80% des tumeurs cérébrales malignes. Parmi celles-ci, environ 60% sont des GBM, 15% des AST et 5% des OD (8). Le pic d'incidence des tumeurs gliales se situe entre 40 et 65 ans. Les astrocytomes pilocytiques (AST-I) sont des tumeurs bénignes qui touchent plus fréquemment le sujet jeune. Les gliomes de grade II représentent environ 15% des gliomes, les gliomes de grade III environ 20% (9). En France, l'incidence des glioblastomes est estimée à 4 pour 100 000 habitants par an avec un âge moyen au diagnostic d'environ 62 ans.

Certains syndromes génétiques (comme la Neurofibromatose de type 1, le Syndrome de Li-Fraumeni), l'exposition aux rayonnements ionisants, des antécédents familiaux de gliome sont des facteurs de risque reconnus (10). Le pronostic dépend de l'âge, de l'index de Karnofsky au diagnostic, des données histo-pathologiques et moléculaires, de la localisation tumorale, de la possibilité d'une prise en charge chirurgicale et d'une résection tumorale complète et de la qualité de la thérapie adjuvante (11).

La médiane de survie des gliomes de grade II est très variable, de 3,2 ans chez les patients à haut risque (âge élevé, déficit fonctionnel, progression tumorale rapide en post-opératoire, résection partielle ou impossible) à 7,8 ans pour les patients à bas risque. Il a été montré, en plus des facteurs moléculaires (notamment IDH), que dans ce type de gliome un âge > 40 ans, une tumeur astrocytaire, une taille > 6 cm, une tumeur dépassant la ligne médiane et la présence d'un déficit neurologique sont associés à un pronostic défavorable (12).

Le pronostic des gliomes de grade III est largement influencé par le statut IDH et la présence ou non d'une codélétion 1p/19q, tous deux facteurs de meilleur pronostic.

1.1.4) Clinique.

Les gliomes sont des tumeurs infiltrantes mal délimitées. La présence ou non de symptômes dépend de la localisation tumorale. Ces symptômes sont ceux communs à toutes les tumeurs intracrâniennes, peu spécifiques, à savoir les crises d'épilepsie, les déficits focaux, les signes d'hypertension intracrânienne (HTIC), les atteintes fonctionnelles, psychiatriques ou du comportement.

Les crises d'épilepsie inaugurales sont plus fréquentes dans les gliomes de grade II (60-85%) que dans les gliomes de plus haut grade (30-50%). Une croissance et une infiltration

tumorale plus lente des gliomes de bas-grade induiraient des foyers épileptogènes en perturbant la régulation et l'inhibition du tissu cérébral normal et en créant de nouveaux circuits neuronaux (13). À l'inverse, les GBM se révèlent plus fréquemment par des signes d'HTIC par leur expansion rapide et l'effet de masse qu'ils induisent sur les structures cérébrales, ou par des syndromes déficitaires en détruisant le tissu cérébral normal et en provoquant des altérations vasculaires (10).

1.2- Biologie moléculaire

1.2.1) Mutations de l'Isocitrate Deshydrogénase de type 1 ou 2 (IDH1 ou IDH2).

Il s'agit d'une mutation présente dans une large variété de cancers, engendrant un oncométabolite, le 2-hydroxyglutarate, à l'origine de cascades épigénétiques potentialisant l'oncogénèse (14).

La mutation du codon 132 de IDH1 ou du codon 172 de IDH2 est retrouvée dans 76% des astrocytomes de grade II (AST-II), 62% des astrocytomes de grade III (AST-III), 79% des oligodendrogliomes de grade II (OD-II) et 68% des oligodendrogliomes de grade III (OD-III), la mutation IDH1 étant largement plus fréquente que celle de l'IDH2. Les gliomes IDH-*mutant* ont une survie significativement plus prolongée que les gliomes IDH-*wildtype*, peu importe le grade tumoral. Pour les AST-III, la survie médiane selon plusieurs études varie de 5,4 à 7 ans lorsque IDH est muté contre 1,6 à 2 ans pour les tumeurs IDH-*wildtype* (15). Il a été montré que la présence d'une mutation IDH1 était associée à un meilleur pronostic pour les gliomes de grade II, de grade III et les GBM (16).

La classification OMS 2016 des tumeurs du SNC différencie les GBM IDH-*wildtype* (90% des GBM, qui correspondent fréquemment aux GBM primaires) et les GBM IDH-*mutant* (10% des GBM, correspondant étroitement aux GBM secondaires à des gliomes de plus bas grade) (3). Ces principales différences sont résumées dans le tableau 1.

| | IDH-wildtype glioblastoma | IDH-mutant glioblastoma |
|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| Synonym | Primary glioblastoma, IDH-wildtype | Secondary glioblastoma, IDH-mutant |
| Precursor lesion | Not identifiable; develops de novo | Diffuse astrocytoma Anaplastic astrocytoma |
| Proportion of glioblastomas | ~90% | ~10% |
| Median age at diagnosis | ~62 years | ~44 years |
| Male-to-female ratio | 1.42:1 | 1.05:1 |
| Mean length of clinical history | 4 months | 15 months |
| Median overall survival | | |
| Surgery + radiotherapy | 9.9 months | 24 months |
| Surgery + radiotherapy + chemotherapy | 15 months | 31 months |
| Location | Supratentorial | Preferentially frontal |
| Necrosis | Extensive | Limited |
| TERT promoter mutations | 72% | 26% |
| TP53 mutations | 27% | 81% |
| ATRX mutations | Exceptional | 71% |
| EGFR amplification | 35% | Exceptional |

Tableau 1 : Tableau résumant les principales caractéristiques des glioblastomes IDH-mutant et IDH-wildtype (3).

Les GBM IDH-wildtype atteignent généralement les sujets plus âgés, *de novo*, avec une prédominance masculine (ratio H/F = 1,42). Ils ont de moins bon pronostic que les glioblastomes IDH-mutant après traitement par chirurgie et radio-chimiothérapie (survie globale médiane : 15 mois *versus* 31 mois). D'un point de vue histologique, ils sont associés à des critères d'agressivité (nécrose extensive) et d'un point de vue moléculaire, à des mutations différentes telles que la mutation du promoteur TERT (Telomerase Reverse Transcriptase ; présentes dans 72% des GBM IDH-wildtype *versus* 26% des GBM IDH-mutant), l'amplification EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ; 35%, rare dans les glioblastomes IDH-mutant) ou à des mutations plus rares de TP53 et d'ATRX.

1.2.2) La codéletion 1p/19q

Associée à la mutation de l'IDH, la codéletion 1p/19q permet de faire le diagnostic d'OD IDH-mutant + 1p/19q codéleté. Du fait de la fréquence des mutations IDH dans les OD,

son absence doit interpeller pour ne pas méconnaître le diagnostic de GBM (3). La codélétion 1p/19q est retrouvée dans environ 80% des OD (17).

Les OD codélétés 1p/19q sont associés à un meilleur pronostic que les OD NOS. Dans les résultats à long terme de RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 9402, l'association d'une radio-chimiothérapie dans le traitement des OD de grade III codélétés 1p/19q amènent à une médiane de survie de 14,7 ans *versus* 2,6 ans dans ce même groupe de traitement pour les OD de grade III non-codélétés (HR=0,36 ; $p<0,001$) (18).

1.2.3) Perte d'expression d'ATRAX et mutation TP53

Dans la classification OMS 2016, la perte d'expression d'ATRAX et la mutation TP53 sont reconnus comme critères diagnostic non essentiels pour le diagnostic d'AST. La perte d'ATRAX est retrouvée dans environ 70% des AST-II et 60-80% des AST-III. Elle est très peu fréquente dans les OD. Il s'agit d'une mutation quasi-exclusive de la codélétion 1p/19q. Elle est le plus souvent associée aux mutations IDH (19). Elle est également facteur de meilleur pronostic. Dans l'étude de Wiestler et *al.* sur 65 AST-III, 48 OAST-III et 20 OD-III, le groupe tumoral avec perte d'expression de l'ATRAX montre un TTF (Time to Treatment Failure) significativement supérieure (HR = 0,26 ; $p<0,001$) (20).

La mutation TP53 est présente dans 74% des AST-II, 65% des AST-III, dans 62% des GBM secondaires, peu fréquentes dans les OD (21). L'étude rétrospective de Wang et *al.* a démontré sur 78 patients atteints de GBM traités par radiothérapie et chimiothérapie que la mutation TP53 était associée à survie sans progression (PFS) et une survie globale (OS) significativement supérieure en analyse multi-variée ($p=0,012$ et $p=0,022$, respectivement) (22).

1.2.4) Méthylation du promoteur de MGMT

La méthylation du promoteur de MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) est présente dans environ 40% des GBM IDH-wildtype. Le gène MGMT code une protéine réparatrice de l'acide désoxyribonucléique (ADN), ainsi la perte d'expression de MGMT par méthylation de son promoteur empêche la réparation des lésions chimio-induites, à l'origine d'une meilleure chimiosensibilité aux agents alkylants comme le témozolomide. Son rôle pronostic est plus complexe que celui d'IDH, il n'apparaît pas comme facteur pronostic indépendant dans les glioblastomes IDH-wildtype (23).

Le Nordic Trial est une étude clinique de phase 3 qui évalue sur 203 patients de plus de 60 ans atteints de GBM le témozolomide *versus* radiothérapie standard *versus* radiothérapie hypofractionnée. Quatre-vingt-onze patients présentent une méthylation du promoteur MGMT. Celle-ci est associée à une survie médiane significativement prolongée chez les patients traités par témozolomide seul (médiane de survie : 9,7 mois vs 6,8 mois, $p = 0,02$), sans différence significative chez les patients traités par radiothérapie seule ($p = 0,81$) (24).

Dans l'étude de Boots-Sprenger et *al.* qui vise à évaluer l'impact pronostic de facteurs moléculaires dont MGMT dans les gliomes, la méthylation du promoteur MGMT était associée à une survie significativement augmentée chez les patients de moins de 50 ans ($p=0,0005$), et dans le groupe de patients de moins de 50 ans traitée par radiothérapie seule ($p=0,022$). Par ailleurs, une différence significative sur la survie a été observé chez les patients de plus de 50 ans traité par radio-chimiothérapie($p=0,0265$), sans différence significative pour les patients de moins de 50 ans ($p=0,2477$) (16).

1.2.5) Mutations du promoteur TERT

Les mutations activatrices dans la région promotrice du gène de TERT provoquent *in fine* une augmentation de l'activité télomérase, augmentant les capacités mitotique et anti-apoptotique des cellules tumorales.

Elles sont facteur indépendant de mauvais pronostic. Dans Simon et *al.*, sur 176 patients atteints de GBM primaires, environ 80% possédaient une mutation dans la région promotrice du gène TERT, la médiane de survie était significativement plus faible chez les patients avec mutations du promoteur de TERT (11mois *versus* 16mois ; $p = 0,038$). L'influence pronostic de ces mutations semble régulée par d'autres facteurs génétiques et thérapeutiques (11).

1.2.6) Sur-expression et mutation EGFR

Le mutant EGFRvIII du récepteur transmembranaire EGFR induit une activation constitutive de la tyrosine kinase sur son versant intracellulaire ayant un effet pro-oncogénique permettant la prolifération tumorale, lui conférant une plus grande radio-chimiorésistance, inhibant l'apoptose. Elle est retrouvée dans environ 25% des GBM. Par ailleurs, EGFR-*wildtype* est sur-exprimé au niveau de la membrane des cellules tumorales dans environ 40%. Ces anomalies touchent en grande majorité les GBM IDH-*wildtype* et sont rares dans les GBM IDH-*mutant*. L'impact pronostic de la sur-expression d'EGFR ou de la présence du mutant EGFRvIII reste controversé et les études sont contradictoires. (25-26)

Cent quatre-vingt-seize patients atteints de GBM et qui ont pu bénéficier d'une chirurgie de résection estimée à plus de 95% du volume tumoral ont été étudiés dans Heimberger et *al.*. Il n'a pas été montré de différence significative sur la médiane de survie chez les patients avec sur-expression de l'EGFR-*wildtype* ou avec mutation EGFRvIII (27).

1.3- Diagnostic de certitude

Le diagnostic positif de gliome se fait sur examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire ou sur des prélèvements de biopsie cérébrale.

1.3.1) Biopsies cérébrales

Elle se réalisent pour le diagnostic anatomo-pathologique lorsque la tumeur n'est pas accessible à une chirurgie d'exérèse partielle ou totale, le plus souvent en condition stéréotaxique, sous anesthésie locale ou générale, d'autant plus si le diagnostic radiologique est incertain (28).

Pour les biopsies stéréotaxiques avec cadre, un cadre est vissé au crâne du patient et permet, après imagerie cérébrale, de servir de points de référence pour localiser dans les 3 dimensions de l'espace la cible biopsique et guider le trajet biopsique (29). Les biopsies stéréotaxiques sans cadre reposent sur le principe de neuronavigation, permettant de connaître en temps réel la position des instruments chirurgicaux dans les 3 plans de l'espace en superposant les données anatomiques réelles du crâne du patient avec les données d'une imagerie cérébrale en coupes tridimensionnelle (IRM, TDM, PET). Le chirurgien se voit proposer une image informatique virtuelle de la situation chirurgicale réelle avec une erreur minimale.

Les biopsies doivent dans tous les cas être multiples, étagées, dans la zone de prise de contraste et la portion nécrotique, qui sont les plus suspectes de haut grade (grade III et IV). Même en cas de biopsie stéréotaxique guidée par l'imagerie métabolique, le risque de sous-cotation du grade tumoral reste important, notamment dans les gliomes de grade II ou des foyers de « micro-transformation » anaplasique peuvent ne pas être représentés dans les échantillons prélevés (9).

1.3.2) Histologie des gliomes

L'examen extemporané est rarement pratiqué dans le cadre de tumeurs primitives du SNC, il se réalise parfois dans un souci de représentativité tumorale des prélèvements biopsiques ou de qualité de résection.

Le diagnostic morphologique se fait aisément pour les AST-I et les GBM. Les AST-I sont constitués dans leur forme la plus classique d'une composante « piloïde » faite de cellules fusiformes et d'une composante microkystique.

Le *grading* tumoral des tumeurs astrocytaires repose sur le degré de différenciation, la densité cellulaire, la densité des atypies nucléaires, l'activité mitotique, la présence d'une nécrose et d'une prolifération endothéliale (*tableau 2*).

| | Différenciation | Densité cellulaire | Atypies nucléaires | Activité mitotique | Nécrose | Prolifération endothéliale |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------|---------------------|----------|----------------------------|
| Astrocytomes diffus (fibrillaire, gémistocytique, protoplasmique) Grade II | Haut degré de différenciation | Modérée | Occasionnelle | Absente ou 1 mitose | Absente | Absente |
| Astrocytomes anaplasiques Grade III | Anaplasie focale ou dispersée | Augmentée diffusément ou focalement | Présentes | Présente | Absente | Absente |
| Glioblastomes Grade IV | Faible | Élevée | Marquées | Marquée | Présente | Présente |

Tableau 2 : tableau résumant les caractéristiques histologiques permettant le grading tumoral des tumeurs astrocytaires infiltrantes, selon la classification OMS 2007 (4).

Les OD sont composés de cellules arrondies, présentent généralement des calcifications et une vascularisation caractéristique. Les OD-III se caractérisent par une activité mitotique et une prolifération endovasculaire « significative », la présence de nécrose.

En immuno-histochimie, les AST et les GBM sont généralement positifs au marquage anti-GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) et les OD au marquage anti-olig2 (oligodendocyte transcription factor 2). Les gliomes peuvent également exprimer IDH1(R132H), montrer une accumulation de p53, une sur-expression EGFR (gliomes anaplasiques et glioblastomes) et être positif au marquage anti-interne alpha (4).

1.4- Prise en charge thérapeutique

Son but est d'améliorer la survie en préservant une qualité de vie maximale pour le patient. Le traitement de référence des gliomes est basé sur la chirurgie d'exérèse maximale plus ou moins associée à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie en fonction des caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur, de l'étendue de la résection chirurgicale et de l'état général du patient. Le traitement doit être personnalisé, adapté à l'état général du patient, à ses antécédents et comorbidités, aux caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur, et doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). L'abstention thérapeutique ou l'abstention de geste biopsique doivent également être discutées (9).

1.4.1) Chirurgie

Dans tous les cas, la chirurgie d'exérèse représente le traitement de première intention. Elle se doit d'être « optimale » et si possible « totale », avec une morbidité post-opératoire minimale. Celle-ci peut être réalisée en urgence notamment dans le cadre de déficit focal ou dans un but décompressif en cas d'HTIC ou d'effet de masse.

Une IRM précoce avec séquence T2 FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) et T1 sans et avec injection de gadolinium doit être réalisée pour évaluer la qualité de la résection, au mieux dans les 48h, au maximum dans les 72h post-chirurgie (9).

La PFS et l'OS sont directement corrélées à l'étendue de l'exérèse chirurgicale et au résidu post-opératoire, le délai de développement de la transformation maligne d'un gliome de grade II pourrait être prolongé. Une exérèse maximale permet également un meilleur contrôle de l'épilepsie (30). Même en utilisant les techniques d'imagerie per-opératoire, le taux de résection complète n'est estimé qu'à environ 33-36 % dans les gliomes de grade II et III (9).

L'IRM fonctionnelle pré-opératoire ou en tant que « neuronavigation fonctionnelle » lors de chirurgie d'exérèse est basée sur les niveaux de concentration sanguine en oxygène au niveau cérébral, après activation des zones sensorimotrices et du langage pour permettre de planifier le traitement et d'épargner les aires fonctionnelles. Pour les mêmes raisons, l'imagerie du tenseur de diffusion permet une cartographie des faisceaux de substance blanche et est utilisée en pré et per-opératoire en neuronavigation.

La chirurgie éveillée est à considérer dans le cas de tumeur localisées à proximité des aires fonctionnelles sensorimotrices et du langage. Elle consiste en des stimulations électriques

répétées permettant de mettre en évidence les fonctions recherchées chez le patient éveillé, ou qui seront recueillies par des électrodes.

1.4.2) Radiothérapie

La radiothérapie est en générale débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie dans les gliomes de haut-grade (grade III et GBM), après cicatrisation du scalp. Elle peut être exclusive ou associée à la chimiothérapie de manière adjuvante ou séquentielle.

Les techniques de radiothérapie 3D conformationnelle ou en modulation d'intensité (IMRT) peuvent être utilisées. En radiothérapie externe 3D conformationnelle, la dose délivrée est adaptée à la forme et à la taille de la lésion. L'association à des techniques de modulation d'intensité permet une augmentation de la dose reçue à la tumeur sans dépasser les doses maximales aux tissus sains environnants. La planification du traitement se fait après recalage des images IRM et TDM.

Des stratégies visant à différer la radiothérapie externe et donc à initier de manière adjuvante une chimiothérapie seule sont étudiées, notamment chez le sujet jeune et/ou dans le cadre de gliome de grade II, dans le but de retarder les effets neuro-toxiques post-radiques (9).

1.4.3) Chimiothérapie et thérapie ciblée

Le traitement par chimiothérapie des gliomes repose sur les molécules suivantes:

- témozolomide ,
- nitrosourées utilisés seuls (CCNU, BCNU, Fotemustine) ou en association selon le protocole PCV (CCNU, Procarbazine, Vincristine),
- sels de platine,
- étoposide,
- bévacicumab: anti-VEGF (Vascular Epithelial Growing Facteur).

Ces molécules de chimiothérapie sont le plus souvent prescrites de manière adjuvante dans les gliomes de grade II en post-chirurgie et post-radiothérapie, associées à la radiothérapie de manière séquentielle et/ou concomitante dans les gliomes de haut-grade. En première ligne, le témozolomide (gliome de grade II et GBM) ou l'association PCV (gliomes de grade II et III) sont les traitements de référence. Elles sont parfois proposées pour induire une réduction de l'infiltration et de la masse tumorale avant chirurgie. Elles permettent dans les gliomes de grade II un meilleur contrôle de l'épilepsie.

Le bévacicumab qui est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF peut être proposé à la récurrence. Aucune étude n'a démontré une augmentation de l'OS avec l'utilisation du bévacicumab, même en association avec la chimiothérapie. Il présente néanmoins un effet anti-oedémateux non négligeable, permettant une épargne corticoïde (9).

1.4.4) Prise en charge initiale

1.4.4.1) Gliomes de grade II

La prise en charge thérapeutique des gliomes de grade II reste sujette à controverse. Selon les recommandations européennes EFNS/EANO 2010 (European Federation of Neurological Sciences / European Association for Neuro-Oncology), la résection chirurgicale précoce représente la première option thérapeutique (31).

Une attitude de surveillance par imagerie cérébrale semestrielle peut être proposée dans le cadre de tumeurs de petite taille, lorsqu'elles sont asymptomatiques ou que les symptômes sont contrôlés sous traitement, surtout si la chirurgie d'exérèse semble à risque de morbidité post-opératoire.

Les techniques de neuronavigation et de chirurgie éveillée avec repérage fonctionnel per-opératoire aident le chirurgien dans ce double objectif de résection totale avec préservation des zones fonctionnelles et pourrait améliorer l'OS. Selon l'ANOCEF (association des neuro oncologues d'expression française), une identification pré-opératoire des aires cérébrales fonctionnelles par neuro-imagerie fonctionnelle et per-opératoire par stimulations électriques cortico-sous-corticales doit être réalisée.

Par la suite, une surveillance clinico-radiologique semestrielle est instaurée mais chez les patients avec facteurs de mauvais pronostic (âge élevé, déficit fonctionnel, progression tumorale rapide, résection partielle ou impossible), un traitement adjuvant doit être discuté. Il consiste en une radiothérapie seule (en mode conformationnelle 3D ou IMRT) à la dose totale de 45 à 50.4 Gy (fractions de 1,8 Gy) ou parfois une chimiothérapie seule par PCV (procarbazine, CCNU et vincristine) ou témozolomide pour permettre de retarder la toxicité neurologique post-radiothérapie.

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 22033-26033 est un essai randomisé de phase III dans lequel 477 patients atteints de gliome de grade II progressifs, non-opérables, ou nécessitant un traitement adjuvant sont randomisés dans le groupe chimiothérapie initiale seule par témozolomide (75mg/m²/jour pendant 21 jours tous les 28 jours, pour 12 cycles ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable) ou radiothérapie

seule (50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy). Les données de progression tumorale, toxicité et qualité de vie ont été recueillies sur un suivi de 4 ans. 91% des patients ont reçu la totalité du traitement par radiothérapie seule contre 75% dans le groupe chimiothérapie seule. Aucune différence significative n'a été trouvée entre le groupe radiothérapie seule *versus* chimiothérapie seule en termes de PFS (PFS médiane de 46 mois *versus* 39 mois, respectivement, $p=0,22$). Toutefois, dans le sous-groupe des gliomes de grade II IDH-*mutant* et non codélétés 1p/19q, les patients traités par radiothérapie seule ont une PFS significativement plus longue que les patients traités par chimiothérapie seule (PFS médiane de 55 mois *versus* 36 mois, respectivement, HR = 0,53 ; $p=0,0043$) (12).

Buckner *et al.* ont réalisé un essai clinique randomisé comparant, sur 251 patients dont le diagnostic de gliome a été obtenu après biopsie ou chirurgie, la radiothérapie seule (à la dose de 54 Gy en 30 fractions de 1,8Gy) à la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par PCV (6 cycles de 8 semaines avec procarbazine 60mg/m² de J8 à J21, CCNU 110mg à J1, vincristine 1,4/m² (<2/m²) à J8 et J29). Le suivi médian était de 11,9 ans. Seulement 56% des patients dans le groupe chimiothérapie + radiothérapie ont reçu la chimiothérapie selon le protocole (vs 98% dans le groupe radiothérapie seule). La PFS était significativement augmentée dans le groupe radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par rapport à la radiothérapie seule (PFS = 10,4 ans vs 4,0 ans, respectivement ; HR = 0,50 ; $p<0,001$). L'OS était également significativement supérieure dans le groupe radio-chimiothérapie par rapport au groupe radiothérapie seule (OS = 13,3 ans *versus* 7,8 ans, respectivement ; HR = 0,59 ; $p=0,003$). Les différences entre les deux groupes sur la PFS et l'OS se voyaient après 2 ans et 4 ans de suivi, respectivement, et quel que soit le type histologique (32).

L'association radio-chimiothérapie aboutit à une PFS et à une OS plus élevées que dans les groupes radiothérapie ou chimiothérapie seules.

1.4.4.2) Gliomes de grade III

La chirurgie est le traitement de première intention lorsqu'elle est possible, et les modalités de traitement sont décidées en RCP. Selon les recommandations de l'ANOCEF, le traitement adjuvant est fonction des caractéristiques histo-moléculaires de la tumeur et de l'âge du patient. Notamment, il est guidé par la présence ou non d'une codélétion 1p/19q. Ainsi le traitement de référence des gliomes de grade III codélétés 1p/19q est basé sur l'association d'une radiothérapie associée à une chimiothérapie. La radiothérapie consiste en une dose totale de 57 à 60 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy. La chimiothérapie de référence est basée sur

l'association procarbazine-lomustine-vincristine (PCV) et peut être administrée avant ou après la radiothérapie (33).

RTOG 9402 est un essai clinique de phase III dans lequel 291 patients atteints d'OD-III ou d'OAST-III sont randomisés dans le groupe recevant radiothérapie seule *versus* 8 semaines de chimiothérapie par PCV puis une radiothérapie 6 semaines plus tard (59,3 Gy en 33 fractions), après stratification selon l'âge, l'index de Karnofsky et le caractère tumoral modérément ou sévèrement anaplasique. La chimiothérapie par PCV est réalisée selon 4 cycles toutes les 6 semaines de lomustine 130 mg/m² à J1, procarbazine 75 mg/m² de J8 à J21 et vincristine 1.4 mg/m² à J8 et J29 sans limitation de la dose de vincristine. Tandis qu'un bénéfice à l'ajout d'une chimiothérapie intensive à la radiothérapie a été montré de manière significative dans le cadre des OD-III et des OAST-III avec codélétion 1p/19q (OS de 14,7 ans dans le groupe chimiothérapie + radiothérapie *versus* 7,3 ans dans le groupe radiothérapie ; HR = 0,59 ; p=0,03), l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie n'améliore pas la survie par rapport à la radiothérapie seule dans les formes non codélétées (OS de 2,6 ans *versus* 2,7 ans, respectivement ; p=0,39) (18). Ces résultats sont concordants avec les résultats à long terme d'EORTC (12), si bien que l'association radio-chimiothérapie par PCV est devenue le traitement de référence des gliomes de grade III codélétés 1p/19q.

Pour les gliomes de grade III non codélétés, il n'y a pas de traitement standard établi. La radiothérapie est classiquement considérée comme le traitement de référence et le bénéfice de la chimiothérapie concomitante-adjuvante reste à démontrer. Selon l'ANOCEF et du fait du pronostic très sombre de ce type de gliome, assimilable au pronostic des GBM, les possibilités thérapeutiques reposent sur l'association radio-chimiothérapie par PCV (dans les AST-III IDH-*mutant*) ou radio-chimiothérapie par témozolomide en adjuvant ou en concomitante/adjuvant (dans les groupes des gliomes IDH-*wildtype*).

Chez les sujets âgés (> 70 ans) ou présentant un index de performance sur l'échelle de Karnofsky abaissé (IK < 70), on peut proposer un schéma de radiothérapie hypofractionnée accélérée seule à la dose de 40 à 50 Gy en 15 à 20 fractions, une chimiothérapie seule par témozolomide ou l'association d'une radio-chimiothérapie par témozolomide adjuvant.

1.4.4.3) Glioblastomes

Le traitement de référence est constitué de la résection chirurgicale maximale puis l'association radiothérapie - témozolomide concomitant suivie de témozolomide adjuvant, selon le protocole STUPP. La dose de radiothérapie est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5

jours par semaine ; celle-ci est débutée 2 à 6 semaines après la chirurgie. De manière concomitante, 75mg/m²/jour de témozolomide sont administrés tous les jours pendant toute la durée de radiothérapie. Quatre semaines après la fin de la radio-chimiothérapie concomitante, 6 cycles d'une durée de 28 jours de témozolomide à la dose de 150mg/m²/jour sont effectués pour le premier cycle puis 200mg/m²/jour pour les cycles restants (33) (figure 3).

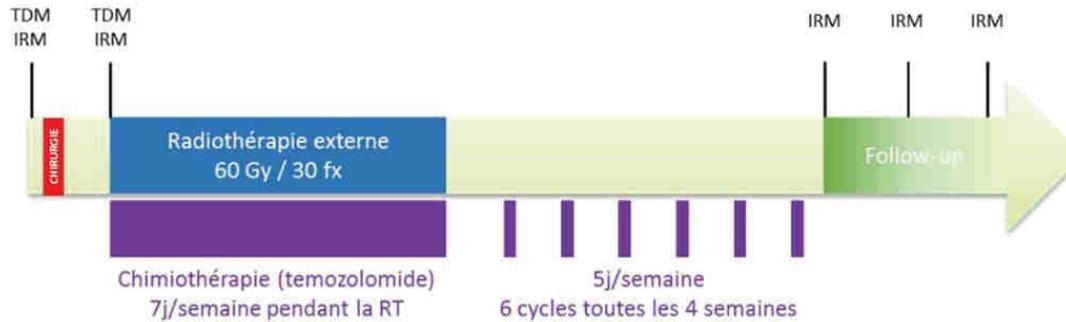


Figure 3 : schéma représentant le protocole standard de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide selon le protocole STUPP dans le traitement des GBM (34).

Dans l'étude EORTC-NICC de Stupp et *al.*, sur 573 patients randomisés dans le groupe recevant une radiothérapie fractionnée conformationnelle 3D à la dose de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy seule ou une radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide, 450 glioblastomes et 21 gliomes de grade III ont été analysés. Après un suivi médian de 61 mois, 93% des patients sont décédés. L'OS était supérieure dans le groupe témozolomide et radiothérapie par rapport au groupe radiothérapie seule (médiane de survie de 14,6 mois *versus* 12,1 mois, respectivement ; HR = 0,63 ; p<0,0001). La PFS était également significativement supérieure dans le groupe radiothérapie avec chimiothérapie concomitante et adjuvante (HR = 0,56 ; p<0,0001) (35).

L'ensemble des études a montré des résultats concordants à l'étude de Stupp et *al.* que ce soit en termes de PFS ou d'OS, faisant de la radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide le standard thérapeutique dans le traitement des glioblastomes.

Particularités chez le sujet âgé :

Pour les patients de plus de 70 ans avec $IK > 70$ en bon état neuro-cognitif et sans comorbidités significatives, le traitement standard de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide peut être proposé.

Chez les patients de plus de 70 ans avec $IK < 70$ et comorbidités significatives, le traitement par témozolomide seule est une option thérapeutique qui a fait la preuve de son efficacité sur la survie globale chez les patients avec méthylation du promoteur de MGMT (24).

Chez les patients âgés sans méthylation du promoteur MGMT, une radiothérapie seule est généralement indiquée.

En cas d'état général altéré ($IK < 70$; OMS 3-4) empêchant la mise en place d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie seule, les soins palliatifs doivent être initiés.

1.4.5) Récidive

Le traitement de la récidive doit être discuté en RCP. Pour les GBM, elle apparaît après un délai médian d'environ 7 mois (36).

Dans tous les cas, une nouvelle intervention chirurgicale d'exérèse peut être bénéfique chez des patients sélectionnés si elle est techniquement possible. Comme l'âge et le score de performance de Karnofsky, l'étendue de la résection à la récidive est un facteur pronostic indépendant.

Pour les gliomes de grade II et III, en post-chirurgie et post-radiothérapie, la chimiothérapie représente l'option de choix. L'OS à la récidive pour les patients atteints d'AST-III ou d'OD-III traités par chimiothérapie est d'environ 14 mois. Pour les AST-II et les OD-II, la PFS dans cette situation varie entre 1 et 2 ans. (37). Une radiothérapie peut être effectuée si elle n'a pas été réalisée en première ligne ou si une ré-irradiation est possible.

Pour les gliomes de grade III et les GBM, il n'existe pas de standard thérapeutique à la récidive. Une nouvelle ligne de chimiothérapie ou une reprise de la chimiothérapie de première ligne (s'il existe un intervalle libre entre la récidive et l'arrêt du traitement), une ré-irradiation (en mode conformationnelle 3D ou stéréotaxique), un traitement par bévacizumab (seul ou en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie) peuvent être proposés.

La récidive doit être différenciée d'une pseudo-progression qui survient entre 1 et 12 semaines après une radio-chimiothérapie avec témozolomide (de 10% à 30 % de pseudo-progression selon les études) et de la radionécrose, phénomène plus tardif.

1.5- Imagerie par Résonance magnétique

Il s'agit de l'examen de référence pour le diagnostic radiologique, l'évaluation et le suivi des tumeurs gliales. Elle permet également de guider la biopsie cérébrale et l'exérèse chirurgicale et de planifier la radiothérapie.

1.5.1) Les différentes séquences IRM utilisées

1.5.1.1) Séquences morphologiques

La séquence T1 permet l'étude morphologique, et la prise de contraste tumorale sur la séquence T1 réalisée après injection de gadolinium reflète la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (figure 4).

Les séquences T2 et FLAIR permettent d'évaluer l'étendue de l'œdème vasogénique péri-tumorale et/ou l'infiltration tumorale (38).

1.5.1.2) Séquences paramétriques

Les séquences de perfusion nécessitent une pondération T2 en écho de gradient après injection de gadolinium (méthode DSC : Dynamic Susceptibility Contrast, technique la plus performante). Elle permet l'extraction de données quantitatives : le volume sanguin cérébral (CBV, le plus utilisé), le flux sanguin cérébral (CBF), le temps de transit moyen (MTT). Les zones hyperperfusées, en chute de signal sur la séquence, sont en lien avec les phénomènes de néo-angiogénèse retrouvés dans les gliomes de haut-grade.

Elles sont utiles dans le diagnostic différentiel avec d'autres lésions intracrâniennes, notamment en estimant la perméabilité de la membrane capillaire tumorale, plus perméable dans les tumeurs non-gliales (comme dans les lymphomes, méningiomes, abcès, métastases, papillomes du plexus choroïde, dépourvus de barrière hémato-encéphalique) comparativement aux tumeurs gliales (39).

Les séquences de diffusion reflètent les mouvements de l'eau interstitielle. Un hypersignal en diffusion traduit une restriction de la mobilité hydrique et/ou un effet « T2 shine through » (« brille à travers », qui ne correspond pas à une vraie restriction des mouvements de l'eau), visible dans les œdèmes cytotoxiques, les lésions hypercellulaires et les abcès. Pour s'affranchir de cet effet « T2 shine-through », les images de diffusion doivent être corrélées au coefficient de diffusion appelé ADC. Dans le cas de restriction de la mobilité hydrique « réelle », la région analysée se retrouvera en hypersignal diffusion avec diminution de l'ADC, dans le cas inverse, l'ADC sera normal ou élevé (40, 41). Dans les gliomes de haut-grade, la

haute densité cellulaire conduit ainsi à un hypersignal sur les séquences de diffusion associé à une chute de l'ADC.

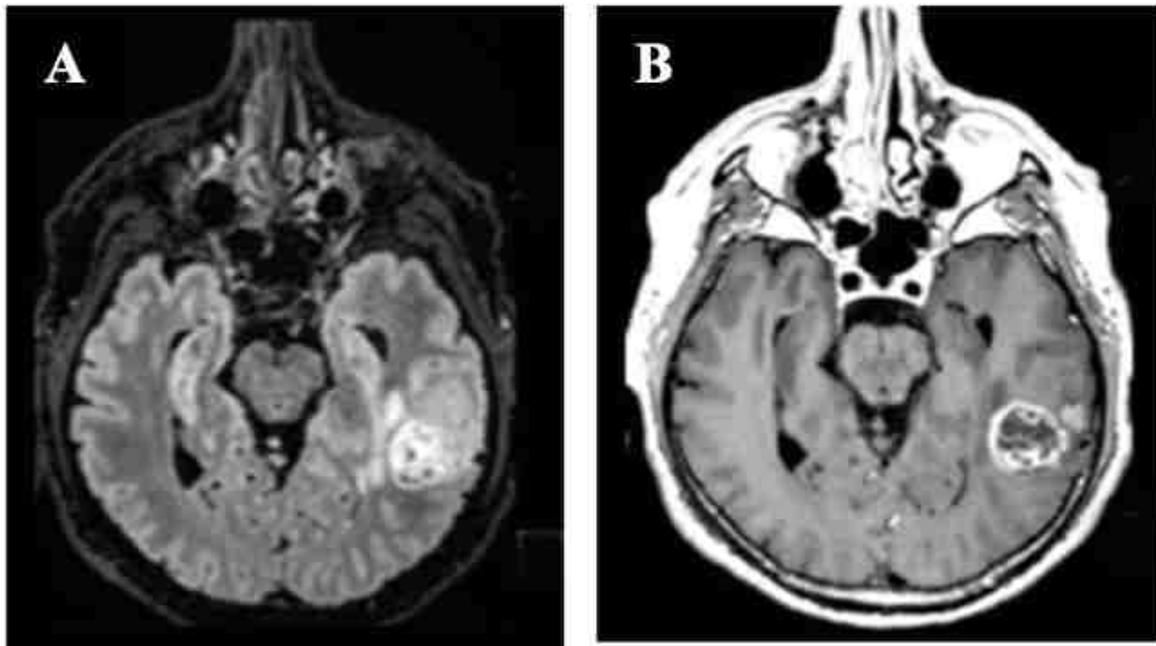


Figure 4 : IRM cérébrale chez un patient atteint d'un glioblastome temporal gauche.

A : séquence T2 FLAIR

B : séquence T1 après injection de gadolinium.

1.5.2) Spectroscopie RMN

1.5.2.1) Principe

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN), comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM), est basée sur le principe de résonance magnétique. Elle utilise la fréquence de résonance des noyaux atomiques soumis à un champ magnétique donné induit par des impulsions de radiofréquence, dans un environnement donné. La spectroscopie RMN protonique sert à identifier et à estimer la présence et la concentration de différentes molécules dans un tissu biologique (42). La spectroscopie RMN se réalise et s'analyse conjointement à une imagerie par résonance magnétique, généralement en séquence FLAIR, parfois associée à une séquence T1 après injection de produit de contraste.

1.5.2.2) Les métabolites étudiés en neuro-oncologie

Les pics des métabolites présentant le plus d'intérêt en neuro-oncologie sont :

- La choline : marqueur du turn-over membranaire, elle est augmentée en cas de prolifération cellulaire.
 - Le N-acétyl-aspartate (NAA) : marqueur spécifique de la densité et de l'activité neuronale, il se retrouve diminué en cas de perte neuronale.
 - La créatinine : marqueur du métabolisme énergétique et de la densité cellulaire, il est souvent utilisé comme « pic de référence ».
 - Le myo-inositol : marqueur de l'activité gliale, il augmente en cas de prolifération gliale.
 - Le lactate : augmenté en cas de métabolisme anaérobie, quasiment non détectable physiologiquement.
 - Les lipides : témoin de la nécrose cellulaire, non présent dans le parenchyme cérébral.
- Les valeurs des pics d'intérêts sont généralement normalisées avec le pic de référence qu'est le pic de créatinine, ou normalisées au parenchyme cérébral sain controlatéral (figure 5).

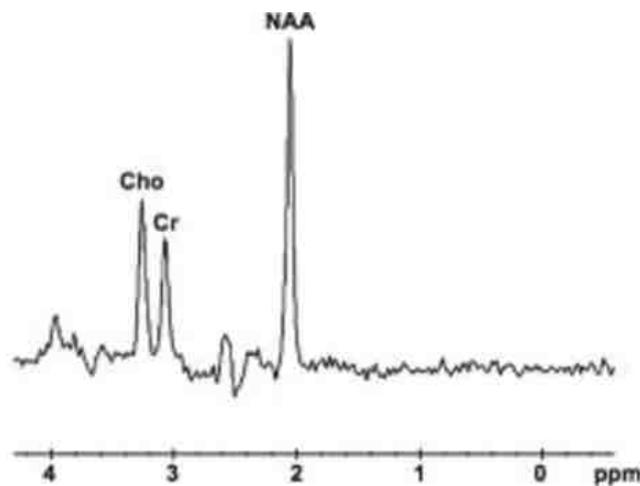


Figure 5 : Spectre obtenu par SRM au niveau d'un tissu cérébral sain, avec un temps d'écho long. Le déplacement chimique permet d'identifier le métabolite d'intérêt. (Cho=Choline ; Cr=Créatinine ; NAA=N-acétyl-aspartate)

Elle est utilisée pour la confirmation de la nature tumorale d'une lésion et pour écarter des diagnostics différentiels ou pour estimer le grade tumoral. Elle présente un intérêt pronostic au bilan initial, dans l'évaluation thérapeutique et à la récurrence.

Il a été montré un lien direct entre l'augmentation du taux de choline mesuré en spectroscopie RMN et l'index Ki 67 de prolifération cellulaire (43).

1.5.3) Performances pour le *grading*

Les gliomes de grade II apparaissent généralement en hypersignal T2 et FLAIR, en hyposignal T1, sans rehaussement après injection de gadolinium.

Les gliomes de grade III et les GBM sont en grande majorité plus hétérogènes, le plus souvent en hyposignal T1, en hypersignal T2 FLAIR intense, avec de possibles composantes nécrotique, kystique ou hémorragique centrale, un rehaussement périphérique irrégulier ou parfois avec des formations nodulaires rehaussées (41,44). L'effet de masse plus important et un envahissement du corps calleux ou par-delà la ligne médiane sont des arguments en faveur d'un gliome de haut-grade.

Toutefois, même si plus de 90% des gliomes de grade II ne présentent pas de prise de contraste, certaines lésions bénignes comme les AST-I ou les pathologies infectieuses sont rehaussés après injection de gadolinium, et environ un tiers des gliomes de haut-grade ne se rehaussent pas après injection de gadolinium (45) (figure 6).

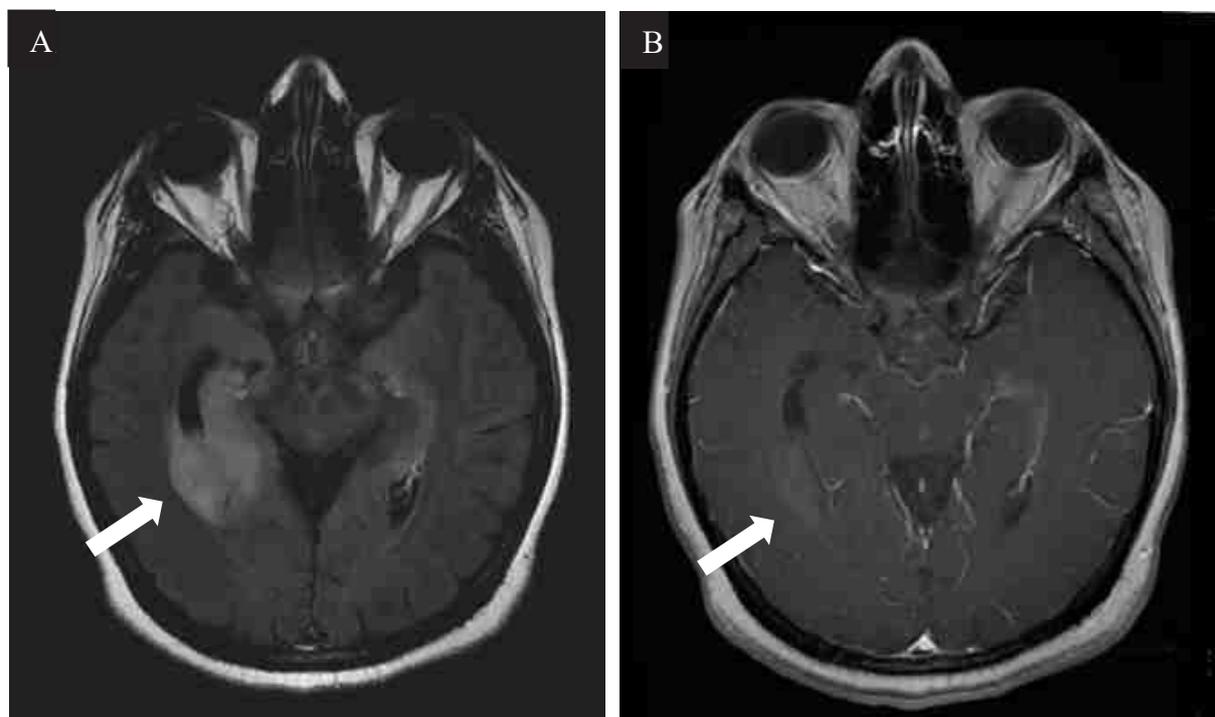


Figure 6 : IRM en coupes axiales d'un oligodendrogliome de grade III (flèches) temporal interne droit qui n'est pas réhaussé après injection de gadolinium (46). A : séquence T2 FLAIR B : séquence T1 après injection de gadolinium

L'ajout des données d'IRM paramétrique et de spectrométrie par résonance magnétique permet d'améliorer l'estimation du grade tumoral. Typiquement, une tumeur présentant un rCBV supérieur ou égal à la substance grise corticale et la présence de lactates et de lipides est suspecte de GBM (39).

Ainsi, l'association des données de spectro-RMN et d'IRM de perfusion à l'IRM morphologique augmente la sensibilité et la valeur prédictive négative par rapport à l'IRM seule pour la détermination du grade tumoral.

1.5.4) Critères d'évaluation post-thérapeutique

1.5.4.1) Critères RANO

L'évaluation de la réponse thérapeutique s'analyse comparativement à l'IRM post-radiothérapie précoce et post-chirurgicale immédiate. Les critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology) sont utilisés pour caractériser la réponse au traitement. (Tableau 3) (47).

| Criterion | CR | PR | SD | PD |
|---------------------------------|-------------|-------------|---------------------|----------|
| T1 gadolinium enhancing disease | None | ≥ 50% ↓ | < 50% ↓ but < 25% ↑ | ≥ 25% ↑* |
| T2/FLAIR | Stable or ↓ | Stable or ↓ | Stable or ↓ | ↑* |
| New lesion | None | None | None | Present* |
| Corticosteroids | None | Stable or ↓ | Stable or ↓ | NA† |
| Clinical status | Stable or ↑ | Stable or ↑ | Stable or ↑ | ↓* |
| Requirement for response | All | All | All | Any* |

Tableau 3 : Résumé des critères définis selon le RANO Working Group pour différencier la réponse complète (CR), la réponse partielle (PR), la stabilité (SD) ou la progression de la maladie (PD) en fonction de l'évolution en taille de la lésion sur les séquences T1 après injection de gadolinium et sur les séquences T2 FLAIR, de la présence de nouvelle lésion, de l'évolution des doses de corticoïdes et du statut clinique.

Selon les critères RANO, la progression pathologique est définie, comparativement à l'IRM réalisée précocement après la radiothérapie, par :

- une augmentation de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste sur la séquence T1 réalisée après injection de gadolinium ou,

- une augmentation en taille sur les séquences T2/FLAIR (très suspectes d'infiltration tumorale si elle s'associe à un effet de masse, une infiltration corticale, ou si elle se situe en dehors du champ de radiothérapie) ou,
- la présence de nouvelle lésion ou,
- la dégradation de l'état clinique du patient.

Les réponses complètes et partielles se doivent d'être confirmées par une IRM cérébrale réalisée 4 semaines plus tard.

1.5.4.2) Pseudo-progression et pseudo-réponse

La pseudo-progression se caractérise par une majoration de la prise de contraste lésionnelle en lien avec une augmentation de la perméabilité capillaire tumorale engendrée par la radiothérapie et potentialisée par le témozolomide. Elle est présente dans 10 à 30 % des cas dans l'évaluation thérapeutique précoce, généralement dans les 6 premiers mois, et peut être accompagnée d'une aggravation de la symptomatologie. Il s'agit d'un phénomène spontanément résolutif, la lésion ayant tendance à se stabiliser ou à disparaître au cours du temps.

Ainsi, selon les critères RANO, une progression de la maladie dans les 12 premières semaines qui suivent la fin de la radiothérapie ne peut être affirmée à l'imagerie qu'en cas de majoration des lésions prenant le contraste en dehors du champ de radiothérapie.

Les paramètres de perfusion et de spectroscopie RMN permettent d'avancer des arguments en faveur d'une pseudo-progression plutôt qu'en faveur d'une progression, permettant d'éviter des changements de ligne thérapeutique chez des patients cliniquement stables. Une augmentation du rCBV est en faveur d'une progression tumorale réelle, mais il n'existe pas de seuil défini permettant de différencier progression et pseudo-progression (36).

L'augmentation du rapport Choline/NAA est aussi un facteur évocateur de progression tumorale. Dans l'étude de Bulik et *al.*, dans l'évaluation post-thérapeutique de 26 GBM, un rapport Choline/NAA supérieur ou égal à 1,4 était prédictif de progression tumorale avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 91,7% ($p < 0,001$) (48).

Sur les séquences de diffusion, des hypersignaux associés à une chute de l'ADC sont suggestifs de progression réelle.

La pseudo-réponse se produit chez des patients sous traitement anti-angiogénique (comme le bévacizumab). On observe une diminution de la prise de contraste lésionnelle très précocement après l'initiation du traitement (1 à 2 jours après), qui n'est pas forcément en lien

avec une réponse anti-tumorale mais avec une réduction de la perméabilité capillaire. La progression tumorale sera alors uniquement évaluable sur les séquences FLAIR.

1.5.4.3) Radionécrose

La radionécrose apparaît généralement dans les 9 à 12 mois après le traitement, mais peut s'observer plusieurs années après la fin de la radiothérapie. Elle est due à une altération des oligodendrocytes et à une destruction des cellules endothéliales induites par la radiothérapie, aboutissant à une nécrose, une fibrose, une gliose réactionnelle et une démyélinisation (36). Elle pose le problème du diagnostic différentiel avec la récurrence tumorale.

L'aspect morphologique permet de suspecter une radionécrose devant l'apparition de nouvelles zones de prise de contraste sur les séquences T1 après injection de gadolinium à l'intérieur du champ de radiothérapie. Typiquement, la lésion évolue dans la substance blanche péri-ventriculaire ou est adjacente au champ de radiothérapie. Une prise de contraste interne à type de « bulles » intra-lésionnelle permet également d'évoquer le diagnostic.

L'utilisation des séquences de perfusion, de diffusion, de la spectroscopie RMN et de l'imagerie métabolique peuvent être utiles. Un rCBV diminué avec un ADC augmenté s'observe préférentiellement dans le cas de radionécrose. Une augmentation de la concentration des lipides et des lactates est retrouvée en cas de radionécrose (37).

Elle est proportionnelle à la dose de radiothérapie, et est retrouvée chez 5 à 25% des patients, plus fréquente dans les OD que dans les AST. Dans l'étude de Acharya et *al.*, sur 160 patients, en analyse multi-variée, les patients atteints d'OD étaient significativement plus à risque de développer une radionécrose (HR = 3,51 ; $p < 0,01$) (49).

Ainsi, l'imagerie morphologique est indispensable dans l'évaluation des gliomes. Elle présente néanmoins des limites tant au diagnostic (gliomes ne prenant pas le contraste) que lors du suivi (difficultés pour le diagnostic différentiel de récurrence *versus* radionécrose). L'imagerie métabolique est dès lors essentielle.

1.6- TEP-TDM et gliomes

En complément de l'information de l'imagerie morphologique, la TEP (Tomographie par émission de positon) est une imagerie métabolique permettant une évaluation semi-quantitative de la distribution lésionnelle du radiotracteur. Elle est aujourd'hui quasiment toujours couplée à la TDM. Les métabolismes les plus étudiés en neuro-oncologie sont le métabolisme glucidique en utilisant le ^{18}F -FDG (^{18}F -Fluoro-désoxy-D-glucose) et le métabolisme des acides aminés. Avec l'utilisation de différents radiotraceurs, la TEP est utile en neuro-oncologie au diagnostic initial pour le diagnostic différentiel, pour délimiter la lésion notamment si elle ne prend pas le contraste, pour estimer le grade tumoral, pour guider les biopsies, et en post-thérapeutique notamment pour faire le diagnostic différentiel avec une radionécrose. Elle peut être utilisée dans le cadre de la neuronavigation ou pour planifier le traitement de radiothérapie (50).

1.6.1) Principaux radiotraceurs utilisés en neuro-oncologie.

1.6.1.1) Radiotracteur du métabolisme glucidique

Le ^{18}F -FDG est le radiotracteur le plus utilisé en TEP. Il possède une demi-vie de 109 minutes (étant un radiotracteur fluoré), rendant son transport et son utilisation clinique simple, et se désintègre en oxygène 18, non radioactif.

Après injection intraveineuse, il est transporté du plasma vers la cellule comme le glucose. Une fois la membrane cellulaire traversée grâce au transporteur de glucose GLUT, il est phosphorylé par l'hexokinase (HK) et devient le ^{18}F -fluorodésoxyglucose-6-phosphate (^{18}F -FDG6P) qui ne peut être métabolisé et reste bloqué dans la cellule (figure 7).

Il est utilisé pour détecter la présence de tumeurs malignes dont les cellules augmentent leur consommation de glucose pour générer de l'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate) et permettre la prolifération cellulaire (51).

L'acquisition des images sera réalisée à jeun, entre 30 et 60 minutes après l'injection du radiotracteur. Du fait de la distribution physiologique élevée du glucose au niveau du parenchyme cérébral, des acquisitions plus tardives permettent de majorer le contraste entre la tumeur et le tissu cérébral normal (figure 8). Ceci résulte probablement en une activité glucose-6-phosphatase tumorale abaissée, qui conduit à une dégradation plus lente du ^{18}F -FDG par les cellules tumorales comparativement au cortex sain (52).

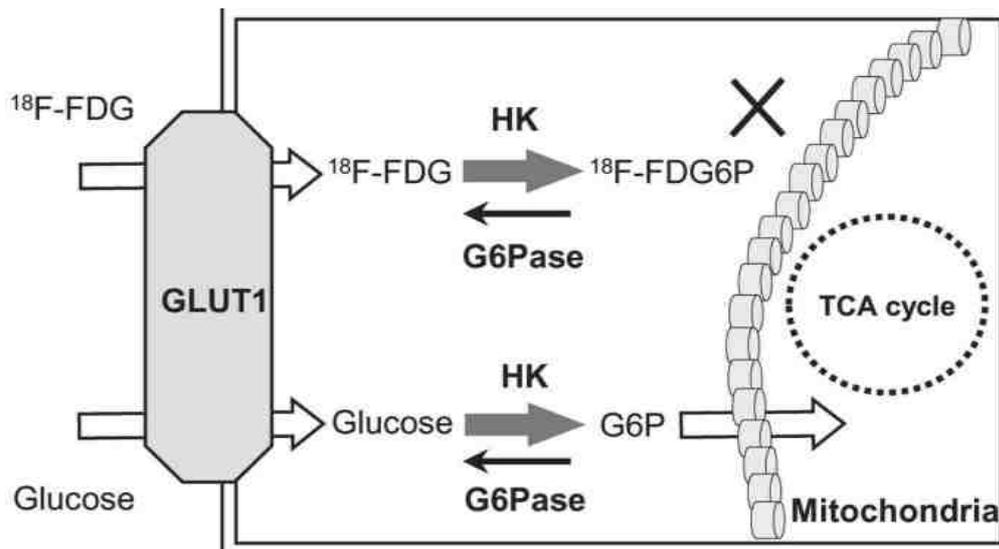


Figure 7 : Schéma représentant le métabolisme cellulaire du glucose et du ^{18}F -FDG. Le ^{18}F -FDG6P ne pénètre pas dans les mitochondries et ne participe donc pas au cycle de Krebs (G6Pase = Glucose-6-Phosphatase ; G6P = Glucose-6-Phosphate ; TCA cycle = Cycle de Krebs) (53).

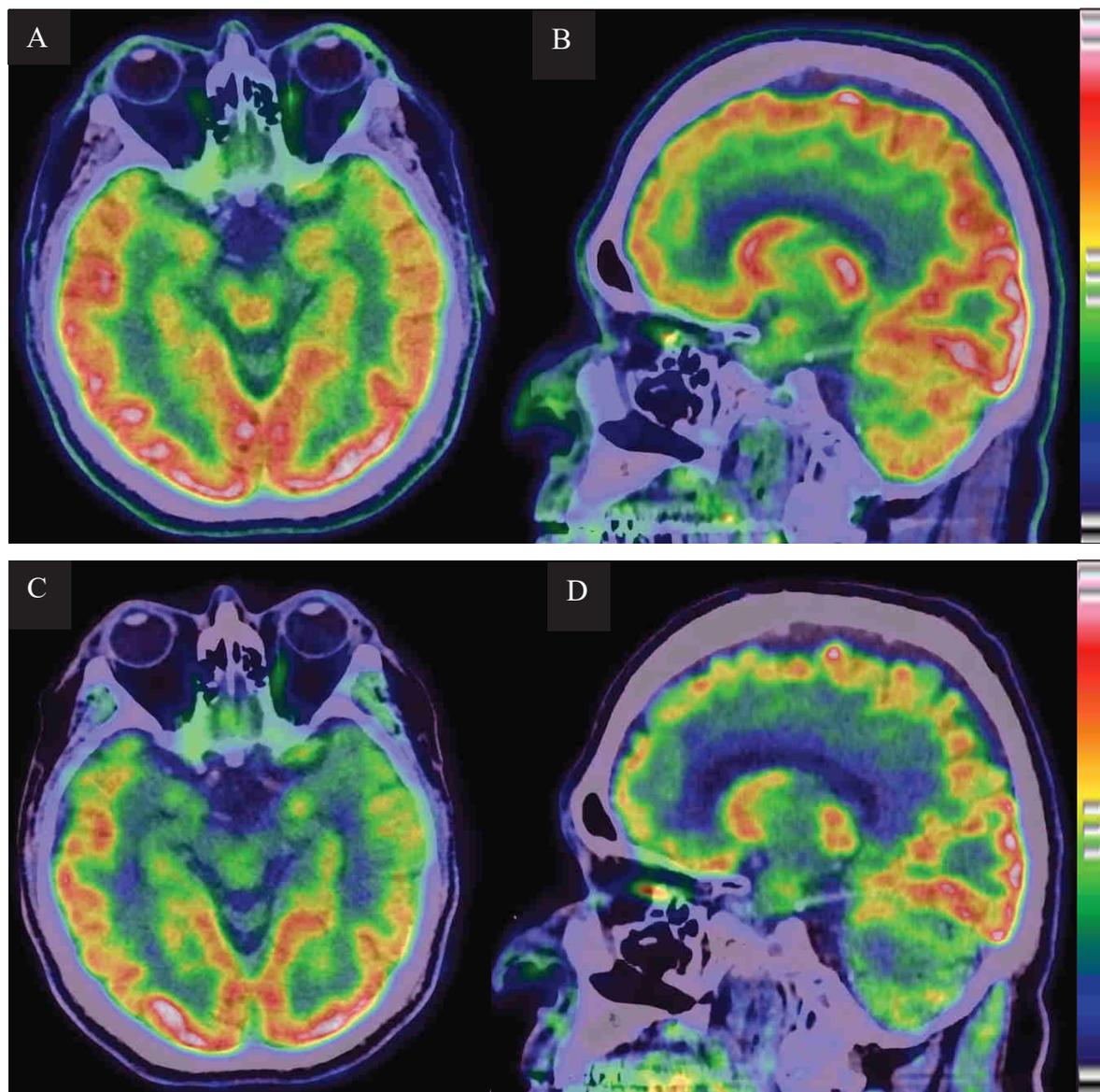


Figure 8 : TEP-TDM cérébrale au ^{18}F -FDG.

Coupes axiale (A, C) et sagittale (B, D) d'une acquisition TEP-TDM réalisée 30 minutes (A,B) et 4 heures après injection du radiotracteur (C, D).

Le métabolisme glucidique de la substance grise cérébrale est plus faible sur les images acquises 4 heures après injection du radiotracteur. Cette constatation est également valable pour la substance grise cérébelleuse.

1.6.1.2) Radiotracteur du métabolisme des acides aminés

L'un des avantages des radiotraceurs du métabolisme des acides aminés est l'absence d'hyperfixation physiologique corticale (figure 9). Ainsi, le contraste entre la lésion et le parenchyme sain est nettement majoré. Les radiotraceurs des acides aminés les plus étudiés et les plus utilisés en pratique clinique sont la ^{18}F -FDOPA, la ^{18}F -FET, et la ^{11}C -MET.

Les performances des radiotraceurs des acides aminés sont globalement équivalentes pour l'étude des tumeurs cérébrales primitives. La fixation physiologique de la ^{18}F -FDOPA au niveau du striatum peut amener à des difficultés dans l'interprétation de lésions situées à proximité, alors que la ^{18}F -FET et la ^{11}C -MET ne présentent pas de fixation striatale physiologique (45).

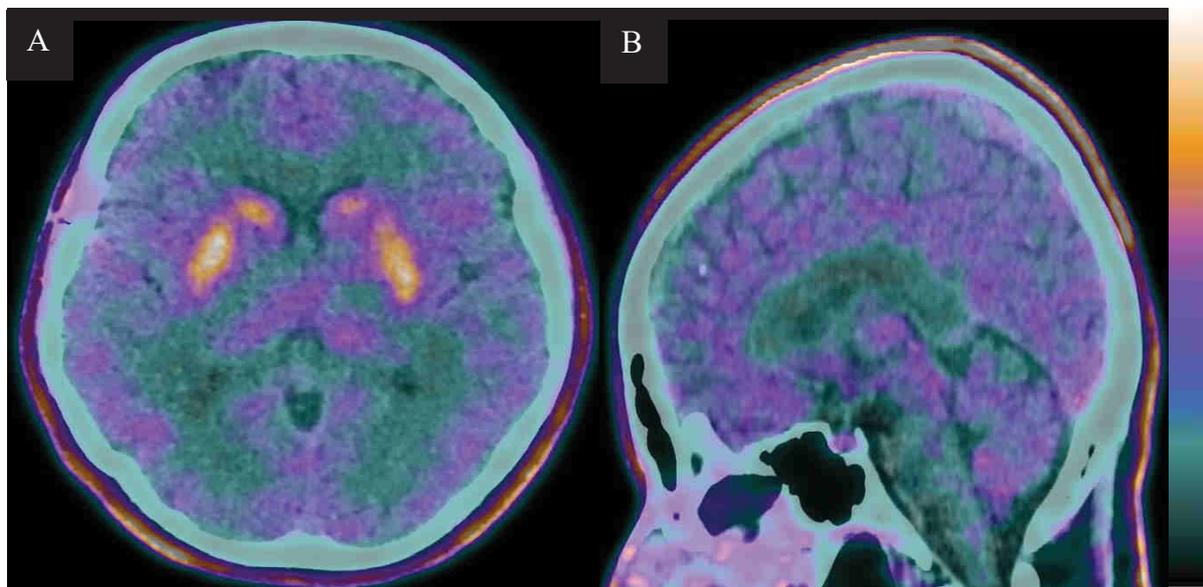


Figure 9 : TEP-TDM cérébrale à la ^{18}F -FDOPA.

Coupes axiale (A) et sagittale (B) 30 minutes après injection du radiotraceur.

Il existe un hypermétabolisme physiologique de la ^{18}F -FDOPA au niveau striatale.

a) ^{18}F -FDOPA

La 6-fluoro-(^{18}F)-L-DOPA est un analogue de la dihydroxyphénylalanine (DOPA). Elle pénètre dans la cellule par les transporteurs d'acides aminés LAT, surexprimés dans les cellules tumorales, indépendamment de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique qu'elle traverse physiologiquement. Elle est utilisée dans d'autres domaines en oncologie et en neurologie notamment dans l'exploration des syndromes parkinsoniens (54). Elle est transformée en dopamine, neurotransmetteur de la famille des catécholamines.

b) ^{18}F -FET et ^{11}C -MET

^{18}F -FET (^{18}F -fluoro-ethyl-L-tyrosine) et la ^{11}C -MET (L-méthyl- ^{11}C -methionine) sont également des analogues des acides aminés et entrent dans les cellules par les récepteurs LAT (figure 10).

En ^{18}F -FET, l'acquisition se réalise à jeun et peut être obtenue en mode dynamique sur 40-50 minutes après l'injection du radiotracer ou en mode statique, généralement acquise 20 minutes après l'injection (54).

La ^{11}C -MET (L-méthyl- ^{11}C -méthionine) est un radiotracer à demi-vie courte (20 minutes) nécessitant une production sur place à l'aide d'un cyclotron. Il fut développé avant les radiotraceurs fluorés des acides aminés et est le radiotracer des acides aminés le plus étudié dans les tumeurs cérébrales. L'acquisition se réalise 10 minutes après l'injection.

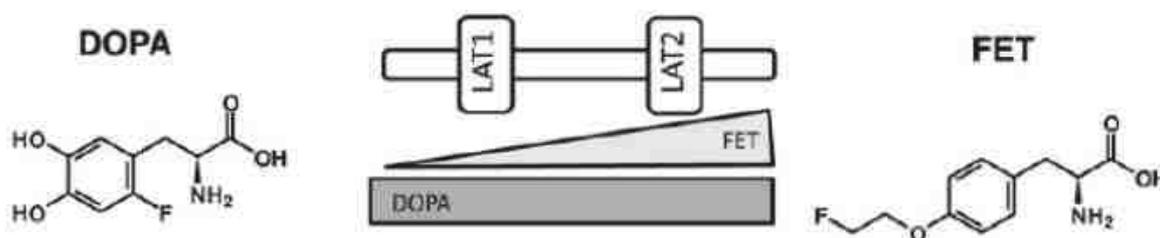


Figure 10 : Structures moléculaires de la FDOPA et de la FET. La FDOPA entre dans la cellule grâce aux transporteurs LAT1 et LAT2 tandis que la FET entre dans la cellule majoritairement grâce aux transporteurs LAT2 (55).

1.6.2) Analyse semi -quantitative

La TEP permet une analyse de la concentration d'un radiotracer à l'intérieur d'un voxel à un instant donné. Les valeurs les plus utilisées sont de loin les SUV (Standard Uptake Value). La SUV est définie par le rapport entre la concentration d'activité (en kBq/mL) et la dose injectée (en kBq) présente au moment de l'acquisition de l'examen, normalisé au poids du patient (en g). Chez un même patient chez qui deux examens sont réalisés sur une même TEP, l'extraction de valeur métabolique semi-quantitative comme les SUV permet une comparaison objective du métabolisme ou de la fixation du radiotracer au cours du temps ou après traitement.

En neuro-oncologie, les SUVmax, SUVpeak et SUVmean sont largement exploités en délimitant une sphère VOI (Volume Of Interest) :

- SUVmax : la valeur de SUV la plus élevée dans un voxel de la VOI
- SUVpeak : la valeur de la moyenne des SUV dans une sphère de 1cc autour de la SUVmax de la VOI
- SUVmean : valeur moyenne des SUV à l'intérieure d'une VOI

La SUVmean est hautement dépendante de la délimitation de la VOI, la valeur de la SUVpeak de la taille de la lésion. La SUVmax ne représente que la valeur d'un seul voxel (56). Les valeurs de SUV mesurées sur une lésion sont classiquement normalisées au côté controlatéral (sain) ou à une structure présentant une fixation physiologique globalement stable.

1.6.3) TEP-TDM au diagnostic initial de gliome

1.6.3.1) Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels à évoquer devant un hypermétabolisme glucidique ou un hypermétabolisme des acides aminés sont les lésions inflammatoires, les infarctus, la nécrose (figure 11), les hématomes, les pathologies démyélinisantes et l'épilepsie (57).

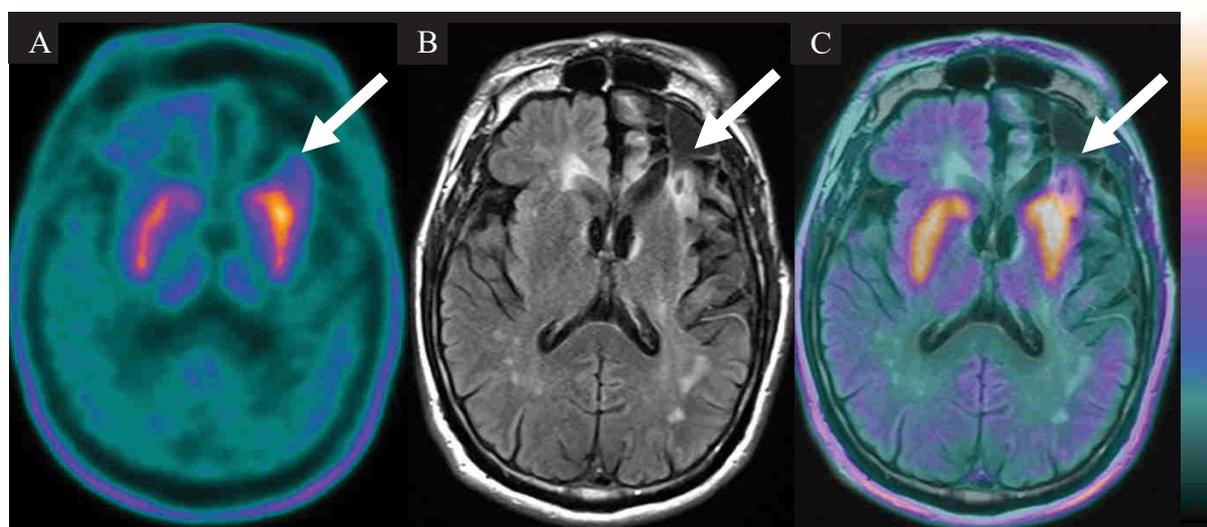


Figure 11 : Faux-positif en TEP cérébrale à la ^{18}F -FDOPA.

Coupes axiales : TEP (A), IRM en séquence FLAIR (B) et fusion TEP-IRM (C).

Hypermétabolisme modéré des acides aminés fronto-insulaire gauche à la partie postérieure de la cavité d'exérèse (flèches) d'un OD-II, comparativement au cortex sain, dans un contexte d'extension de l'hypersignal FLAIR au cours du suivi. Après exérèse, l'examen anatomopathologique a conclu au diagnostic de nécrose sans argument en faveur d'une récurrence de gliome.

La TEP-TDM au ^{18}F -FDG est utilisée si une lésion de haut-grade est suspectée. Un hypermétabolisme glucidique tumoral est généralement lié à l'agressivité et ainsi le plus souvent associé à un gliome de grade III ou IV ou à un lymphome cérébral. Sa faible spécificité

est toutefois une limitation importante (58) et sa sensibilité tous grades confondus est d'environ 60% (45).

La TEP-TDM aux radiotraceurs du métabolisme des acides aminés a des performances supérieures à la TEP-TDM au ^{18}F -FDG pour différencier une tumeur gliale d'une lésion non tumorale. La sensibilité de la ^{11}C -MET est de 76% à 100% pour la détection des gliomes *versus* lésions non tumorales. Ses performances sont diminuées pour discriminer les gliomes de bas-grade des lésions non tumorales (37). Il a été montré que la fixation de la ^{18}F -FET était moindre dans les lésions inflammatoires comparativement à la ^{11}C -MET (59) avec un nombre diminué de patients faux-positifs.

Dans la méta-analyse de Dunet *et al.* regroupant 5 études et 119 patients, réalisée pour comparer les performances de la TEP-TDM à la ^{18}F -FET et au ^{18}F -FDG dans le diagnostic et le *grading* des lésions cérébrales, les valeurs de SUVmax et de SUVmean normalisées au côté sain controlatéral après injection de ^{18}F -FDG ne permettaient pas de différencier de manière significative une lésion tumorale d'une lésion cérébrale non tumorale ($p=0,14$ et $p=0,32$, respectivement) contrairement aux valeurs de SUVmax et SUVmean normalisées au côté sain controlatéral obtenues après injection de ^{18}F -FET ($p=0,0015$ et $p=0,0007$, respectivement) (60).

Dans l'étude de Rapp *et al.*, sur 174 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM à la ^{18}F -FET après suspicion de gliome à l'IRM, les lésions néoplasiques présentaient une fixation plus importante que les lésions non tumorales. Le T/N max, défini par le rapport entre la SUVmax tumorale et la SUVmax du parenchyme cérébral sain, était de 3.0 ± 1.3 pour les lésions néoplasiques (lymphome, gliome de bas grade et de haut grade) *versus* 1.8 ± 0.5 ($p<0.001$). Un seuil de T/N max placé à 2,5 permettait de différencier une lésion néoplasique d'une lésion non-néoplasique avec une spécificité de 92% et une VPP de 98%, avec toutefois une faible sensibilité et VPN (57% et 27%, respectivement) (61). Une absence de fixation lésionnelle à la TEP-TDM avec un radiotracer du métabolisme des acides aminés ne permet pas d'exclure une lésion gliale, environ 30% des gliomes de bas grade ne fixant pas la ^{18}F -FET.

Dans le cas de lésions ne prenant pas le contraste à l'IRM, la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA permet le diagnostic différentiel entre une DNET (tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique) ne fixant généralement pas le radiotracer et les gliomes de bas-grade (46).

1.6.3.2) Grading tumoral

Les gliomes de grade III et IV présentent généralement un métabolisme glucidique et des acides aminés plus importants que les gliomes de grade II. Dans la méta-analyse de *Dunet*

et *al.*, le T/N max était significativement supérieur dans les gliomes de grade III et IV comparativement aux gliomes de grade I et II ($p=0,0065$ avec le ^{18}F -FDG ; $p<0,0001$ avec la ^{18}F -FET).

Dans Bund et *al.*, un T/N max seuil de 2,16 avec la ^{18}F -FDOPA différenciail les gliomes de bas-grade et gliomes de haut-grade dans le cas de lésions ne prenant pas le contraste à l'IRM (46).

Il existe tout de même un chevauchement des valeurs de SUV entre les différents grades tumoraux, et de nombreuses études sur la ^{11}C -MET et la ^{18}F -FDOPA n'ont pas démontré de relation significative entre l'élévation des ratios de valeur de SUV et le grade tumoral (37,62). Les tumeurs oligodendrogiales présentent généralement des valeurs de SUVmax plus élevées que les astrocytomes, avec un chevauchement des valeurs quantitatives des oligodendrogliomes de grade II et des tumeurs de haut-grade (45).

1.6.3.3) Lien avec les données de biologie moléculaire.

Du fait de l'importance nosologique et pronostique de la biologie moléculaire, une estimation non-invasive des altérations moléculaires d'intérêt s'avèrent intéressantes. Les études sont malheureusement contradictoires sur l'apport de la TEP-TDM à ce sujet.

Il a été montré une fixation significativement plus importante de la ^{18}F -FDOPA dans les gliomes de grade II ou III présentant une mutation IDH comparativement à ceux ne présentant pas la mutation (63), même en analyse multivariée en utilisant la SUVmax ($p=0,02$) (64).

La corrélation entre le niveau de fixation et la présence d'une codélétion 1p/19q n'est pas prouvée.

1.6.3.4) Rôle pronostic

Les études réalisées sur le lien entre la fixation du ^{18}F -FDG et la survie ont conclu à un pronostic péjoratif des gliomes hypermétaboliques tous grades confondus, à l'exception des astrocytomes pilocytiques. Dans Padma et *al.*, en comparant rétrospectivement la fixation tumorale au ^{18}F -FDG de 331 gliomes en pré-opératoire, en post-biopsie et en post-thérapeutique, la survie était significativement supérieure dans le groupe présentant un faible hypermétabolisme glucidique comparativement au groupe présentant un hypermétabolisme glucidique élevé ($p = 0.001$) (65).

Dans les gliomes de grade II, une fixation élevée de la ^{18}F -FDOPA serait associée à un pronostic défavorable. Dans Villani et *Al.*, sur 50 gliomes de bas-grade suivis prospectivement

sur un suivi médian de 16 mois, une SUVmax tumorale supérieure à 1,75 était associée à une PFS inférieure en analyse multi-variée ($p=0,005$) (66).

Le rôle pronostic du BTV (Biological Tumoral Volume) défini par TEP-TDM à la ^{18}F -FET a été étudié dans Suchorska et *al.* de manière prospective sur 79 GBM histologiquement prouvés traités par chirurgie si fonctionnellement possible puis par radio-chimiothérapie selon le protocole thérapeutique de référence de l'EORTC/NCIC. Avant radio-chimiothérapie, les GBM dont le BTV était supérieur à 9,5cc avait une OS significativement inférieure aux GBM dont le BTV était inférieur à ce seuil (10,7 mois contre 17,5 mois, respectivement, $p=0,002$) (67).

1.6.3.5) Limite tumorale et guidage des biopsies

L'IRM en séquence T1 après injection de produit de contraste et en séquence FLAIR est l'examen de référence pour guider les biopsies et les résections chirurgicales en utilisant les techniques de neuronavigation, et pour planifier le traitement de radiothérapie. Quand les lésions ne prennent pas le contraste après injection de gadolinium, les procédures chirurgicales et la planification du traitement par radiothérapie ciblent la zone en hypersignal T2 FLAIR, qui prend également en compte l'œdème péri-tumoral, pouvant être à l'origine de biopsies non contributives, de résection subtotalaire ou de résection chirurgicale, ou d'un volume de radiothérapie prenant en compte des zones non tumorales (68).

Les tumeurs cérébrales sont hétérogènes, avec des zones nécrotiques et différents degrés d'anaplasie en leur sein. Ces caractéristiques limitent les performances du *grading* et la délimitation de ces tumeurs infiltrantes. L'imagerie métabolique apporte des informations complémentaires et peut être intégrée dans la neuronavigation pour obtenir une résection chirurgicale la plus complète possible et des biopsies les plus représentatives possibles de l'hétérogénéité tumorale. La TEP-TDM avec les radiotraceurs du métabolisme des acides aminés a été étudiée préférentiellement dans ces domaines.

Des seuils de rapports de SUV peuvent ainsi être définis pour cibler une zone lésionnelle potentiellement plus suspecte ou de plus haut grade pour les biopsies, qui pourrait bénéficier d'un boost de dose de radiothérapie, ou pour ajuster le volume de radiothérapie.

Il n'existe pas de recommandations sur l'utilisation de la TEP-TDM aux radiotraceurs du métabolisme des acides aminés pour les volumes cibles de radiothérapie. Dans Pafundi et *al.* (45), le volume délimitée par la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA en définissant un T/N max $> 2,0$ comme indicateur de haut grade dépasse les limites définies par l'IRM injectée de 0,5 à 3,5

cm chez les 6 patients ayant des gliomes de haut-grade sur 8 et dépasse les marges du CTV défini sur l'IRM avec injection de gadolinium dans 2 cas de GBM. Aussi, la TEP-TDM permettrait dans les AST-III ne prenant pas le contraste à l'IRM une résection chirurgicale moins étendue et plus optimale et un boost de radiothérapie plus sélectif.

Dans Arbuzi *et al.*, les volumes tumoraux sont comparés en utilisant la TEP-TDM à la ^{11}C -MET et l'IRM injectée pour la planification chirurgicale au bilan initial ou à la récurrence des gliomes chez 23 patients. Trente-cinq biopsies stéréotaxiques par neuronavigation sont réalisées en ciblant des zones IRM + (dans les zones prenant le contraste ou en hypersignal FLAIR) et PET + (au-dessus d'un seuil de SUV défini individuellement), IRM + et PET -, IRM - et PET +. La concordance entre les 2 volumes était au maximum de 80%. Les 29 biopsies réalisées dans les zones PET + étaient pathologiques. Sur les 6 biopsies restantes PET-/IRM+, 1 seul cas d'AST-II a été retrouvé dans une lésion en hypersignal FLAIR. Dans 87,5% des cas de gliome de bas-grade, le volume PET était inférieur au volume IRM. Ainsi, le volume tumoral métabolique était inférieur au volume morphologique dans les tumeurs de bas-grade et supérieur au volume morphologique dans les GBM ($p < 0,001$) (68).

L'intégration de la TEP-TDM dans les procédures de neuronavigation permet une résection plus complète dans les tumeurs de haut-grade et améliore le pronostic des patients. Dans Pirotte *et al.* (69), l'absence d'hypermétabolisme tumoral détecté à la TEP-TDM au ^{18}F -FDG ou à la ^{11}C -MET en post-opératoire précoce était associée à une survie significativement prolongée chez les patients atteints de GBM ($p = 0,0001$), tandis que l'absence de prise de contraste sur l'IRM post-opératoire précoce n'était pas associée à une survie significativement prolongée dans ce groupe ($p = 0,6806$).

1.6.4) TEP-TDM dans le suivi post-thérapeutique

Actuellement en France, le ^{18}F -FDG, la ^{18}F -FDOPA et la ^{18}F -FET ne possèdent l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans l'évaluation des tumeurs gliales que lors de la suspicion de récurrence ou de progression de la maladie après traitement (70).

La supériorité de la ^{18}F -FDOPA (et des radiotraceurs du métabolisme des acides aminés) sur le ^{18}F -FDG est clairement démontrée dans cette indication. La sensibilité de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans le cadre de la récurrence pour les gliomes de grade II est extrêmement faible et significativement inférieure à celle de la ^{18}F -FDOPA (71). Pour les gliomes de haut-grade, la sensibilité de la ^{18}F -FDOPA est également supérieure au ^{18}F -FDG, le nombre de faux-négatifs avec le ^{18}F -FDG étant plus élevé même dans les GBM.

Dankbaar et *al.* ne montrent pas de différence significative entre les valeurs de SUVmax et SUVpeak pour le diagnostic différentiel entre progression réelle de la maladie et lésions radio-induites dans l'analyse de 30 gliomes de haut grade ayant bénéficié d'une TEP-TDM à la ^{18}F -FDG (72).

Trente-cinq patients (31% de gliomes de grade II et 69% de gliomes de grade III et IV) suspects cliniquement de récurrence gliale ont été inclus prospectivement pour comparer les performances de l'IRM injectée et de la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA (62). Cette dernière présentait une sensibilité et une spécificité supérieure à l'IRM injectée (100% *versus* 92% et 89% *versus* 44%, respectivement). Quatre faux-positifs et deux faux-négatifs sont décrits en utilisant l'IRM injectée seule contre 1 et 0, respectivement, pour la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA, qui était significativement plus spécifique que l'IRM injectée ($p=0,0002$) et avec une précision diagnostique plus élevée (97% *versus* 80% pour l'IRM). Les faux-positifs observés avec la ^{18}F -FDOPA seraient en lien avec activation macrophagique post-chirurgicale ou à une diffusion passive à travers la barrière hémato-encéphalique altérée en post-radiothérapie.

Ainsi, la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA peut permettre d'éviter des chirurgies à risque ou des changements de ligne thérapeutique non nécessaire, notamment après radio-chimiothérapie et pour les gliomes de grade II. Humbert et *al.* ont démontré que la TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA permettait de modifier la stratégie thérapeutique dans un tiers des cas comparativement à l'IRM seule (73).

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES :

2.1- Critères d'inclusion

Sur la période de mars 2010 à mai 2021, les patients dont le diagnostic anatomopathologique de tumeur gliale d'origine oligodendrogliale ou astrocytaire a été obtenu et qui ont réalisé des examens par TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et au ^{18}F -FDG en pré-thérapeutique ou en post-thérapeutique ont été étudiés rétrospectivement

Tous les patients ont donné leur consentement écrit pour l'extraction et l'utilisation des données issues de leurs examens TEP-TDM à des fins scientifiques.

2.2- TEP-TDM

Les images TEP ont été acquises en mode 3D selon la matrice de 128x128 pixels avec une taille de pixel de 2,34mm avec une épaisseur de coupe de 3,27mm et une reconstruction itérative pour la TEP-TDM GE Discovery – ST, en mode 3D avec une matrice de 400x400 pixels avec une taille de voxel de 1,02mm avec une épaisseur de coupe de 2,03mm et une reconstruction itérative pour la TEP-TDM Biograph128 mCT TOF (Siemens) et en mode 3D avec une matrice de 400x400 pixels avec une taille de voxel de 1,02mm avec une épaisseur de coupe de 2,03mm et une reconstruction itérative pour la TEP-TDM Biograph64 Vision 600 TOF (Siemens). La matrice 400x400 pixels a été préférée à celle de 800x800 pixels pour l'analyse des données semi-quantitatives sur la TEP-TDM Biograph64 Vision 600 TOF (Siemens), permettant une reconstruction proche de celle obtenue sur la TEP-TDM Biograph128 mCT TOF (Siemens).

La fusion des images TEP sur les images par résonance magnétique (séquence FLAIR, séquence pondérée T1 après injection de gadolinium) a été faite par recalage volumique rigide (à l'aide du logiciel Syngo.via, Siemens) pour permettre une plus grande exactitude et reproductibilité dans le recueil des différentes valeurs de SUV.

Les images de TDM, TEP et TEP-TDM étaient affichées et traitées en utilisant le logiciel de traitement d'image Syngo.via, (Siemens).

2.3- Protocole d'acquisitions

Les acquisitions TEP ont été réalisées à jeun, 30 minutes après l'injection d'une activité moyenne de 2 MBq/kg de ^{18}F -FDOPA sans administration préalable de carbidopa et 30 minutes et 4 heures après injection d'une activité moyenne de 2 MBq/kg de ^{18}F -FDG.

Les acquisitions TDM pour obtenir la carte d'atténuation et les corrélations anatomiques ont été réalisées sans injection de produit de contraste iodé.

2.4- VOI sphérique et rapports de SUV

Sur les images obtenues après injection de ^{18}F -FDOPA, la SUVmax (Standardized Uptake Value maximale) et la SUVpeak (obtenue par mesure de la SUV moyenne dans une sphère de 1mL autour de la SUV max) ont été mesurées grâce à une VOI sphérique au niveau de la tumeur, au niveau du parenchyme sain controlatéral et au niveau des striatums. Pour chaque patient la sphère VOI tumorale a été délimitée après fusion des images TEP avec les images obtenues par résonance magnétique en séquences pondérées T1 après injection de gadolinium et/ou en séquences FLAIR. La sphère VOI du parenchyme sain était tracée de manière controlatérale stricte. La sphère VOI striatale englobait le putamen et le noyau caudé. Des ratios tumeur/striatum (nSUVmax - Str et nSUVpeak - Str) et tumeur/parenchyme sain controlatéral (nSUVmax - N et nSUVpeak - N) ont été calculés en normalisant les SUVmax et les SUVpeak lésionnels par les SUVmax et les SUVpeak des striatums et du parenchyme sain controlatéral, respectivement (figure 12).

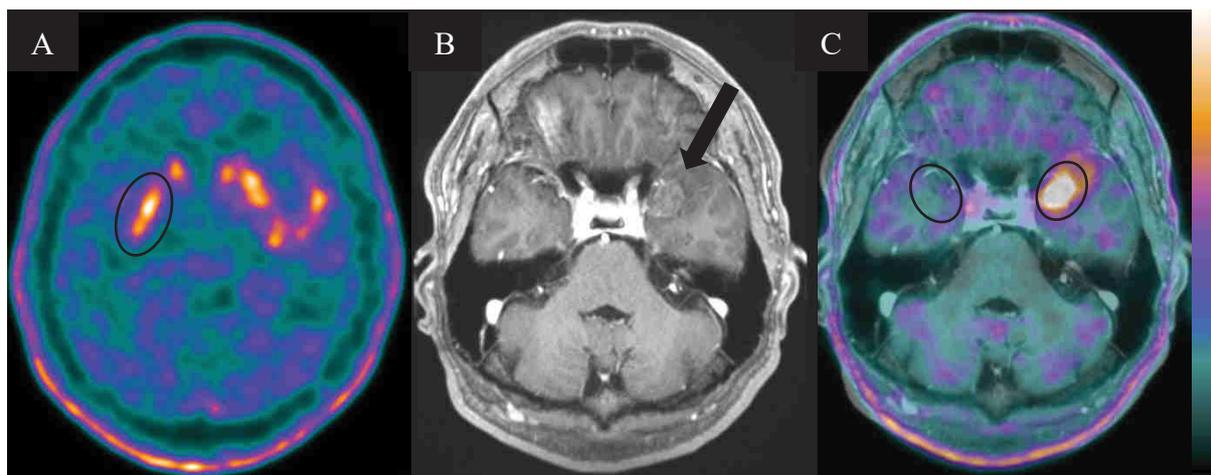


Figure 12 : Délimitation de VOI striatale controlatérale (A), tumorale et du parenchyme sain controlatéral (C) dans le cadre du bilan initial d'un OD-III temporel interne gauche en TEP à la ^{18}F -FDOPA.

Coupes axiales : TEP (A), IRM en séquence T1 après injection de gadolinium (B) et fusion TEP-IRM (C).

Sur les images acquises après injection de ^{18}F -FDG, la SUVmax et la SUVpeak ont été mesurées par VOI sphérique au niveau de la tumeur, au niveau du cortex sain controlatéral et au niveau du cervelet homolatéral. La sphère VOI tumorale a été tracée après fusion des images TEP avec les images obtenues par résonnance magnétique, la sphère VOI du cortex sain controlatéral dans une zone de substance grise corticale saine controlatérale sur les mêmes coupes que celles incluses dans la sphère VOI tumorale, et la sphère VOI du cervelet a été tracée dans le cortex cérébelleux (figure 13).

Les ratios de SUVmax et SUVpeak tumoraux normalisés au cortex sain controlatéral (nSUVmax - Cx et nSUVpeak - Cx) et au cervelet sain homolatéral (nSUVmax - Cv et nSUVpeak - Cv) ont été calculés sur les images précoces acquises à 30 minutes post-injection et sur les images tardives acquise à 4 heures post-injection. Les index de rétention (IR) max et peak normalisés au cortex sain controlatéral (IRmax - Cx et IRpeak - Cx, respectivement) et les index de rétention max et peak normalisés au cervelet homolatéral (IRmax - Cv et IRpeak - Cv, respectivement) ont été calculés avec ces équations :

$$\text{IRmax par rapport au cortex} = (\text{nSUV}_{\text{max}} \text{ par rapport au cortex à } 4\text{h} - \text{nSUV}_{\text{max}} \text{ par rapport au cortex à } 30\text{min}) / \text{nSUV}_{\text{max}} \text{ par rapport au cortex à } 30\text{min}$$

$$\text{IRpeak par rapport au cortex} = (\text{nSUV}_{\text{peak}} \text{ par rapport au cortex à } 4\text{h} - \text{nSUV}_{\text{peak}} \text{ par rapport au cortex à } 30\text{min}) / \text{nSUV}_{\text{peak}} \text{ par rapport au cortex à } 30\text{min}$$

$$\text{IRmax par rapport au cervelet} = (\text{nSUV}_{\text{max}} \text{ par rapport au cervelet à } 4\text{h} - \text{nSUV}_{\text{max}} \text{ par rapport au cervelet à } 30\text{min}) / \text{nSUV}_{\text{max}} \text{ par rapport au cervelet à } 30\text{min}$$

$$\text{IRpeak par rapport au cervelet} = (\text{nSUV}_{\text{peak}} \text{ par rapport au cervelet à } 4\text{h} - \text{nSUV}_{\text{peak}} \text{ par rapport au cervelet à } 30\text{min}) / \text{nSUV}_{\text{peak}} \text{ par rapport au cervelet à } 30\text{min}$$

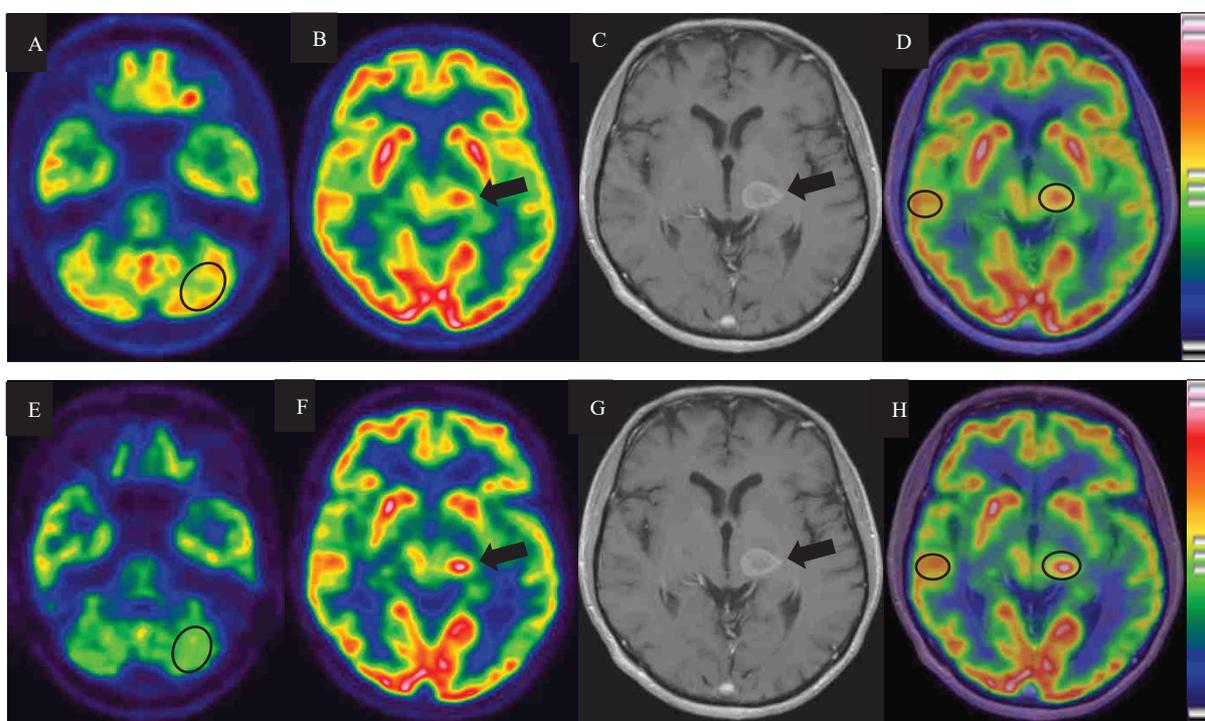


Figure 13 : Délimitation de VOI sphérique tumorale (D, H), du cortex controlatéral (D, H) et du cervelet homolatéral (A, E) dans le cadre du bilan initial d'un GBM thalamo-pédonculaire gauche en TEP au ^{18}F -FDG au temps précoce (A,B,C,D) et au temps tardif (E,F,G,H).

Coupes axiales : TEP (A, B, E, F), IRM en séquence T1 après injection de gadolinium (C, G) et fusion TEP-IRM (D, H).

Il existe une rétention tumorale du ^{18}F -FDG sur les images tardives.

2.5- Analyse statistique

Le traitement statistique des données a été effectué à l'aide du logiciel R.

Une p value $< 0,05$ permet d'affirmer une différence significative entre les deux échantillons.

Les coefficients de corrélation de Pearson et leur *p value* ont été calculés entre les différents rapports de SUV recueillis et ont permis de choisir les rapports de SUV d'intérêts pour la suite de ce travail.

Au bilan initial et à la récurrence, les valeurs des rapports de SUV obtenus par TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et au ^{18}F -FDG ainsi que les valeurs d'IR obtenus par TEP-TDM au ^{18}F -FDG ont été comparées entre gliomes de haut-grade et gliomes de bas-grade, puis entre chaque sous-groupes histo-pathologiques, en utilisant le test de Student et les *p value* qui en découlent.

Des courbes ROC ont été tracées pour définir un seuil de rapports de SUV et d'IR (avec la plus grande AUC) permettant de différencier les gliomes de haut-grade des gliomes de bas-grade, au bilan initial et à la récurrence.

Des courbes de Kaplan-Meier ont ensuite été tracées en utilisant ces différents seuils obtenus par TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et au ^{18}F -FDG pour objectiver une différence de survie entre ces deux groupes en utilisant un *Log-rank test*. Au bilan initial, la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) ont été calculées, tandis qu'à la récurrence, la survie globale (OS) a été définie à partir de la date de récurrence. La date de récurrence a été défini soit par la preuve histo-pathologique de récurrence de gliome sur pièce tumorale, soit par la date du premier examen objectivant une récurrence si le diagnostic de récurrence de gliome a été retenu en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Pour objectiver une corrélation entre les nSUV/IR et la survie, des courbes ROC ont été tracées pour les gliomes de haut-grade et les glioblastomes au bilan initial et à la récurrence, permettant de trouver le seuil avec la plus grande AUC qui permet de distinguer ces populations en deux sous-groupes par rapport à l'OS médiane retrouvée dans la littérature (450 jours pour les glioblastomes, 910 jours pour les gliomes de haut-grade).

Des courbes de Kaplan-Meier utilisant ces seuils ont été obtenues pour objectiver une différence significative d'OS entre ces groupes en utilisant un *Log-rank test*.

Les valeurs des rapports de SUV retenues en ^{18}F -FDOPA et en ^{18}F -FDG ainsi que les valeurs d'IR retenues en ^{18}F -FDG ont ensuite été comparées entre-elles en utilisant les coefficients de Pearson et leur *p value*. Ces comparaisons ont été réalisées sur l'ensemble de la population, sur les gliomes de haut-grade au bilan initial et à la récurrence, sur les glioblastomes au bilan initial et à la récurrence. Elles ont également été effectuées pour les gliomes de haut-grade et les glioblastomes hypométaboliques par rapport au cortex sain controlatéral sur les images acquises 30 minutes et 4 heures après injection de ^{18}F -FDG (nSUV FDG_{30min} < 1 et/ou nSUV FDG_{4h} < 1).

3. RÉSULTATS

3.1- Population

De mars 2010 à mai 2021, 194 patients ont réalisé un examen TEP-TDM au ^{18}F -FDG et à la ^{18}F -FDOPA dans le cadre du bilan initial de tumeurs présumées gliales ou de suspicion de récurrence. Nous avons exclu 86 patients de cette étude, dont 58 fortement suspects de gliome de bas-grade en attente d'une biopsie de confirmation, 25 d'origine non gliale (15 gangliogliomes, 1 gangliocytome, 6 tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques, 1 tumeur embryonnaire de haut grade, 1 tumeur neuroépithéliale polymorphe de bas-grade, 1 lésion ischémique chez un patient précédemment opéré d'un oligodendrogliome de bas-grade), 3 de *grading* inclassable.

Au total, parmi les 108 patients restants, 76 patients ont été inclus au bilan initial (44 gliomes de haut-grade et 32 de bas-grade) et 32 patients à la récurrence (17 gliomes de haut-grade et 15 de bas-grade). Les caractéristiques de cette population sont détaillées ci-dessous (Tableau 4).

A.

| Bilan initial (haut-grade) | GBM (n=23) | AST-III (n=13) | OD-III (n=7) | OAST-III (n=1) | TOTAL (n=44) |
|-----------------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Age moyen \pm SD | 58 \pm 15 | 39 \pm 9 | 45 \pm 9 | 59 | 50,3 \pm 15 |
| H/F | 15/8 | 5/8 | 5/2 | 0/1 | 25/19 |
| Décédé | 16 (70%) | 3 (23%) | 2 (15%) | 0 (0%) | 21 (48%) |
| PFS moyenne \pm SD (mois) | 7,8 \pm 5,8 | 25,2 \pm 19,0 | 19,4 \pm 7,8 | 78,6 | 16,4 \pm 14,0 |
| OS moyenne \pm SD (mois) | 12,8 \pm 9,6 | 26,7 \pm 18,2 | 19,4 \pm 7,8 | 78,6 | 19,5 \pm 14,3 |
| Transformation maligne | / | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

B.

| Bilan initial (bas-grade) | AST-II (n=6) | OD-II (n=21) | OAST-II (n=1) | AST-I (n=4) | TOTAL (n=32) |
|-----------------------------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Age moyen \pm SD | 47 \pm 16 | 42 \pm 11 | 45 | 25 \pm 15 | 41 \pm 13 |
| H/F | 4/2 | 8/13 | 0/1 | 0/4 | 12/20 |
| Décédé | 1 (16,7%) | 2 (10%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (9%) |
| PFS moyenne \pm SD (mois) | 13,0 \pm 9,4 | 46,8 \pm 25,0 | 26,3 | 49,0 \pm 23,7 | 40,1 \pm 24,2 |
| OS moyenne \pm SD (mois) | 13,5 \pm 9,2 | 60,3 \pm 33,2 | 26,3 | 49,0 \pm 23,7 | 49,0 \pm 32,5 |
| Transformation maligne | 1 (17%) | 1 (5%) | 0 (0%) | / | 2 (7%) |

C.

| Récidive (haut-grade) | GBM (n=9) | AST-III (n=2) | OD-III (n=6) | TOTAL (n=17) |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Age moyen \pm SD | 60 \pm 12 | 32 \pm 21 | 39 \pm 11 | 49 \pm 16 |
| H/F | 7/2 | 2/0 | 2/4 | 11/6 |
| Décédé | 6 (67%) | 1 (50%) | 2 (33%) | 9 (53%) |
| OS moyenne à partir de la récidive \pm SD (mois) | 6,3 \pm 3,7 | 16,4 \pm 11,2 | 5,7 \pm 3,0 | 7,3 \pm 4,6 |
| Transformation maligne | / | 1 (50%) | 1 (17%) | 2 (12%) |

D.

| Récidive (bas-grade) | AST-II (n=5) | OD-II (n=8) | OAST-II (n=2) | TOTAL (n=15) |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Age moyen \pm SD | 36 \pm 7 | 42 \pm 11 | 45 \pm 5 | 40 \pm 9 |
| H/F | 5/0 | 4/4 | 1/1 | 10/5 |
| Décédé | 0 (0%) | 2 (25%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| OS moyenne à partir de la récidive \pm SD (mois) | 6,9 \pm 3,9 | 25,9 \pm 18,2 | 18,6 \pm 18,2 | 18,6 \pm 16,1 |
| Transformation maligne | 1 (20%) | 4 (50%) | 0 (0%) | 5 (33%) |

Tableau 4 : données cliniques et de survie en fonction du type histologique et du grade tumoral.

A : gliomes de haut-grade au bilan initial ; B : gliomes de bas-grade au bilan initial

C : gliomes de haut-grade à la récidive ; D : gliomes de bas-grade à la récidive

Le délai moyen entre les examens TEP-TDM au ^{18}F -FDG et à la ^{18}F -FDOPA pour un même patient est de 24 jours (\pm 23 jours). L'index de rétention a été calculé chez 103 patients puisque 5 patients n'ont pas eu d'acquisitions tardives 4h après injection du ^{18}F -FDG.

Les examens TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et au ^{18}F -FDG ont été acquis sur la caméra TEP-TDM GE Discovery ST (avant mai 2013) chez 12 patients (11%), sur la TEP-TDM Siemens Biograph128 mCT TOF (mai 2013 à novembre 2019) chez 70 patients (65%) et sur la caméra TEP-TDM Siemens Biograph64 Vision 600 TOF (depuis novembre 2019) chez 11 patients (10%).

Quinze patients (14%) ont bénéficié de TEP-TDM à la ^{18}F -FDOPA et au ^{18}F -FDG réalisées sur des caméras différentes. Afin de pouvoir comparer les examens réalisés sur des appareils de technologies différentes, des reconstructions supplémentaires ont été utilisées pour homogénéiser les paramètres (cf. Matériels et Méthodes).

3.2- Choix du rapport de SUV et de la normalisation utilisée

En ^{18}F -FDOPA, les valeurs de nSUVmax et nSUVpeak sont significativement corrélées entre-elles, aussi bien avec la normalisation par rapport au côté controlatéral ($r=0,96$; $p<0,0005$ et $r=0,91$; $p<0,0005$, respectivement) que par rapport au striatum ($r=0,97$; $p<0,0005$ et $r=0,93$; $p<0,0005$, respectivement).

En ^{18}F -FDG, sur les images acquises 30 minutes après injection du radiotracer, les valeurs de nSUVmax et nSUVpeak sont significativement corrélées entre-elles aussi bien avec la normalisation par rapport au côté controlatéral ($r=0,97$; $p<0,0005$ et $0,92$; $p<0,0005$, respectivement) que par rapport au cervelet homolatéral ($r=0,97$; $p<0,0005$ et $r=0,93$; $p<0,0005$, respectivement).

Il en est de même pour les valeurs calculées sur les images tardives acquises 4 heures après injection du radiotracer ($r=0,97$; $p<0,0005$, $r=0,94$; $p<0,0005$ et $r=0,97$; $p<0,0005$, $r=0,94$; $p<0,0005$, respectivement).

Les IR calculés à partir des rapports de nSUVmax et nSUVpeak obtenus par TEP-TDM au ^{18}F -FDG sont significativement corrélés entre-eux, aussi bien après normalisation par rapport au cortex controlatéral qu'après normalisation par rapport au cervelet homolatéral ($r=0,94$; $p<0,0005$, $r=0,83$; $p<0,0005$ et $r=0,90$; $p<0,0005$, $r=0,96$; $p<0,0005$, respectivement).

Vu la forte corrélation et afin de simplifier la présentation des résultats, nous avons décidé de ne retenir que les rapports utilisant les valeurs SUVpeak représentées par nSUV FDOPA ou nSUV FDG. Cette option apparaît biologiquement plus raisonnable, car la SUVpeak semble plus à même de représenter l'hétérogénéité métabolique des gliomes. De même, nous avons choisi de reporter uniquement les rapports de nSUV FDOPA par rapport au striatum et nSUV FDG par rapport au cortex sain controlatéral. Le choix du striatum permet de s'affranchir des différences d'avidité cortex – substance blanche en ^{18}F -FDOPA. Le choix du cortex sain controlatéral est justifié par une avidité corticale plus stable que le cervelet en ^{18}F -FDG (57).

3.3- Activité métabolique et l'histologie

Le tableau 5 résume l'activité du métabolisme glucidique (nSUV FDG) et du métabolisme des acides aminés (nSUV FDOPA) des gliomes en fonction de leur histopathologie :

A.

| Bilan initial (haut-grade) | GBM | AST-III | OD-III | OAST-III | TOTAL |
|---------------------------------|-------------|--------------|--------------|----------|--------------|
| nSUV FDOPA <i>moyen ± SD</i> | 1,28 ± 0,31 | 1,13 ± 0,42 | 3,01 ± 0,53 | 1,11 | 1,51 ± 0,63 |
| nSUV FDG30min <i>moyen ± SD</i> | 0,86 ± 0,22 | 0,68 ± 0,12 | 0,73 ± 0,28 | 0,54 | 0,78 ± 0,22 |
| nSUV FDG4h <i>moyen ± SD</i> | 1,00 ± 0,41 | 0,59 ± 0,16 | 0,73 ± 0,38 | 0,43 | 0,82 ± 0,36 |
| IR <i>moyen ± SD</i> | 0,08 ± 0,19 | -0,15 ± 0,11 | -0,06 ± 0,14 | -0,19 | -0,02 ± 0,19 |

B.

| Bilan initial (bas-grade) | AST-II | OD-II | OAST-II | AST-I | TOTAL |
|---------------------------------|--------------|--------------|---------|-------------|--------------|
| nSUV FDOPA <i>moyen ± SD</i> | 0,76 ± 0,11 | 0,82 ± 0,18 | 0,81 | 1,22 ± 0,37 | 0,86 ± 0,21 |
| nSUV FDG30min <i>moyen ± SD</i> | 0,58 ± 0,13 | 0,65 ± 0,10 | 0,56 | 0,63 ± 0,19 | 0,63 ± 0,12 |
| nSUV FDG4h <i>moyen ± SD</i> | 0,50 ± 0,12 | 0,57 ± 0,13 | 0,42 | 0,75 ± 0,14 | 0,57 ± 0,14 |
| IR <i>moyen ± SD</i> | -0,11 ± 0,08 | -0,10 ± 0,11 | -0,25 | 0,26 ± 0,2 | -0,06 ± 0,15 |

C.

| Récidive (haut-grade) | GBM | AST-III | OD-III | TOTAL |
|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| nSUV FDOPA <i>moyen ± SD</i> | 1,15 ± 0,32 | 1,22 ± 0,13 | 2,21 ± 0,42 | 1,53 ± 0,54 |
| nSUV FDG30min <i>moyen ± SD</i> | 0,75 ± 0,12 | 1,27 ± 0,17 | 0,75 ± 0,20 | 0,81 ± 0,19 |
| nSUV FDG4h <i>moyen ± SD</i> | 1,05 ± 0,32 | 1,46 | 0,92 ± 0,16 | 1,03 ± 0,34 |
| IR <i>moyen ± SD</i> | 0,37 ± 0,31 | 0,32 | 0,21 ± 0,16 | 0,31 ± 0,23 |

D.

| Récidive (bas-grade) | AST-II | OD-II | OAST-II | TOTAL |
|---------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| nSUV FDOPA <i>moyen ± SD</i> | 0,93 ± 0,23 | 1,35 ± 0,76 | 1,00 ± 0,29 | 1,16 ± 0,50 |
| nSUV FDG30min <i>moyen ± SD</i> | 0,81 ± 0,37 | 0,97 ± 0,51 | 0,64 ± 0,03 | 0,87 ± 0,39 |
| nSUV FDG4h <i>moyen ± SD</i> | 0,79 ± 0,30 | 1,25 ± 0,96 | 0,56 ± 0,09 | 0,97 ± 0,54 |
| IR <i>moyen ± SD</i> | 0,04 ± 0,18 | 0,02 ± 0,15 | -0,12 ± 0,10 | 0,01 ± 0,16 |

Tableau 5 : valeur moyenne avec leur déviation standard des nSUV FDOPA, nSUV FDG30min, nSUV FDG4h et IR en fonction du diagnostic histo-pathologique.

A : gliomes de haut-grade au bilan initial ; B : gliomes de bas-grade au bilan initial

C : gliomes de haut-grade à la récidive ; C : gliomes de bas-grade à la récidive

3.3.1) Gliomes de haut-grade *versus* de bas-grade

Au bilan initial, les valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR en fonction du grade tumoral sont illustrés dans la figure 14 :

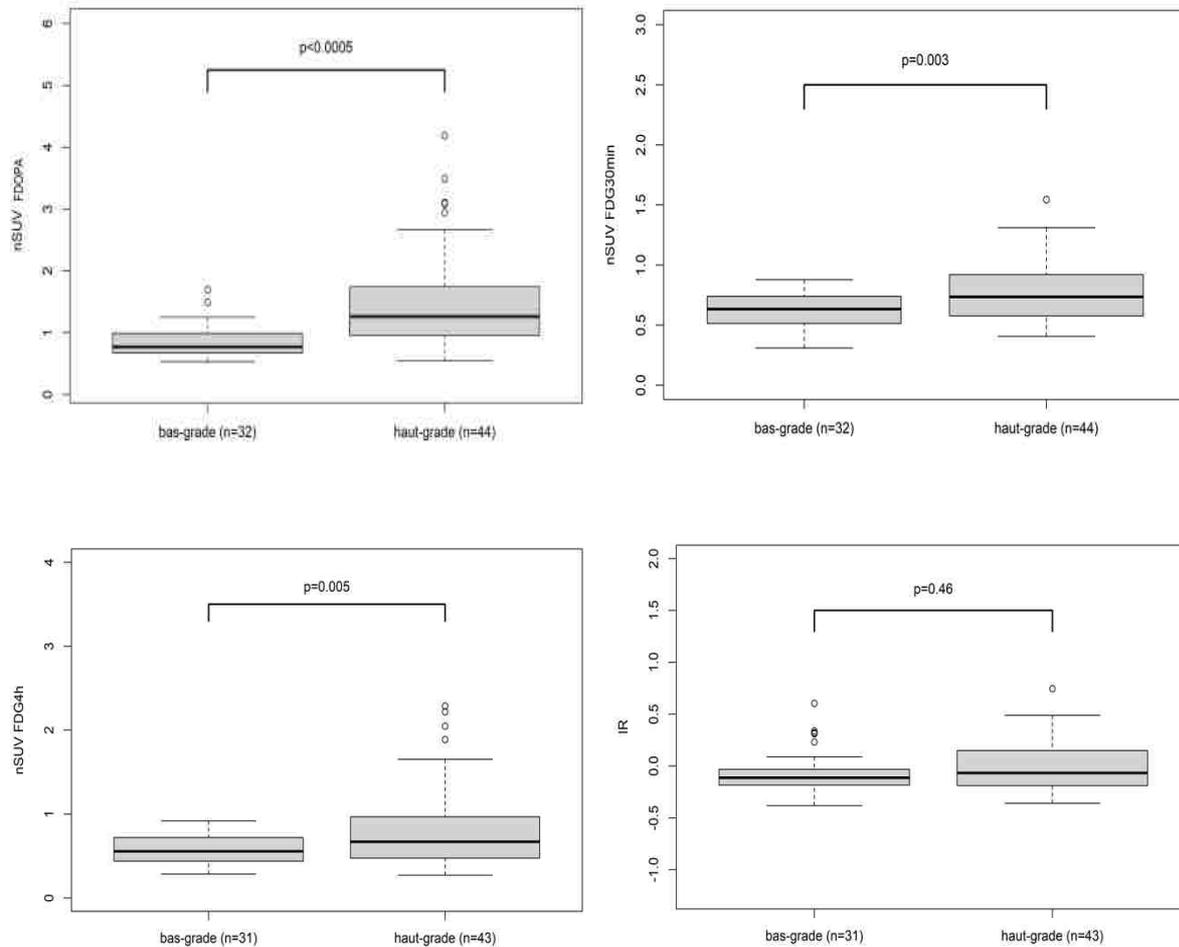


Figure 14 : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR entre gliomes de haut-grade et gliomes de bas-grade au bilan initial. Les nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min} et nSUV FDG_{4h} sont significativement supérieurs pour les gliomes de haut-grade ($p < 0,0005$ IC95% [0,3796 ; 0,9225], $p = 0,003$ IC95% [0,0524 ; 0,2515] et $p = 0,005$ IC95% [0,0786 ; 0,4095], respectivement), sans différence significative pour l'IR ($p = 0,46$ IC95% [-0,0657 ; 0,145])

À la récurrence, les valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR en fonction du grade tumoral sont illustrés dans la figure 15 :

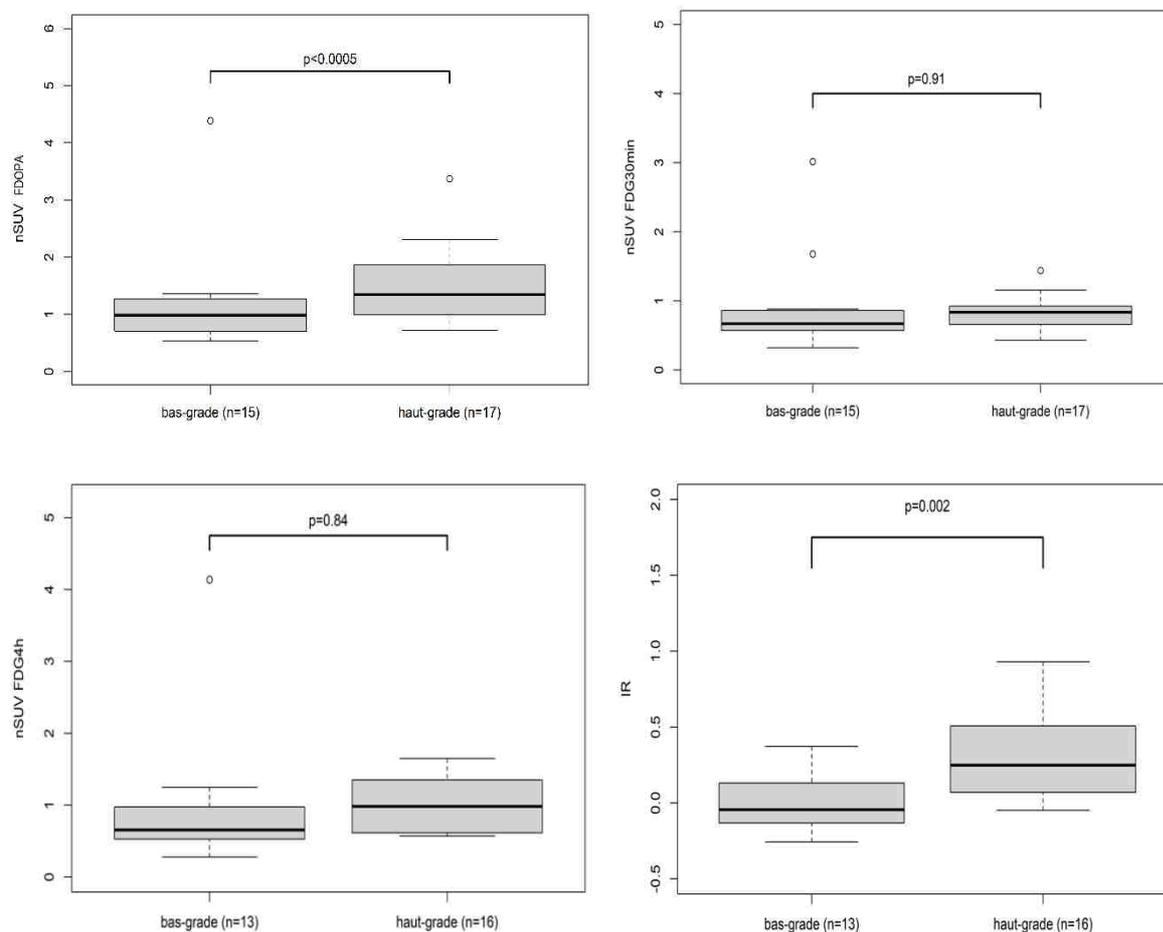


Figure 15 : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR entre gliomes de haut-grade et gliomes de bas-grade à la récurrence. Le nSUV DOPA et l'IR sont significativement supérieurs pour les gliomes de haut-grade ($p < 0,0005$ IC95% [0,3336 ; 1,0624] et $p = 0,002$ IC95% [0,1171 ; 0,4877], respectivement), sans différence significative pour le nSUV FDG_{30min} et le nSUV FDG_{4h} ($p = 0,91$ IC95% [-0,1583 ; 0,1768] et $p = 0,84$ IC95% [-0,5602 ; 0,6809], respectivement).

Ainsi, les gliomes de haut-grade présentent un hypermétabolisme aux acides aminés supérieurs aux gliomes de bas-grade au bilan initial et à la récurrence, alors qu'ils présentent un hypermétabolisme glucidique supérieurs aux gliomes de bas-grade seulement au bilan initial. À la récurrence, nous avons objectivé une rétention du radiotracer plus importante pour les

gliomes de haut-grade que pour les gliomes de bas-grade, par contre les nSUV FDG_{30min} et nSUV FDG_{4h} pris individuellement ne permettent pas de différencier ces deux groupes. Ceci suggère qu'une récurrence de gliome indépendamment de son statut histologique change son métabolisme glucidique.

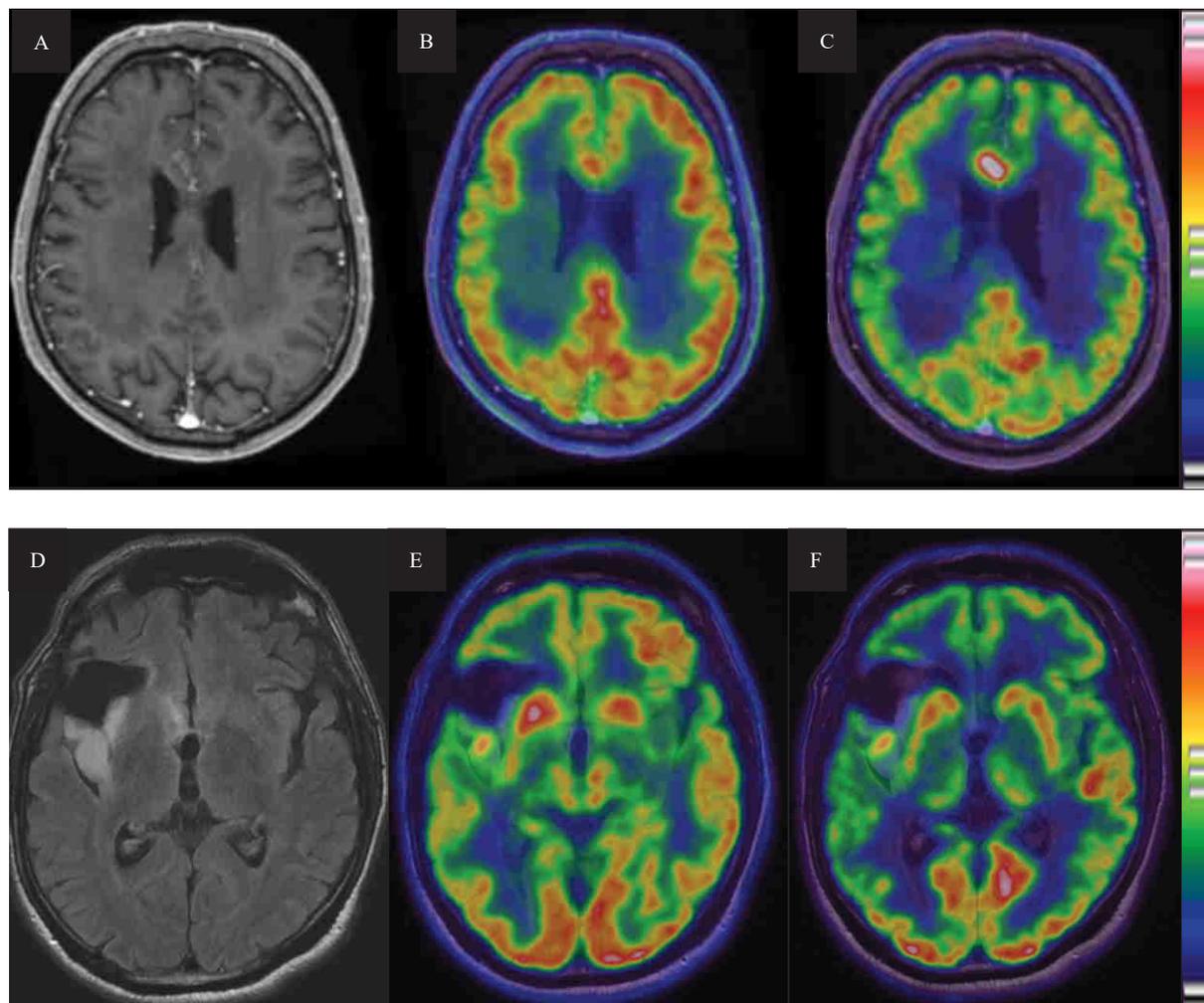


Figure 16 : Différence de rétention du ^{18}F -FDG entre gliomes de haut-grade et de bas-grade à la récurrence.

Coupes axiales : IRM en séquence T1 après injection de gadolinium (A), IRM en séquence FLAIR (D), et fusion TEP-IRM (B, C, E, F).

A, B, C : rehaussement après injection de gadolinium (A) d'un GBM traité par radio-chimiothérapie montrant un hypermétabolisme modéré au temps précoce (B) et un intense hypermétabolisme comparativement au cortex sain au temps tardif (C).

D, E, F : extension du signal FLAIR (D) au cours du suivi postérieure par rapport à la cavité d'exérèse d'un AST-II. Hypermétabolisme modéré aux temps précoces et tardifs (E, F).

3.3.2) *Grading* au bilan initial

Au bilan initial, les valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR des différents sous-types de gliomes sont illustrées et comparées sur les figures 17 à 20 (du fait d'un effectif trop faible, les OAST-II et OAST-III n'ont pas été inclus). On note que les OD-III ont un métabolisme d'acides aminés beaucoup plus élevé que les autres gliomes, suivis par les GBM. Par contre, concernant le métabolisme glucidique, seuls les GBM se distinguent des autres gliomes avec une activité métabolique élevée. Les gliomes de bas-grade, indépendamment de leur origine cellulaire, présentent un métabolisme tumoral faible, aussi bien glucidique que d'acides aminés.

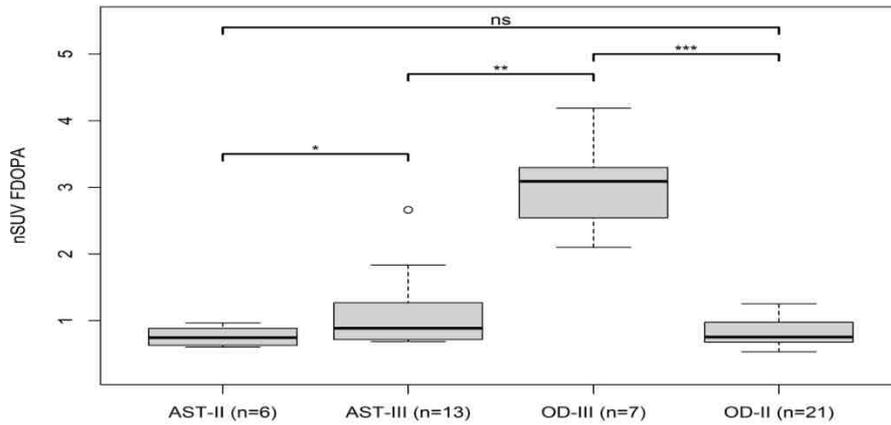


Figure 17A : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

* nSUV FDOPA des AST-III significativement supérieures à ceux des AST-II (* : $p=0,049$ IC95% [0,0024 ; 0,7287]).

** nSUV FDOPA des AST-III significativement inférieures à ceux des OD-III (** : $p<0,0005$ IC95% [-2,5923 ; -1,1674]).

*** nSUV FDOPA des OD-III significativement supérieures à ceux des OD-II (***) : $p<0,0005$ IC95% [1,5124 ; 2,8709]).

ns : non significatif

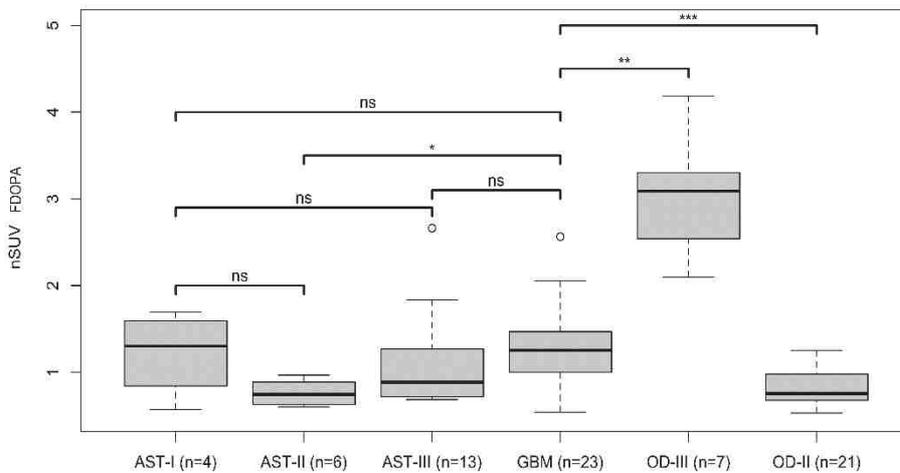


Figure 17B : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

* nSUV FDOPA des GBM significativement supérieures à ceux des AST-II ($p<0,0005$ IC95% [0,2972 ; 0,7418]).

** nSUV FDOPA des GBM significativement inférieures à ceux des OD-III ($p=0,0005$ IC95% [-2,4098 ; -1,0421]).

*** nSUV FDOPA des GBM significativement supérieures à ceux des OD-II ($p<0,0005$ IC95% [0,2595 ; 0,672]).

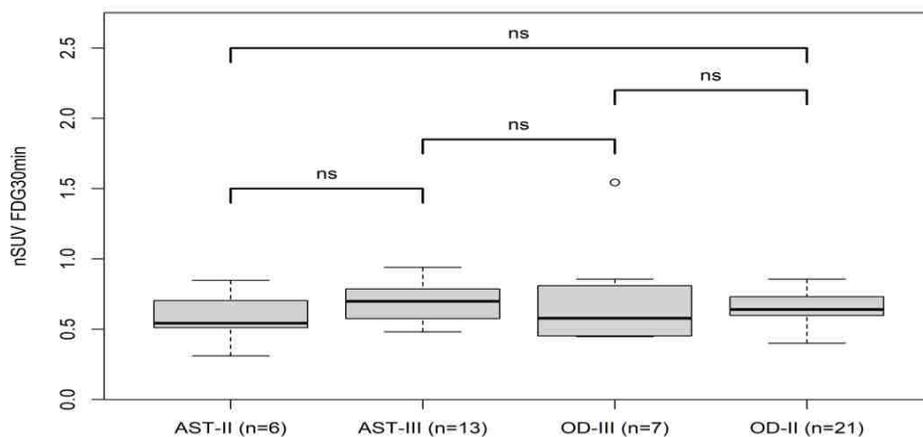


Figure 18A : Distribution des valeurs de nSUV FDG_{30min} en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

ns = non significatif

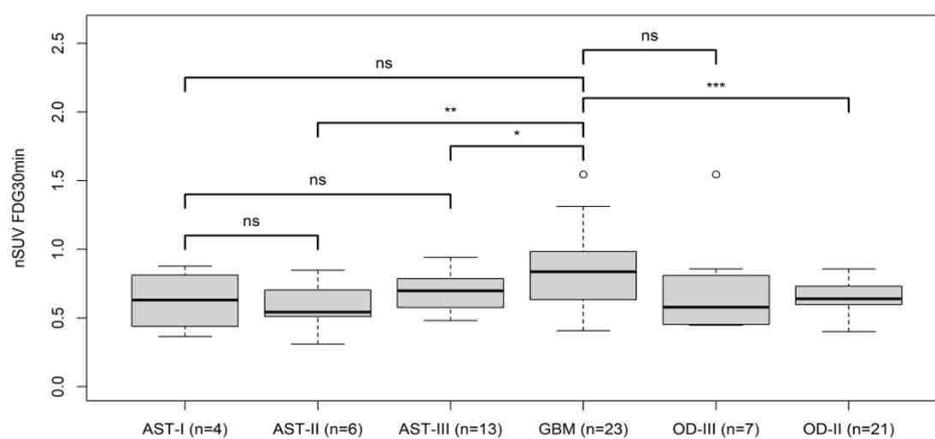


Figure 18B : Distribution des valeurs de nSUV FDG_{30min} en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

* nSUV FDG_{30min} des GBM significativement supérieurs à ceux des AST-III ($p=0,02$; $IC_{95\%}[0,032 ; 0,3279]$).

** nSUV FDG_{30min} des GBM significativement supérieurs à ceux des AST-II ($p=0,01$; $IC_{95\%}[0,08 ; 0,4969]$).

*** nSUV FDG_{30min} des GBM significativement supérieurs à ceux des OD-II ($p=0,003$; $IC_{95\%}[0,0797 ; 0,35]$).

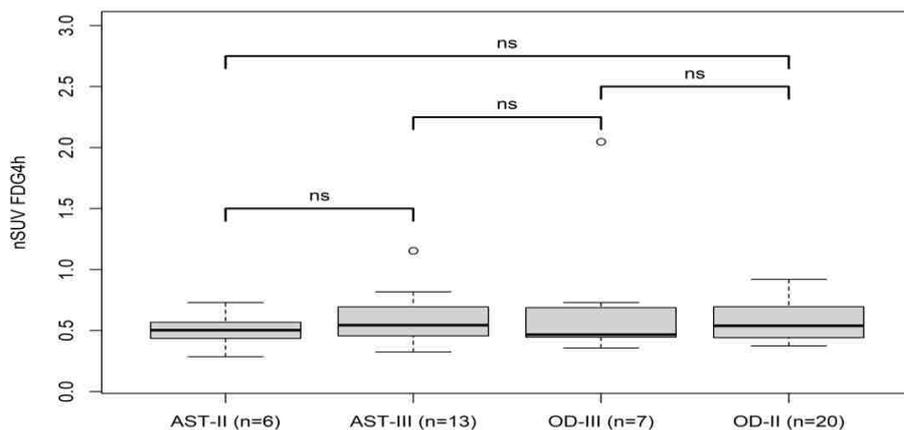


Figure 19A : Distribution des valeurs de $nSUV\ FDG_{4h}$ en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

ns = non significatif

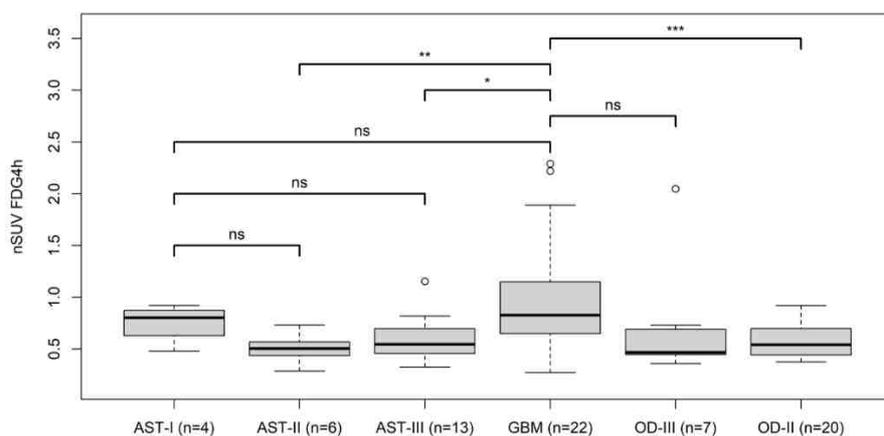


Figure 19B : Distribution des valeurs de $nSUV\ FDG_{4h}$ en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

* $nSUV\ FDG_{4h}$ des GBM significativement supérieurs à ceux des AST-III ($p=0,005$ $IC_{95\%}[0,1323 ; 0,6739]$).

** $nSUV\ FDG_{4h}$ des GBM significativement supérieurs à ceux des AST-II ($p=0,001$ $IC_{95\%}[0,2184 ; 0,7654]$).

*** $nSUV\ FDG_{4h}$ des GBM significativement supérieurs à ceux des OD-II ($p=0,002$ $IC_{95\%}[0,1752 ; 0,6809]$).

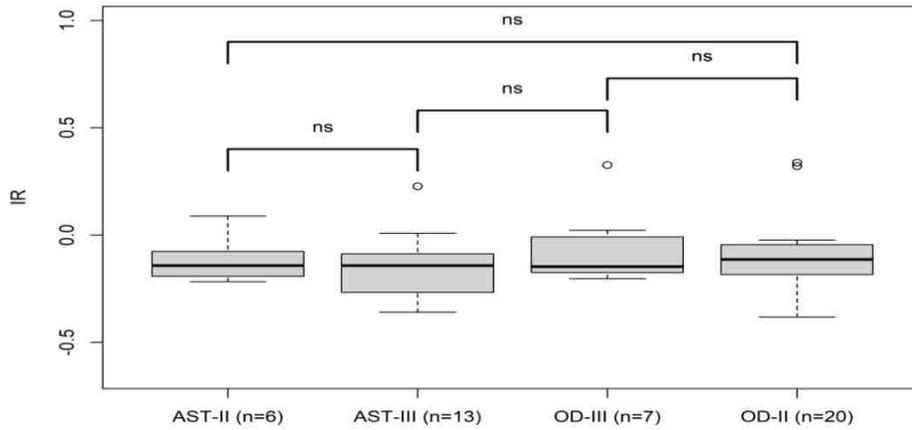


Figure 20A : Distribution des valeurs d'IR en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

ns = non significatif

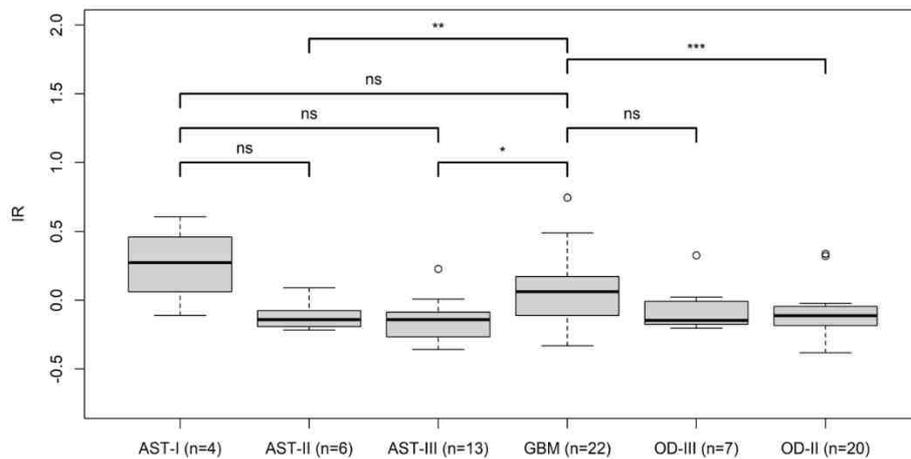


Figure 20B : Distribution des valeurs d'IR en fonction de l'origine gliale au bilan initial.

* IR des GBM significativement supérieurs à celui des AST-III ($p=0,003$ $IC_{95\%}[0,0813 ; 0,37]$).

** IR des GBM significativement supérieurs à celui des AST-II ($p=0,014$ $IC_{95\%}[0,0424 ; 0,3403]$).

*** IR des GBM significativement supérieurs à celui des OD-II ($p=0,014$ $IC_{95\%}[0,037 ; 0,3095]$).

3.3.3) Grading à la récurrence

À la récurrence, les valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR des différents sous-types de gliomes sont illustrées et comparées sur les figures 21 à 24 (du fait d'un effectif trop faible, les OAST-II et OAST-III n'ont pas été inclus). En cas de récurrence, le métabolisme d'acides aminés des OD-III reste plus élevé par rapport aux autres gliomes, même si statistiquement les valeurs sont non significatives par rapport aux OD-II probablement en lien avec le faible effectif. Le métabolisme glucidique d'une récurrence, quelle que soit son

origine cellulaire ou son grade, ne change pas. Les valeurs de nSUV FDG_{30min} et nSUV FDG_{4h} ne permettent pas de différencier les sous-types histo-pathologiques de gliome. Ceci suggère que lors d'une récurrence, le métabolisme glucidique d'un gliome est transformé, indépendamment de son statut histologique.

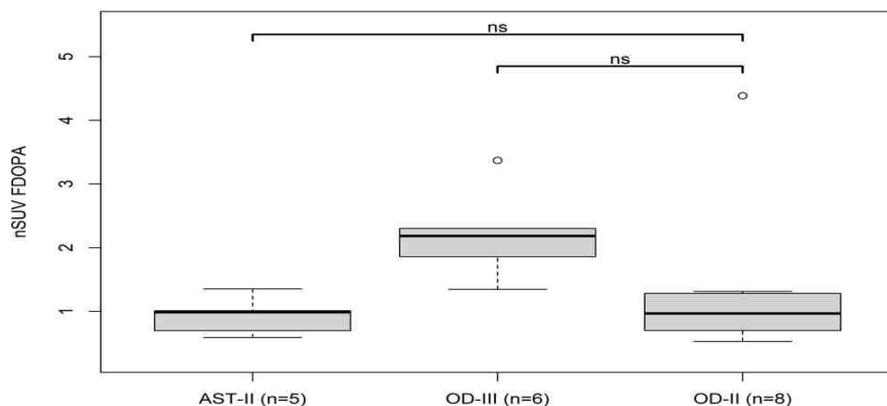


Figure 21A : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

ns = non significatif

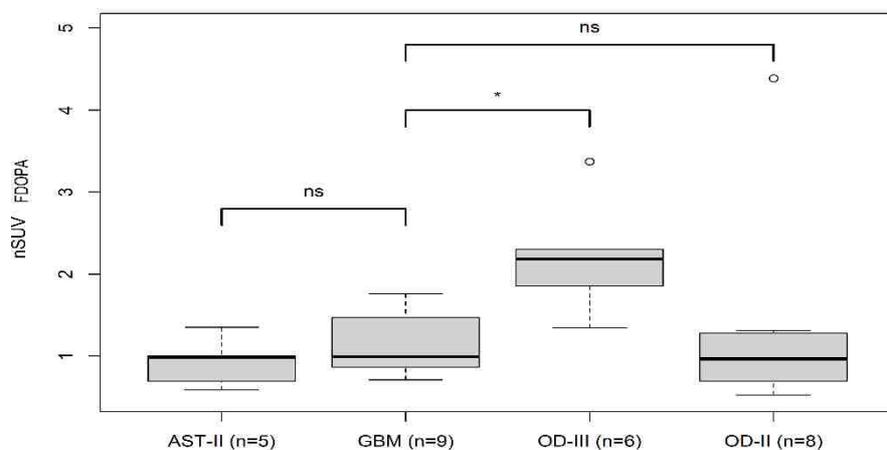


Figure 21B : Distribution des valeurs de nSUV FDOPA en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

* nSUV DOPA des OD-III significativement supérieurs à ceux des GBM ($p=0,009$ IC95%[-1,7642 ; -0,3466]).

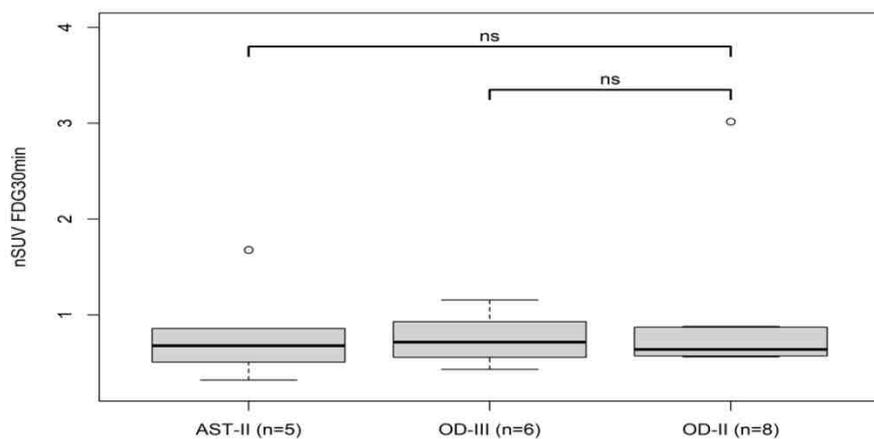


Figure 22A : Distribution des valeurs de $nSUV\ FDG_{30min}$ en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

ns = non significatif

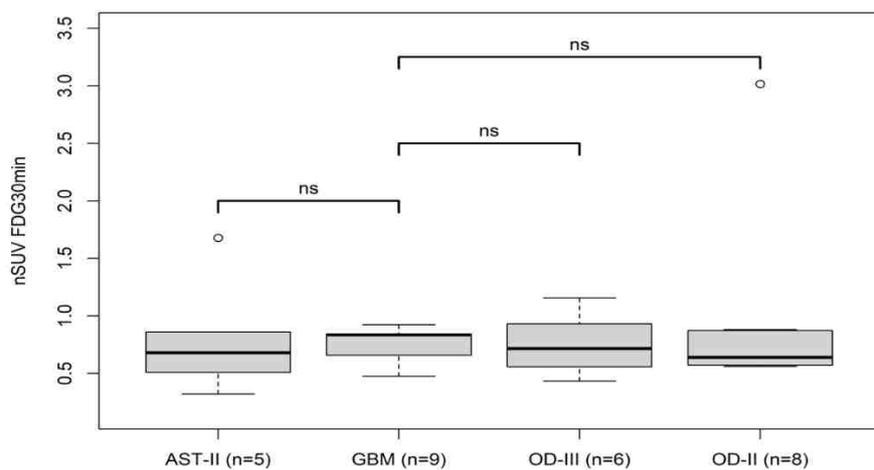


Figure 22B : Distribution des valeurs de $nSUV\ FDG_{30min}$ en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

ns = non significatif

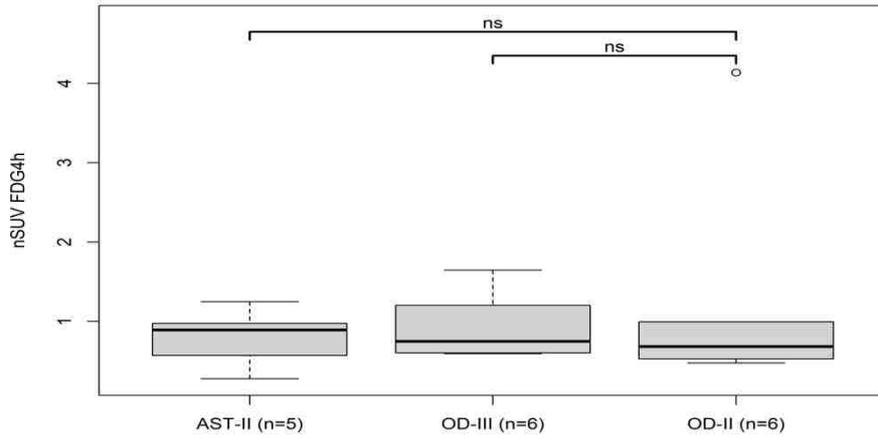


Figure 23A : Distribution des valeurs de nSUV FDG_{4h} en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

ns : non significatif

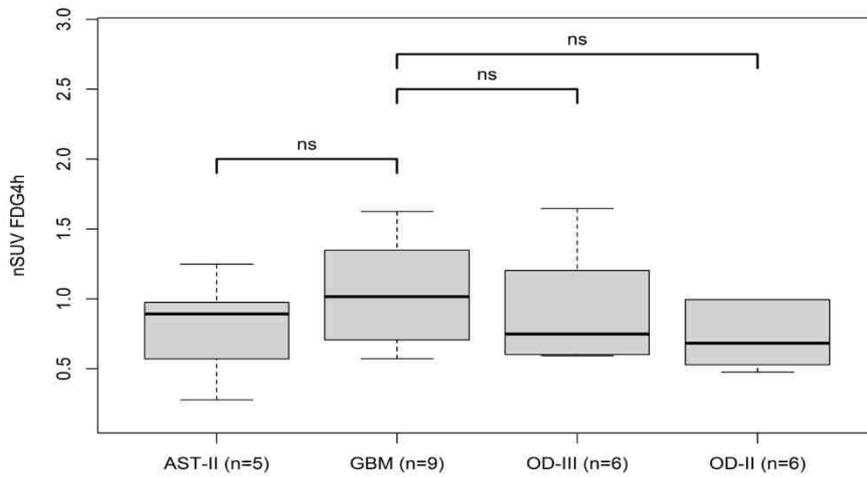


Figure 23B : Distribution des valeurs de nSUV FDG_{4h} en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

ns = non significatif

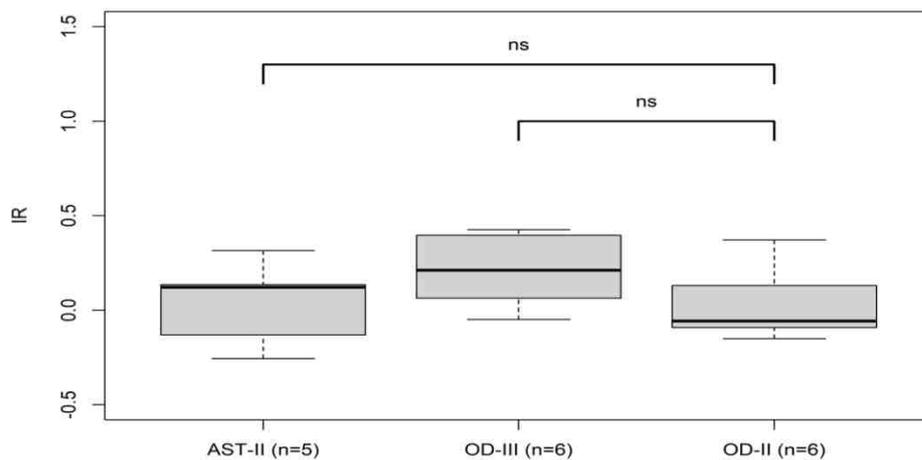


Figure 24A : Distribution des valeurs d'IR en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

ns = non significatif

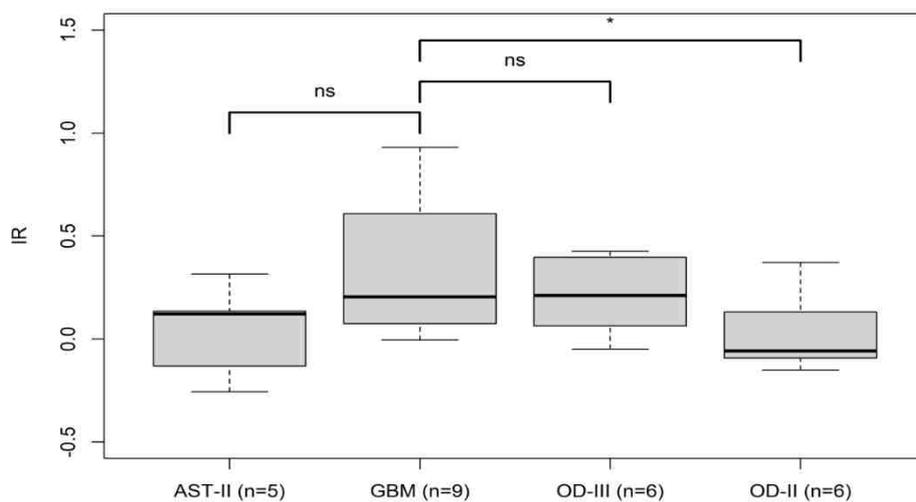


Figure 24B : Distribution des valeurs d'IR en fonction de l'origine gliale à la récurrence.

* IR des GBM significativement supérieures à celui des OD-II ($p=0.028$ $IC_{95\%}[0,0449 ; 0,6538]$).

3.3.4) Définition du seuil de malignité.

Des courbes ROC ont été tracées afin de définir le meilleur seuil de nSUV FDOPA, nSUV FDG30min, nSUV FDG4h et d'IR pour différencier les gliomes de haut-grade des gliomes de bas-grade.

Au bilan initial, avec une AUC de 80,5%, un seuil de nSUV FDOPA de 0,98 permet de différencier gliomes de bas-grade et gliomes de haut-grade avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 75%.

Sur les images acquises 30 minutes et 4 heures après injection de ^{18}F -FDG, avec AUC de 65,1% et de 63,9%, les nSUV FDG_{30min} et nSUV FDG_{4h} différencient les gliomes de bas-grade et de haut-grade au bilan initial avec une sensibilité de 50% et de 27,9% et une spécificité de 81,3% et de 100% en utilisant les seuils de 0,76 et de 0,94, respectivement.

En utilisant l'IR au bilan initial, un seuil de -0,017 permet de différencier gliome de haut-grade et gliome de bas-grade avec une AUC de 54,1%, une sensibilité de 42,9% et une spécificité de 80,6%.

À la récurrence, avec une AUC de 74,5%, un seuil de nSUV FDOPA de 1,33 permet de différencier gliome de bas-grade et gliome de haut-grade avec une sensibilité de 58,8% et une spécificité de 86,7%.

Sur les images acquises 30 minutes et 4 heures après injection de ^{18}F -FDG, avec une AUC de 58,4% et de 70,2%, les nSUV FDG_{30min} et nSUV FDG_{4h} différencient les gliomes de bas-grade et de haut-grade à la récurrence avec une sensibilité de 64,7% et de 100% et une spécificité de 66,7% et de 38,5% en utilisant les seuils de 0,72 et de 0,57, respectivement.

En utilisant l'IR à la récurrence, le même seuil de -0,017 permet de différencier gliome de haut-grade et gliome de bas-grade avec une AUC de 81,7%, une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 61,5%.

3.4– Activité métabolique et survie

3.4.1) En fonction du seuil de malignité

Nous avons utilisé les seuils qui différencient de façon optimale les gliomes de bas-grade des gliomes de haut-grade, obtenus avec les courbes ROC.

Au bilan initial, la PFS et l'OS des gliomes ayant un nSUV FDOPA supérieur ou égal à 0,98 ne sont pas significativement inférieures aux gliomes dont ces valeurs se situent sous ce seuil ($p=0,137$ et $p=0,217$). Il en est de même pour les gliomes présentant un nSUV FDG_{30min} supérieur ou égal à 0,76 ($p=0,164$ et $p=0,075$). Par contre, l'OS et la PFS des gliomes présentant un nSUV FDG_{4h} supérieur ou égal à 0,94 ($p<0,0005$ et $p<0,0005$) et un IR supérieur ou égal à -0,017 ($p=0,038$ et $p=0,031$) sont significativement inférieurs (figure 25).

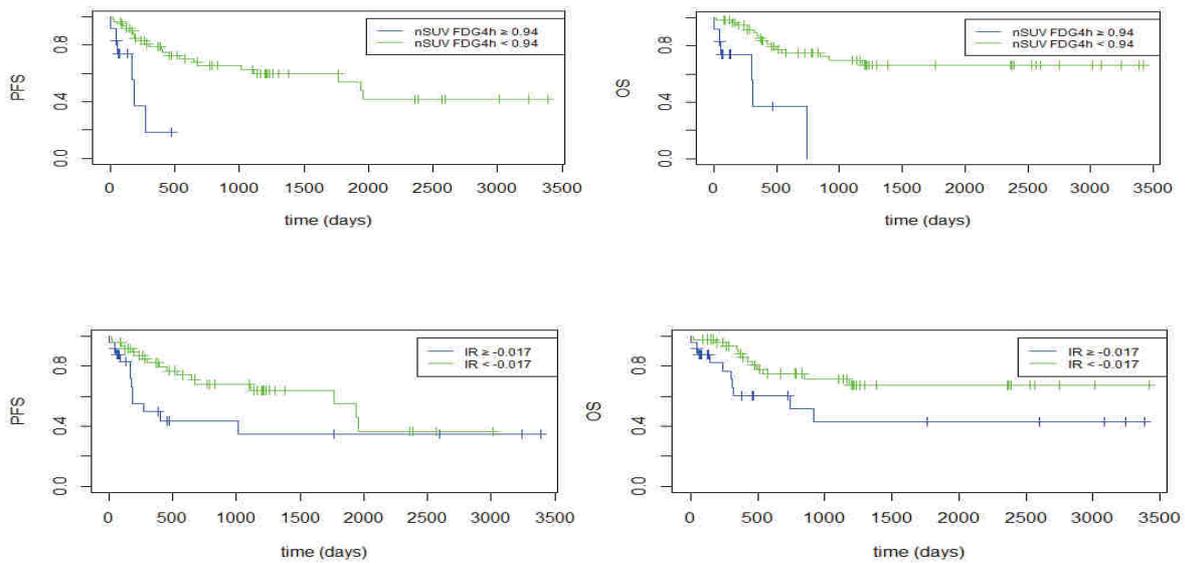


Figure 25 : PFS et OS significativement inférieures pour les gliomes dont le nSUV FDG_{4h} ($p < 0,0005$) et l'IR ($p = 0,038$) sont supérieurs ou égaux à 0,94 et -0,017 au bilan initial, respectivement.

À la récurrence, aucune différence significative de PFS et d'OS n'est observée en utilisant des seuils de nSUV FDOPA de 1,33, de nSUV FDG_{30min} de 0,72, de nSUV FDG_{4h} de 0,57 et d'IR de -0,017 (Figure 26).

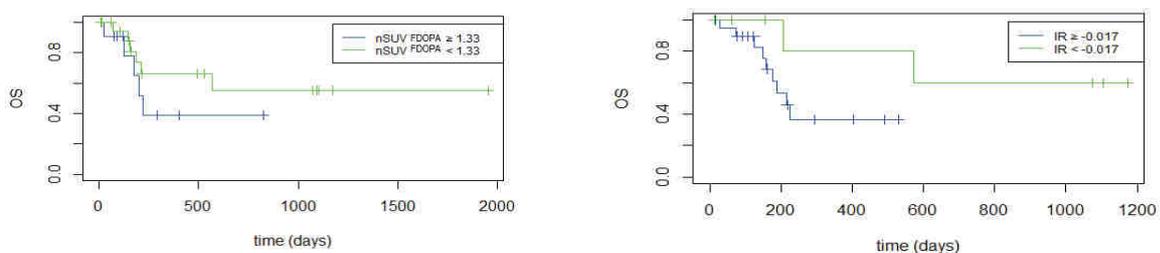


Figure 26 : OS à la récurrence non significativement inférieure pour les gliomes dont le nSUV FDOPA ($p = 0,303$) et l'IR ($p = 0,101$) sont supérieurs ou égaux à 0,94 et -0,017, respectivement.

3.4.2) En fonction de la médiane de survie : gliomes de haut-grade

De nouveaux seuils de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR ont été définis. Nous avons tracé des courbes ROC pour distinguer les populations de gliomes de

haut-grade ayant une OS de plus de 950 jours au bilan initial (OS médiane des oligodendrogliomes NOS).

Un seuil de nSUV FDOPA de 1,23 permet de distinguer ces deux groupes avec une AUC de 67,4%, une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 59,4%. En utilisant les nSUV FDG_{30min} et les nSUV FDG_{4h}, des seuils de 0,70 et de 0,60 ont été obtenus avec une AUC de 78,8% et de 77%, une sensibilité de 100% et de 100%, une spécificité de 62,1% et de 67,6%, respectivement. Le seuil d'IR obtenu est de 0,01, avec une AUC de 63,5%, une sensibilité de 100% et une spécificité de 45,9%.

Des courbes de Kaplan-Meier ont été tracées dans ce groupe en utilisant ces seuils. Aucune différence significative n'est retrouvée en utilisant le nSUV FDOPA ($p=0,311$), le nSUV FDG_{30min} ($p=0,128$). Les patients présentant un nSUV FDG_{4h} supérieur à 0,60 et un IR supérieur à 0,01 présentent une survie globale significativement inférieure ($p=0,005$ et $p=0,014$, respectivement) (figure 27).

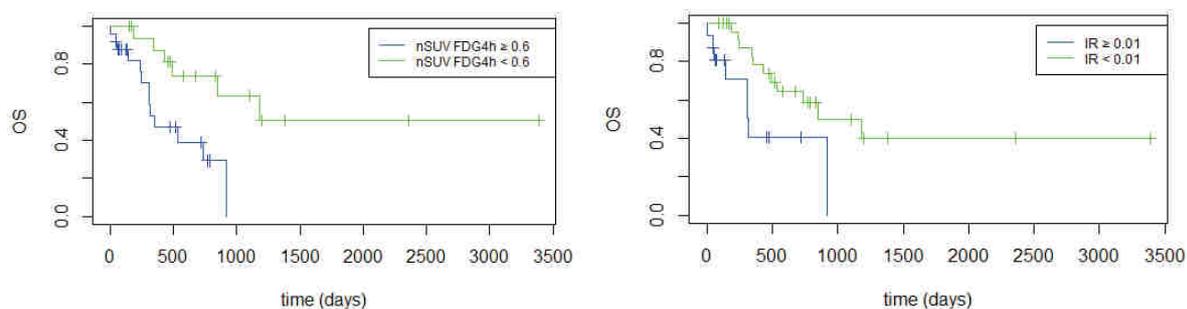


Figure 27 : OS des gliomes de haut-grade au bilan initial en fonction du seuil de nSUV-FDG_{4h} de 0,6 et de l'IR à 0,01.

3.4.3) En fonction de la médiane de survie : glioblastomes

Pour les GBM, au bilan initial, des seuils de nSUV et d'IR ont été recherchés pour distinguer deux groupes selon la survie médiane des GBM (environ 410 jours). Le seuil de nSUV FDOPA de 1,33 sépare les GBM en fonction de leur survie globale avec une AUC de 55,3%, une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 50%. Les seuils de nSUV FDG_{30min} et de nSUV FDG_{4h} de 0,89 et de 1,06 ont été obtenus avec une AUC de 68,8% et de 66,7%, une sensibilité de 85,7% et de 100%, une spécificité de 56,2% et de 43,8%, respectivement. Le seuil d'IR ayant la meilleure AUC est de 0,043 avec une AUC de 67,7%, une sensibilité de 83,3% et une spécificité de 68,8%.

De la même manière que pour les gliomes de haut-grade au bilan initial, les nSUV FDOPA et le nSUV FDG_{30min} des patients ayant une survie inférieure à 410 jours n'est pas significativement supérieure ($p=0,113$ et $p=0,069$, respectivement). Il en est de même pour le nSUV FDG_{4h} ($p=0,06$) et l'IR ($p=0,08$) (figure 28).

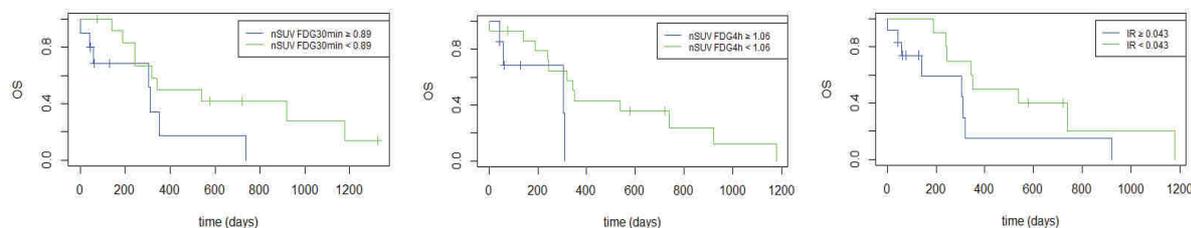


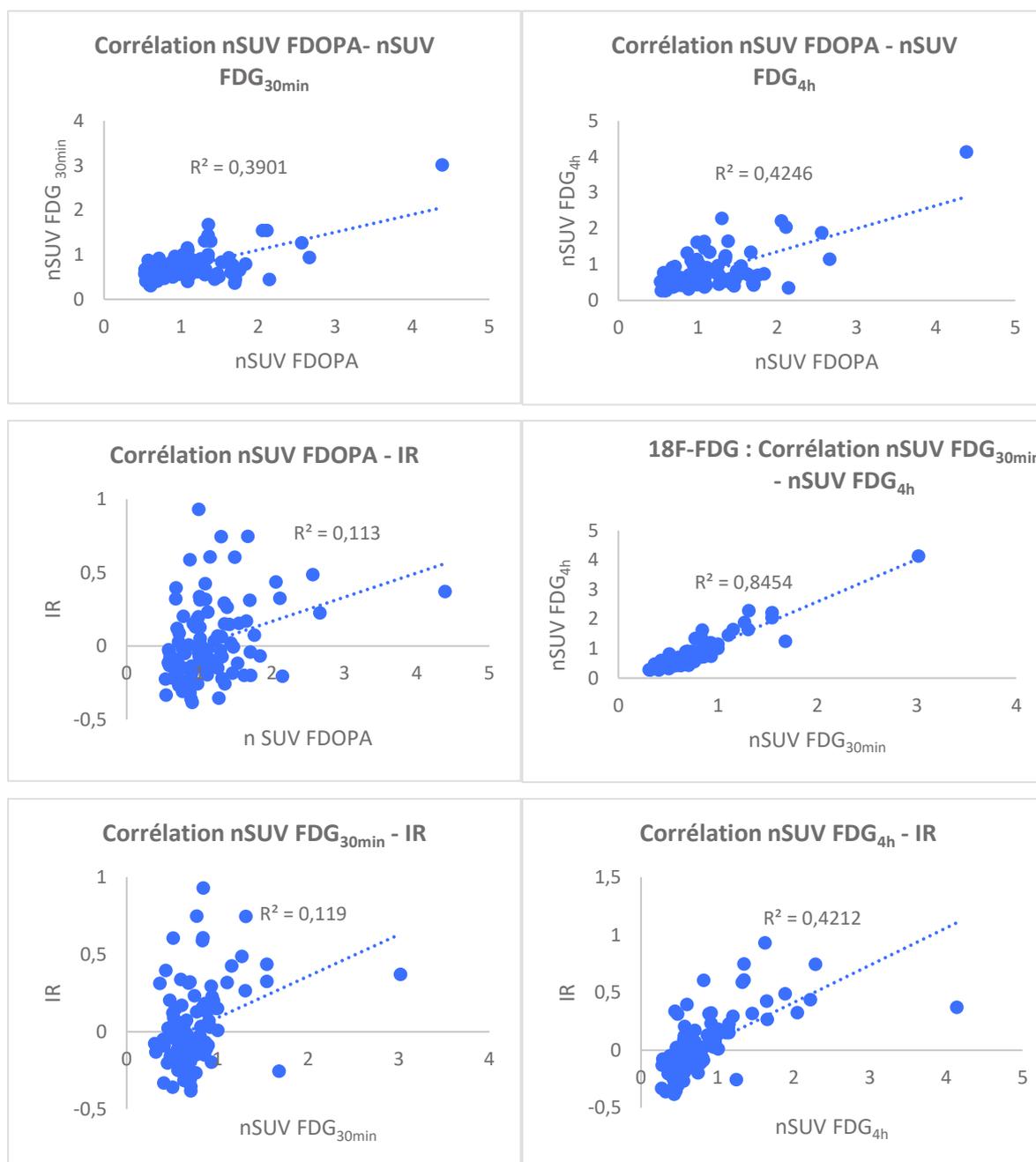
Figure 28 : OS des GBM en fonction du seuil de nSUV-FDG_{30min} de 0,89, de nSUV-FDG_{4h} de 1,06 et d'IR de 0,043.

3.5- Corrélation entre métabolisme glucidique et métabolisme des acides aminés

3.5.1) Ensemble de la population

Les corrélations entre les valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, FDG_{4h} et d'IR obtenues par TEP-TDM au 18F-FDG à 30 minutes et à 4 heures sont représentées par les graphiques ci-dessous avec l'équation de la relation linéaire unissant les 2 variables et leur coefficient de détermination (R^2) (figure 29).

Si nous étudions la population globale métabolismes glucidique et des acides aminés sont corrélés.



Figures 29 : Corrélation des valeurs de nSUV FDOPA, nSUV FDG_{30min}, nSUV FDG_{4h} et d'IR avec leur coefficient de détermination R^2 pour l'ensemble de la population. Tous ces rapports sont significativement corrélés entre eux ($p < 0,005$).

3.5.2) Gliomes de haut-grade

Toutefois, au bilan initial et à la récurrence, pour les gliomes de haut-grade, nous n'avons pas observé de corrélation du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{30min} ($r=0,23$; $p=0,13$ et $r=0,03$; $p=0,9$, respectivement) et avec le nSUV FDG_{4h} ($r=0,28$; $p=0,07$ et $r=-0,03$; $p=0,9$) (figure 30)

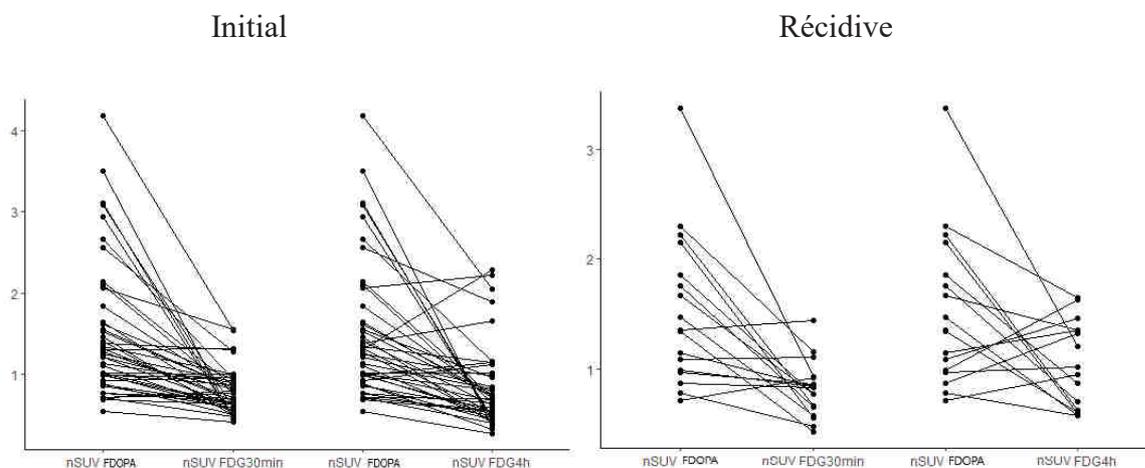


Figure 30 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{30min} et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{4h} pour les gliomes de haut-grade au bilan initial et à la récidive

Pour les gliomes de haut-grade présentant un nSUV FDG_{30min} et un nSUV FDG_{4h} < 1,0, nous n'avons observé aucune corrélation significative avec le nSUV FDOPA au bilan initial ($r=-0,13$; $p=0,4$ et $r=-0,08$; $p=0,7$) et à la récidive ($r=0,04$; $p=0,9$ et $r=-0,24$; $p=0,6$), respectivement (figure 31).

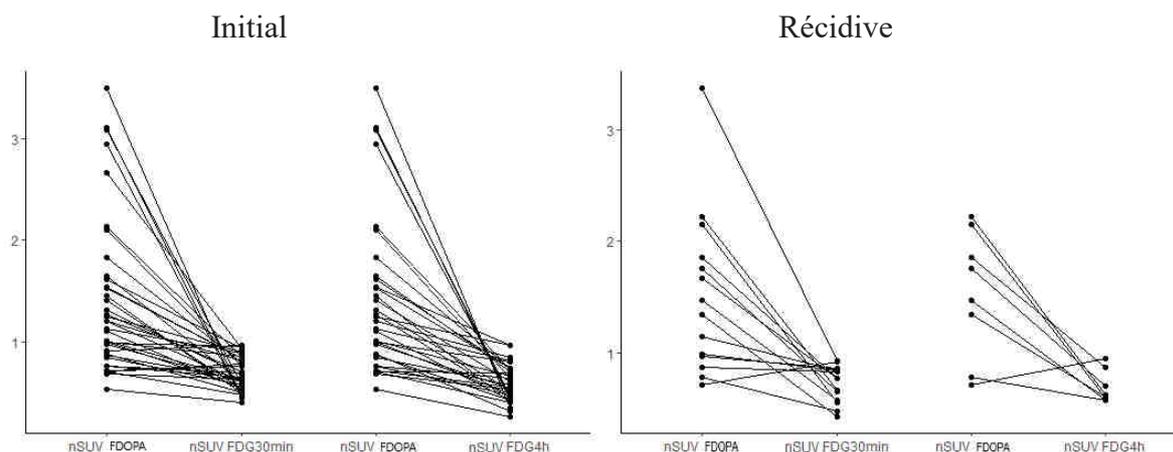


Figure 31 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{30min} et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{4h} pour les gliomes de haut grade hypométabolique par rapport au cortex sain controlatéral en ¹⁸F-FDG, au bilan initial et à la récidive.

3.5.3) Glioblastomes

Pour les GBM au bilan initial, une corrélation significative a été observée entre le nSUV FDOPA, le nSUV FDG_{30min} et le nSUV FDG_{4h} ($r=0,58$; $p=0,004$ dans les deux cas), mais pas à la récurrence ($r=-0,28$; $p=0,46$ et $r=-0,12$; $p=0,75$, respectivement) (figure 32).

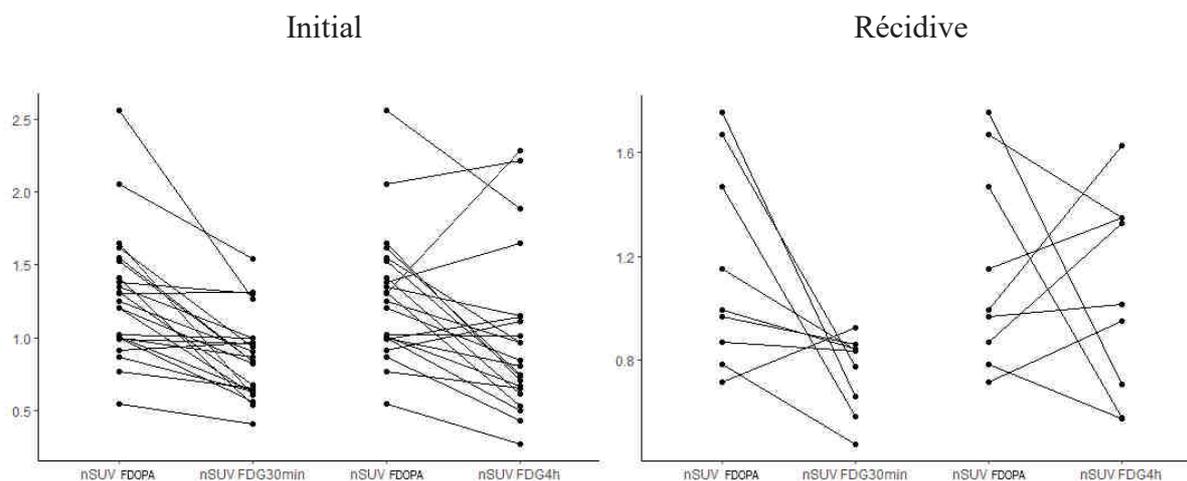


Figure 32 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{30min} et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{4h} pour les glioblastomes au bilan initial et à la récurrence.

Au bilan initial les valeurs de nSUV FDOPA ne sont pas corrélées significativement avec le nSUV FDG_{30min} pour les GBM hypométaboliques par rapport au cortex sain controlatéral ($r=0,29$; $p=0,26$). Une corrélation significative est observée dans ce groupe entre le nSUV FDG_{4h} et le nSUV FDOPA ($r=0,6$; $p=0,02$).

À la récurrence, aucune corrélation significative n'est observée entre le nSUV FDOPA et le nSUV FDG_{30min} ou le nSUV FDG_{4h} ($r=-0,28$; $p=0,46$ et $r=-0,35$; $p=0,64$) (figure 33).

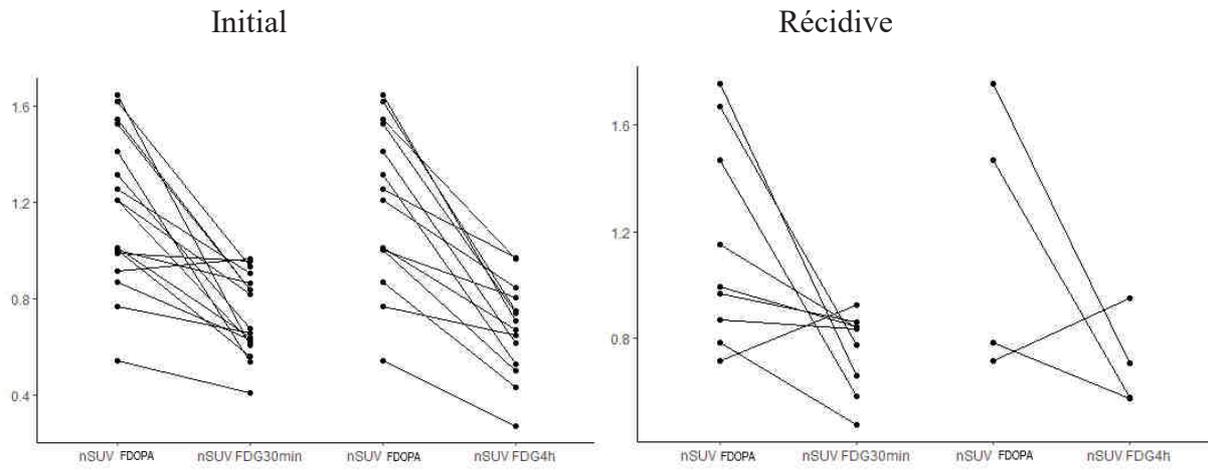


Figure 33 : Appariement du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{30min} et du nSUV FDOPA avec le nSUV FDG_{4h} pour les glioblastomes hypométaboliques par rapport au cortex sain controlatéral en ¹⁸F-FDG, au bilan initial et à la récidive.

4. DISCUSSION

4.1- Rapport de SUV et normalisation

En TEP-TDM cérébrale à la ^{18}F -FDOPA, la normalisation au striatum controlatéral est la plus utilisée dans les études cliniques (57,74). Il a également été démontré une précision diagnostique supérieure ou égale en utilisant la normalisation au striatum comparativement à la normalisation au côté sain controlatéral (74). Zaragori *et al.* ont comparé différents paramètres TEP statiques et dynamiques en utilisant la ^{18}F -FDOPA dans un contexte de suspicion de récurrence de gliome à l'IRM. Parmi ces paramètres TEP, des rapports SUV tumeur / cortex et SUV tumeur / striatum max et mean ont été évalués. En analyse uni-variée, l'ensemble de ces paramètres est prédictif de récurrence ou de progression tumorale avec une précision diagnostique de 96% en utilisant les deux rapports ($p < 0,001$). Seul le rapport tumeur / striatum max était prédictif de récurrence ou de progression tumorale ($p = 0,002$) en analyse multi-variée (75). Dans notre travail, nous n'avons pas démontré de différence statistiquement significative entre l'utilisation des valeurs SUVmax ou SUVpeak tumorales normalisées par rapport au parenchyme controlatéral ou au striatum controlatéral.

En ^{18}F -FDG, différentes régions de référence ont été étudiées pour la normalisation de la SUV tumorale. L'utilisation de la substance blanche saine comme région de référence permet une meilleure sensibilité pour la détection de récurrence gliale, tandis que l'utilisation de la substance grise permet une meilleure spécificité (57). Dans ce travail, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre l'utilisation des valeurs SUVmax ou SUVpeak tumorales normalisées par rapport au cortex controlatéral ou au cervelet homolatéral.

4.2- Grading

Nous avons montré que la valeur SUV de l'imagerie FDOPA était un outil robuste pour identifier la malignité des gliomes. Ces résultats sont concordants avec Janvier *et al.* qui ont montré des valeurs de SUVmax et de SUVmean tumorales normalisées par rapport au striatum significativement supérieures dans les gliomes de haut-grade comparativement aux gliomes de bas-grade en analysant rétrospectivement 31 patients atteints de gliomes au bilan initial ou préalablement traités. Un seuil de SUVmean (tumeur/striatum) de 1,0 permet de différencier gliomes de haut-grade et de bas-grade avec une sensibilité de 67%, une spécificité de 100% (54). En utilisant une SUVpeak avec un seuil de 0,98 obtenu à partir des courbes ROC, nous trouvons une sensibilité supérieure (75%) mais une spécificité inférieure (75%). L'étude de Fueger *et al.* comportant 22 patients en pré-opératoire sur 59, montre une SUVmax tumorale

significativement supérieure dans les gliomes de haut-grade comparativement aux gliomes de bas-grade au bilan initial (4,22 *versus* 2,34 ; $p=0,005$) sans différence significative à la récurrence (3,36 *versus* 2,67 ; $p=0,22$) (76). Dans notre étude, nous avons observé des valeurs significativement différentes, aussi bien au bilan initial qu'en récurrence (nSUV FDOPA moyen $1,51 \pm 0,63$ *versus* $0,86 \pm 0,21$; $p<0,0005$ et nSUV FDOPA moyen $1,53 \pm 0,54$ *versus* $1,16 \pm 0,50$; $p<0,0005$, respectivement). Notre observation sur l'hypermétabolisme des OD-III par rapport aux GBM, va dans le même sens que d'autres études à la FDOPA (45, 46) mais n'est pas confirmée par des études utilisant la ^{11}C -MET et la ^{18}F -FET (77). L'hyperfixation de la FDOPA des OD-III peut s'expliquer par une densité cellulaire importante et un renouvellement cellulaire élevé des oligodendrogliomes (78) et/ou un métabolisme particulier favorisant la captation de la FDOPA comparativement aux autres radiotraceurs des acides aminés.

L'imagerie du métabolisme glucidique permet également d'évaluer le degré de malignité des gliomes, en concordance avec la littérature (60,79,80). Shi *et al.*, trouve des rapport SUV tumeur / cortex ($n=45$) au bilan initial significativement supérieurs pour les gliomes de grade III et les GBM comparativement aux gliomes de grade II ($p<0,0001$ et $p<0,0001$, respectivement) et sans différence significative entre grade III et GBM (81). L'IR à 4 heures ne nous a pas permis de distinguer des gliomes de haut-grade des bas-grade au bilan initial, en accord avec Kim *et al.* (82,83). Par contre à la récurrence, l'IR est plus important pour les gliomes de haut-grade dans notre étude.

4.3- Survie

Nous avons démontré que l'hypermétabolisme glucidique tumorale évalué sur les acquisitions tardives était corrélé à la survie pour l'ensemble des gliomes (seuil de 0,94 ; $p<0,0005$) et pour les gliomes de haut-grade (seuil de 0,6 ; $p=0,005$) mais pas les acquisitions à 30 minutes, contrairement à d'autres études (84,85). En étudiant 78 gliomes dont 50 glioblastomes, Binneboese *et al.* ont utilisé un seuil de SUVmax tumoral normalisé à la substance blanche (préalablement défini) de 1,9 pour objectiver une survie significativement inférieure au-dessus de ce seuil (84). Colavolpe *et al.* ont montré qu'un ratio SUVmax normalisé de 1,2 (seuil médian intrinsèque à leur étude) était un facteur pronostic indépendant pour des gliomes de haut-grade au bilan initial (85). Toutefois, une normalisation effectuée de manière symétrique sans distinction substance grise/substance blanche et l'utilisation d'un seuil intrinsèque ne permet pas d'extrapoler ces résultats à d'autres populations. Dans notre étude, un nSUV FDG_{4h} supérieure ou égale à 0,6 (correspondant environ à la valeur moyenne de nSUV

FDG_{4h} des gliomes de bas-grade) permet avec une sensibilité de 100% de prédire une survie significativement inférieure. Les gliomes de haut-grade qui présentaient une rétention du radiotracer (IR $\geq 0,01$) avait une survie significativement inférieure ($p=0,014$). Ceci souligne l'intérêt des acquisitions tardives complémentaires. De plus, l'IR paraît être un indice facilement reproductible et les acquisitions tardives permettent une analyse visuelle facilitée. Au bilan initial ou à la récurrence, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'autres études analysant l'intérêt des acquisitions tardives après injection de ¹⁸F-FDG pour prédire la survie. Dans le groupe des GBM nous avons trouvé la même tendance, mais nous n'avons pas observé de différence significative, probablement en lien avec le faible effectif.

Malgré la publication de Patel *et al.* montrant une survie différente des gliomes en fonction du métabolisme de la ¹⁸F-FDOPA au bilan initial (86), notre travail n'a pas pu le mettre en évidence.

Plusieurs études ont tenté de chercher des corrélations entre le statut moléculaire, le plus souvent IDH1, et les valeurs SUV avec différents radiotraceurs (63, 87, 88, 89, 90). Verger *et al.* ont démontré un hypermétabolisme de la ¹⁸F-FDOPA significativement supérieure dans une population de 43 gliomes de grade II et III (63). Par contre, Cicone *et al.* n'ont pas observé de différence significative du métabolisme de la ¹⁸F-FDOPA selon le statut IDH sur une population de 33 gliomes dont 3 GBM (87). Avec la ¹⁸F-FET, l'étude de Vettermann *et al.* sur 341 gliomes objective un nSUV tumoral significativement supérieure des gliomes IDH-wildtype comparativement aux gliomes IDH-mutant (88).

En utilisant le ¹⁸F-FDG, les études sont contradictoires pour évaluer le statut moléculaire (89,90). Nous intégrerons les données de biologie moléculaire, notamment le statut IDH1 et la méthylation du promoteur de MGMT, afin de les corréler aux métabolismes glucidique et d'acides aminés.

4.4- Corrélation métabolique

Nous avons voulu également vérifier l'hypothèse d'un lien entre le métabolisme glucidique (principale voie de production d'énergie) et le métabolisme d'acides aminés (indicateur de production de biomasse). Dans la plupart des cas, nous avons retrouvé une corrélation linéaire entre les deux métabolismes. Dans notre travail, nous avons objectivé un sous-groupe de 7 patients au bilan initial et de 2 patients à la récurrence qui présentent un faible métabolisme au ¹⁸F-FDG (nSUV FDG<1) mais un hypermétabolisme important à la ¹⁸F-FDOPA (nSUV FDOPA>2), phénomène déjà décrit par Bund *et al.*, (91). Les auteurs ont

démontré en spectroscopie RMN HRMAS que ce sous-type de gliomes empruntait la voie du métabolisme « sérine-glycine » puis 1-carbone, cible thérapeutique spécifique pour les anti-folates. De plus, ceux-ci ne présentaient pas de méthylation du promoteur de MGMT, permettant de prédire une moindre réponse au témozolomide (91). L'étude des caractéristiques moléculaires, métabolomiques et de survie de ce sous-groupe de gliomes présentant une faible avidité en FDG permettra de confirmer ces observations et d'envisager une thérapie personnalisée. L'utilisation de la TEP au ^{18}F -FDG pourrait servir à guider la stratégie thérapeutique.

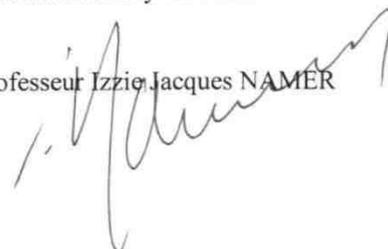
CONCLUSION

Ce travail a pu établir que, dans le cadre du bilan initial des gliomes :

1. il existe une corrélation entre le métabolisme tumoral (du glucose et de certains acides aminés) et le degré de malignité des gliomes ;
2. les valeurs nSUV FDG_{4h}, ainsi que l'index de rétention du FDG, sont de bons indicateurs de la survie des patients (PFS et OS) ;
3. concernant les glioblastomes, il existe un sous-groupe de patients chez qui le métabolisme du glucose et le métabolisme de certains acides aminés sont découplés.

VU
Strasbourg, le 07.09.2021
Président du Jury de Thèse

Professeur Izzie Jacques NAMER



VU et approuvé
Strasbourg, le 17 SEP. 2021

Professeur Jean SIBILLA
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé de Strasbourg



Références :

- (1) E. Pannese, " Neurocytology: Fine Structure of Neurons, Nerve Processes, and Neuroglial Cells", 2nd Edition 225, © Springer International Publishing Switzerland 2015
- (2) BIO WEB 2.0. "Neurones et nerfs" [en ligne]. Disponible sur : http://www.jpboiseret.eu/biologie/index.php?option=com_content&view=article&id=15&Itemid=125
- (3) Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G. et al. "The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary" . Acta Neuropathol 131, 803–820 (2016).
- (4) F.Forest, , C.Bouvier, A.Maues de Paula, D.Figarella-Branger. " Examens cytologique, histologique, immunohistochimique et génétique des tumeurs du système nerveux central»" EMC-Neurologie 2013 ; 10(3): 1-28 (Article 17-210-B-10)
- (5) Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. "Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas" Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK Cancer. 1997 Apr 1; 79(7):1381-93.
- (6) Sahm, F., Reuss, D., Koelsche, C. et al. " Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma" Acta Neuropathol 128, 551–559 (2014).
- (7) Quinn T Ostrom, Nirav Patil, Gino Cioffi, Kristin Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan," CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017", Neuro-Oncology, Volume 22, Issue Supplement_1, October 2020)
- (8) ESANUM. "Gliomes" [en ligne]. Disponible sur : <https://www.esanum.fr/diseases/gliome>
- (9) REFERENTIEL de l'ANOCEF pour les GLIOMES de L'ADULTE (2012)
- (10)NEUROCHIRURGICA. "Glioblastomes" [en ligne]. Disponible sur : http://neurochirurgica.org/IMG/article_PDF/Glioblastomes_a22.pdf

- (11) Simon M, Hosen I, Gousias K, et al. "TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas" *Neuro Oncol*. 2015;17(1):45-52
- (12) Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. "Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study" *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1521-1532.
- (13) Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. "Epilepsy in the cancer patient" *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Mar;67(3):489-501.
- (14) Yang H, Ye D, Guan KL, Xiong Y. "IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives". *Clin Cancer Res*. 2012 Oct 15; 18(20):5562-71.
- (15) Dunn GP, Andronesi OC, Cahill DP. "From genomics to the clinic: biological and translational insights of mutant IDH1/2 in glioma". *Neurosurg Focus*. 2013 Feb;34(2):E2.
- (16) Boots-Sprenger, S., Sijben, A., Rijntjes, J. et al. "Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution". *Mod Pathol* 26, 922–929 (2013).
- (17) NEUROCHIRURGICA. Hugues DUFFAUT. "Gliomes diffus de bas grade" [en ligne]. Disponible sur : <https://www.neurochirurgica.org/spip.php?article6&artpage=7-14>
- (18) Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. "Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402" *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20; 31(3):337-43.
- (19) Siegal T. "Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas". *J Clin Neurosci*. 2015 Mar;22(3):437-44.
- (20) Wiestler, B., Capper, D., Holland-Letz, T. et al. "ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis". *Acta Neuropathol* 126, 443–451 (2013).
- (21) Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. "IDH1 and IDH2 mutations in gliomas". *N Engl J Med*. 2009;360(8):765-773.
- (22) Wang, K. et al. (2015) "Prognostic Value of MGMT Promoter Methylation and TP53 Mutation in Glioblastomas Depends on IDH1 Mutation," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, 15(24), pp. 10893–10898.

- (23) Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. "MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment". *Nat Rev Neurol* 2014 ;10:372-85.
- (24) Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, Abacioglu U, Tavelin B, Lhermitte B, Hegi ME, Rosell J, Henriksson R; Nordic Clinical Brain Tumour Study Group (NCBTSG). "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.* 2012 Sep;13(9):916-26.
- (25) Xu H, Zong H, Ma C, et al. "Epidermal growth factor receptor in glioblastoma". *Oncol Lett.* 2017;14(1):512-516.
- (26) Felsberg J, Hentschel B, Kaulich K, Gramatzki D, Zacher A, Malzkorn B, Kamp M, Sabel M, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, Pietsch T, von Deimling A, Loeffler M, Reifenberger G, Weller M; German Glioma Network. "Epidermal Growth Factor Receptor Variant III (EGFRvIII) Positivity in EGFR-Amplified Glioblastomas: Prognostic Role and Comparison between Primary and Recurrent Tumors". *Clin Cancer Res.* 2017 Nov 15;23(22):6846-6855.
- (27) Heimberger AB, Hlatky R, Suki D, Yang D, Weinberg J, Gilbert M, Sawaya R, Aldape K. "Prognostic effect of epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma multiforme patients". *Clin Cancer Res.* 2005 Feb 15;11(4):1462-6.
- (28) Dammers, R., Haitsma, I., Schouten, J. *et al.* "Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques". *Acta Neurochir (Wien)* **150**, 23 (2008).
- (29) L.Capelle. "Biopsies au niveau du système nerveux central". *La lettre du neurologue - vol XIV - n10.* Novembre 2010
- (30) Hervey-Jumper SL, Berger MS. "Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma". *J Neurooncol.* 2016 Nov;130(2):269-282.
- (31) Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, Grisold W, Grant R, Graus F, Hoang-Xuan K, Klein M, Melin B, Rees J, Siegal T, Smits A, Stupp R, Wick W. "Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force". *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1124-1133.

(32) Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, Coons S, Ricci P, Bullard D, Brown PD, Stelzer K, Brachman D, Suh JH, Schultz CJ, Bahary JP, Fisher BJ, Kim H, Murtha AD, Bell EH, Won M, Mehta MP, Curran WJ Jr. "Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma". *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1344-55.

(33) Recommandations ANOCEF 2018 Traitement des Gliomes malins Grade III et IV OMS

(34) Sylvain Reuzé. Extraction et analyse de biomarqueurs issus des imageries TEP et IRM pour l'amélioration de la planification de traitement en radiothérapie. *Cancer*. Université Paris Saclay (COmUE), 2018.

(35) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. "Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial". *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):459-66.

(36) Strauss, Sara B.; Meng, Alicia; Ebani, Edward J.; Chiang, Gloria C. "Imaging Glioblastoma Posttreatment". *Radiologic Clinics of North America*, 57(6), (2019).

(37) Glaudemans AW, Enting RH, Heesters MA, Dierckx RA, van Rheenen RW, Walenkamp AM, Slart RH. "Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Apr;40(4):615-35.

(38) Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. "Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging". *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Nov-Dec;24(10):1989-98.

(39) Young GS. "Advanced MRI of adult brain tumors". *Neurol Clin*. 2007 Nov;25(4):947-73, viii

(40) Radiopaedia. "T2-shine-through" [en ligne]. Disponible sur : <https://radiopaedia.org/articles/t2-shine-through>

- (41) Dr Marc Bertaux. "Neuro-oncologie Nucléaire", optionnel neurologie 2020.
- (42) D Galanaud , F Nicoli , S Confort-Gouny , Y Le Fur , D Dormont , N Girard, JP Ranjeva et PJ Cozzone. "Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale" J Radiol 2007;88:483-96 © 2007. Éditions Françaises de Radiologie. Édité par Elsevier Masson SAS.
- (43) Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. "Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas". AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Apr; 21(4):659-65.
- (44) Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. "Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation". Radiographics. 1996 Nov;16(6):1413-38; quiz 1462-3.
- (45) Pafundi DH, Laack NN, Youland RS, et al. "Biopsy validation of 18F-DOPA PET and biodistribution in gliomas for neurosurgical planning and radiotherapy target delineation: results of a prospective pilot study". *Neuro Oncol*. 2013;15(8):1058-1067.
- (46) Bund, Caroline; Heimburger, Céline; Imperiale, Alessio; Lhermitte, Benoît; Chenard, Marie-Pierre; Lefebvre, François; Kremer, Stéphane; Proust, François; Namer, Izzie-Jacques (2017). "FDOPA PET-CT of Nonenhancing Brain Tumors". *Clinical Nuclear Medicine*, 42(4), 250–257.
- (47) Patrick Y. Wen , David R. Macdonald , David A. Reardon , Timothy F. Cloughesy , A. Gregory Sorensen , Evanthia Galanis. "Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group". JCO.2009.26.3541 *Journal of Clinical Oncology* 28, no. 11 (April 10, 2010) 1963-1972.
- (48) Bulik M, Kazda T, Slampa P, Jancalek R. "The Diagnostic Ability of Follow-Up Imaging Biomarkers after Treatment of Glioblastoma in the Temozolomide Era: Implications from Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Mapping". *Biomed Res Int*. 2015;2015:641023. doi:10.1155/2015/641023
- (49) Acharya S, Robinson CG, Michalski JM, Mullen D, DeWees TA, Campian JL, Chundury A, Bottani B, Hallahan DE, Bradley JD, Huang J. "Association of 1p/19q Codeletion and Radiation Necrosis in Adult Cranial Gliomas After Proton or Photon Therapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jun 1;101(2):334-343.

- (50) Demetriades AK, Almeida AC, Bhangoo RS, Barrington SF. "Applications of positron emission tomography in neuro-oncology: a clinical approach". *Surgeon*. 2014 Jun;12(3):148-57.
- (51) Rudroff T, Kindred JH, Kalliokoski KK. "[18F]-FDG positron emission tomography--an established clinical tool opening a new window into exercise physiology". *J Appl Physiol* (1985). 2015 May 15;118(10):1181-90
- (52) Alexander M. Spence, Mark Muzi, David A. Mankoff, S. Finbarr O'Sullivan, Jeanne M. Link, Thomas K. Lewellen, Barbara Lewellen, Pam Pham, Satoshi Minoshima, Kristin Swanson, Kenneth A. Krohn. "18F-FDG PET of Gliomas at Delayed Intervals: Improved Distinction Between Tumor and Normal Gray Matter". *Journal of Nuclear Medicine* Oct 2004, 45 (10) 1653-1659;
- (53) Izuishi K, Yamamoto Y, Mori H, Kameyama R, Fujihara S, Masaki T and Suzuki Y. "Molecular mechanisms of [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer". *Oncol Rep* 31: 701-706, 2014
- (54) Janvier, Lucile; Olivier, Pierre; Blonski, Marie; Morel, Olivier; Vignaud, Jean-Michel; Karcher, Gilles; Taillandier, Luc; Verger, Antoine (2015). "Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET". *Clinical Nuclear Medicine*, 40(9), e429–e435. doi:10.1097/rlu.0000000000000897
- (55) Clemens Kratochwil, Stephanie E. Combs, Karin Leotta, Ali Afshar-Oromieh, Stefan Rieken, Jurgen Debus, Uwe Haberkorn, and Frederik L. Giesel. "Intra-individual comparison of 18F-FET and 18F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors". *Neuro-Oncology* 16(3), 434–440, 2014.
- (56) Irène Buvat. "Outils de quantification pour l'imagerie TEP au FDG"
- (57) Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. "Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):540-557.
- (58) Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. "Response Assessment in Neuro-Oncology working group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas". *Neuro Oncol*. 2016;18(9):1199-1208.

- (59) Nicolas Spaeth, Matthias T. Wyss, Bruno Weber, Stephan Scheidegger, Amelie Lutz, Jorn Verwey, Ivan Radovanovic, Jens Pahnke, Damian Wild, Gerrit Westera, Dominik Weishaupt, Dirk M. Hermann, Barbara Kaser-Hotz, Adriano Aguzzi and Alfred Buck. "Uptake of 18F-Fluorocholine, 18F-Fluoroethyl-L-Tyrosine, and 18F-FDG in Acute Cerebral Radiation Injury in the Rat: Implications for Separation of Radiation Necrosis from Tumor Recurrence". *Journal of Nuclear Medicine* November 2004, 45 (11) 1931-1938;
- (60) Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. "Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: systematic review and meta-analysis". *Neuro Oncol.* 2016;18(3):426-434.
- (61) Marion Rapp, Alexander Heinzl, Norbert Galldiks, Gabriele Stoffels, Jörg Felsberg, Christian Ewelt, Michael Sabel, Hans J. Steiger, Guido Reifenberger, Thomas Beez, Heinz H. Coenen, Frank W. Floeth and Karl-Josef Langen. "Diagnostic Performance of 18F-FET PET in Newly Diagnosed Cerebral Lesions Suggestive of Glioma". *Journal of Nuclear Medicine* February 2013, 54 (2) 229-235;
- (62) Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A. et al. "Comparative diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and 18F-FDOPA PET-CT in recurrent glioma". *Eur Radiol* 23, 2628–2635 (2013).
- (63) Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, Chinot O, Figarella-Branger D, Guedj E. "IDH mutation is paradoxically associated with higher 18F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas". *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(8):1306-1311.
- (64) Riva M, Lopci E, Castellano A, Olivari L, Gallucci M, Pessina F, Fernandes B, Simonelli M, Navarria P, Grimaldi M, Rudà R, Castello A, Rossi M, Alfiero T, Soffietti R, Chiti A, Bello L. "Lower Grade Gliomas: Relationships Between Metabolic and Structural Imaging with Grading and Molecular Factors". *World Neurosurg.* 2019 Jun;126:e270-e280.
- (65) Padma MV, Said S, Jacobs M, Hwang DR, Dunigan K, Satter M, Christian B, Ruppert J, Bernstein T, Kraus G, Mantil JC. "Prediction of pathology and survival by FDG PET in gliomas". *J Neurooncol.* 2003 Sep;64(3):227-37.
- (66) Villani V, Carapella CM, Chiaravalloti A, Terrenato I, Piludu F, Vidiri A, Schillaci O, Floris R, Marzi S, Fabi A, Pace A. "The Role of PET [18F]FDOPA in Evaluating Low-grade Glioma". *Anticancer Res.* 2015 Sep; 35(9):5117-22

- (67) Suchorska, B.; Jansen, N. L.; Linn, J.; Kretschmar, H.; Janssen, H.; Eigenbrod, S.; Simon, M.; Popperl, G.; Kreth, F. W.; la Fougere, C.; Weller, M.; Tonn, J. C. "Biological tumor volume in 18FET-PET before radiochemotherapy correlates with survival in GBM". *Neurology*, 84(7), 710–719, (2015).
- (68) Arbizu J, Tejada S, Marti-Climent JM, Diez-Valle R, Prieto E, Quincoces G, Vigil C, Idoate MA, Zubieta JL, Peñuelas I, Richter JA. "Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and ¹¹C-methionine PET assessment: patterns of integration in therapy planning". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 May;39(5):771-81.
- (69) Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, Massager N, Wikler D, Dewitte O, Bruneau M, Rorive S, David P, Brotchi J. "Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients". *Neurosurgery*. 2009 Mar;64(3):471-81; discussion 481.
- (70) HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis du 20 juillet 2016. fluoroéthyl-L tyrosine (18F).
- (71) Karunanithi, S., Sharma, P., Kumar, A. et al. "18F-FDOPA PET/CT for detection of recurrence in patients with glioma: prospective comparison with 18F-FDG PET/CT". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40, 1025–1035 (2013).
- (72) Dankbaar JW, Snijders TJ, Robe PA, et al. "The use of (18)F-FDG PET to differentiate progressive disease from treatment induced necrosis in high grade glioma". *J Neurooncol*. 2015;125(1):167-175.
- (73) Humbert O, Bourg V, Mondot L, Gal J, Bondiau PY, Fontaine D, Saada-Bouzzid E, Paquet M, Chardin D, Almairac F, Vandebos F, Darcourt J. "18F-DOPA PET/CT in brain tumors: impact on multidisciplinary brain tumor board decisions". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar;46(3):558-568.
- (74) Wei Chen, Daniel H.S. Silverman, Sibylle Delaloye, Johannes Czernin, Nirav Kamdar, Whitney Pope, Nagichettiar Satyamurthy, Christiaan Schiepers, Timothy Cloughesy. "18F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with 18F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy". *Journal of Nuclear Medicine* Jun 2006, 47 (6) 904-911; (75) Zaragori T, Ginet M, Marie PY, Roch V, Grignon R, Gauchotte G, Rech F, Blonski M, Lamiral Z, Taillandier L, Imbert L, Verger A. "Use of static and dynamic [18F]-F-DOPA PET parameters

for detecting patients with glioma recurrence or progression". *EJNMMI Res.* 2020 May 29;10(1):56.

(76) Barbara J. Fueger, Johannes Czernin, Timothy Cloughesy, Daniel H. Silverman, Cheri L. Geist, Martin A. Walter, Christiaan Schiepers, Phioanh Nghiemphu, Albert Lai, Michael E. Phelps and Wei Chen. "Correlation of 6-18F-Fluoro-l-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas". *Journal of Nuclear Medicine* October 2010, 51 (10) 1532-1538

(77) Ogawa, T., Kawai, N., Miyake, K. et al. "Diagnostic value of PET/CT with 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) in newly diagnosed glioma based on the 2016 WHO classification". *EJNMMI Res* 10, 44 (2020).

(78) Hatakeyama, T., Kawai, N., Nishiyama, Y. et al. "11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma". *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35, 2009–2017 (2008).

(79) Meyer, P.T., Schreckenberger, M., Spetzger, U. et al. "Comparison of visual and ROI-based brain tumour grading using 18F-FDG PET: ROC analyses". *Eur J Nucl Med* 28, 165–174 (2001).

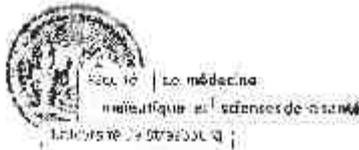
(80) Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, Maciunas RJ, Jennings MT, Moots PL, Kessler RM. "Optimal cutoff levels of F-18 fluorodeoxyglucose uptake in the differentiation of lowgrade from high-grade brain tumors with PET". *Radiology* 1995; 195:47–52.

(81) Shi, Xinchong; Liu, Yubo; Zhang, Xiangsong; Yi, Chang; Wang, Xiaoyan; Chen, Zhifeng; Zhang, Bing (2013). "The Comparison of 13N-Ammonia and 18F-FDG in the Evaluation of Untreated Gliomas". *Clinical Nuclear Medicine*, 38(7), 522–526.

(82) Kim, Dae-Weung MD; Jung, Sang-Ah MD; Kim, Chang-Guhn MD; Park, Soon-Ah MD. "The Efficacy of Dual Time Point F-18 FDG PET Imaging for Grading of Brain Tumors", *Clinical Nuclear Medicine: June 2010 - Volume 35 - Issue 6 - p 400-403*

(83) Kim YI, Cho KG, Jang SJ. "Comparison of dual-time point 18F-FDG PET/CT tumor-to-background ratio, intraoperative 5-aminolevulinic acid fluorescence scale, and Ki-67 index in high-grade glioma". *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(8):e14397.

- (84) Binneboese A, Covington MF, Horn KP, et al. "Correlation between FDG-PET uptake and survival in patients with primary brain tumors". *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;11(3):196-206. Published 2021 Jun 15.
- (85) Colavolpe, C., Metellus, P., Mancini, J. et al. "Independent prognostic value of pre-treatment 18-FDG-PET in high-grade gliomas". *J Neurooncol* 107, 527–535 (2012).
- (86) Patel CB, Fazzari E, Chakhoyan A, Yao J, Raymond C, Nguyen H, Manoukian J, Nguyen N, Pope W, Cloughesy TF, Nghiemphu PL, Czernin J, Lai A, Ellingson BM. "18F-FDOPA PET and MRI characteristics correlate with degree of malignancy and predict survival in treatment-naïve gliomas: a cross-sectional study". *J Neurooncol*. 2018 Sep;139(2):399-409.
- (87) Cicone F, Carideo L, Scaringi C, Arcella A, Giangaspero F, Scopinaro F, Minniti G. "18F-DOPA uptake does not correlate with IDH mutation status and 1p/19q co-deletion in glioma". *Ann Nucl Med*. 2019 Apr;33(4):295-302.
- (88) Vettermann F, Suchorska B, Unterrainer M, Nelwan D, Forbrig R, Ruf V, Wenter V, Kreth FW, Herms J, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. "Non-invasive prediction of IDH-wildtype genotype in gliomas using dynamic 18F-FET PET". *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Nov;46(12):2581-2589.
- (89) Suzuki K, Kawai N, Ogawa T, Miyake K, Shinomiya A, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. "Hypoxia and glucose metabolism assessed by FMISO and FDG PET for predicting IDH1 mutation and 1p/19q codeletion status in newly diagnosed malignant gliomas". *EJNMMI Res*. 2021 Jul 21;11(1):67.
- (90) Takei H, Shinoda J, Ikuta S, Maruyama T, Muragaki Y, Kawasaki T, Ikegame Y, Okada M, Ito T, Asano Y, Yokoyama K, Nakayama N, Yano H, Iwama T. "Usefulness of positron emission tomography for differentiating gliomas according to the 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system". *J Neurosurg*. 2019 Aug 16:1-10.
- (91) Bund C, Lhermitte B, Cicek AE, Ruhland E, Proust F, Namer IJ. "What Does Reduced FDG Uptake Mean in High-Grade Gliomas?" *Clin Nucl Med*. 2019 Dec;44(12):936-942



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BANI Prénom : Seuf

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L336-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 15/10/21

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.