



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+ⵎⵓⵔⵉⵏⵉⵙⵜ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵏⵉⵙⵜ ⵏ ⵓⵎⵉⵔⵉⵏⵉⵙⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 064/18

LE GLIOBLASTOME CHEZ L'ADULTE:

Etude épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et le suivi post-thérapeutique
(à propos de 37 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2018

PAR

Mlle. RHAOUTI Maroua

Née le 26 Mars 1993 à El hajeb

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Glioblastome – Chirurgie – Radiothérapie – Chimiothérapie – Survie

JURY

M. BENZAGMOUT MOHAMMED.....
Professeur agrégé de Neurochirurgie

PRESIDENT

M. BOUHAFI TOURIA.....
Professeur agrégé de Radiothérapie

RAPPORTEUR

M. MAAROUFI MUSTAPHA.....
Professeur agrégé de Radiologie

M. SOUIRTI ZOUHAYR.....
Professeur agrégé de Neurologie

} JUGES

PLAN

INTRODUCTION.....	13
GENERALITE	16
I. RAPPEL ANATOMIQUE.....	17
II. GENERALITE SUR LE GLIOBLASTOME	24
1. EPIDEMIOLOGIE.....	24
2. CLASSIFICATION DES GLIOMES	26
3. CARACTERISTIQUES HISTOLOGIQUE DU GLIOBLASTOME.....	28
4. ONCOGENE ET BASE BIOLOGIQUE	30
III. DIAGNOSTIC.....	35
1. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	35
2. CARACTERISTIQUE DU GLIOBLASTOME EN IMAGERIE	36
3. BIOPSIE STEREOTAXIQUE	45
IV. TRAITEMENT	46
1. TRAITEMENT NEUROCHIRURGICAL.....	46
2. RADIOTHERAPIE	48
3. CHIMIOOTHERAPIE	50
4. THERAPIE ANTI-ANGIOGENIQUE	51
V. PRONOSTIC ET SUIVI.....	53
1. Facteurs pronostiques	53
2. Suivi	55
PATIENTS ET METHODES	57
I. Type et durée d'étude	58
II. Echantillon	58
III. Critères d'inclusion et d'exclusion	58
IV. Recueil des données.....	58
1. Sources des données	58
2. Paramètres de recueillis	58
V. Considérations éthiques	59

RESULTATS	64
I. Profil épidémiologique :.....	65
1. Age	65
2. Sexe	66
3. Origine géographique	66
4. Antécédents	67
II. Profil clinique :	68
1. Délai de consultation	68
2. Le motif de consultation	68
3. Les signes cliniques	68
III. Profil para clinique :	71
1. Tomodensitométrie.	71
2. Imagerie par résonnance magnétique.....	72
IV. Profil anatomopathologique.....	74
V. Profil thérapeutique :.....	75
1. Traitement symptomatique	75
2. Traitement spécifique	75
VI. Complications :	77
VII. Evolution :.....	77
VIII. La survie globale	77
DISCUSSION	78
I. Etude épidémiologique :.....	79
1. Fréquence et incidence	79
2. Age	79
3. Sexe	80
II. Etude clinique :	81
1. Le délai d'évolution	81
2. Le motif de consultation	81

3. Les signes cliniques.....	81
III. Les données para clinique :	84
1. Les examens para clinique.....	84
2. Localisation tumorale	87
IV. Les données anatomopathologiques:	88
V. Les facteurs pronostiques :.....	90
1. Age	90
2. L'état clinique et cognitif	90
3. La méthylation du promoteur de la méthylguanine méthyltransferase.....	91
4. Profil de mutation des gènes IDH1 et IDH2 :.....	93
5. L'étendue de la résection chirurgicale	95
VI. Prise en charge thérapeutique :	96
1. But	96
2. Moyens.....	96
3. Indication	114
VII. Evolution et pronostic :.....	122
1. Evaluation et suivi post-thérapeutique	122
2. Survie.....	122
3. La probabilité de survie	123
CONCLUSION	124
RESUMES.....	127
ANNEXES	131
BIBLIOGRAPHIE.....	135

Liste des abréviations

5-ALA	: Acide 5 aminolévulinique.
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
Akt	: Protein kinase.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
ATCD	: Antécédent
CSG	: Cellule souche de glioblastome
CSN	: cellule souche neurales
CTH	: Chimiothérapie
CTV	: clinical target volume.
EBV	: Epstein bar virus.
EGFR	: epidermal growth factor receptor.
EP	: Embolie pulmonaire
FAk	: Focal adhésion kinase.
FDG	: Fluoro 2 desoxy D glucose
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
GBM	: Glioblastome.
GFAP	: Gliofibrillaire acide.
GTV	: Gross tumor volume.
H&E	: Hematoxyline et eosine.
HIF-1	: Hypoxia inductible factor 1.
HTA	: hypertension artérielle.
HTIC	: Hypertension intracrânienne.
IDH	: Inositol DésHydrogénase
IHC	: Immunohistochimie

IK	: Indice de Karnofsky
INCa	: Institut National du cancer.
IRM	: Imagerie par resonance magnétique.
LCR	: liquide céphalo rachidien
LOH	: Loss of heterozygosity.
MDM2	: Mouse double minute 2.
MGMT	: Methyl guanine methyl transferase.
MMS	: Mini mental status.
mTOR	: Mammalian target of Rapamycin.
NAA	: N- acetyl aspartate.
OMS	: Organisation mondial de la santé.
PIP2	: phosphatidyl inositol 4,5 biphosphate.
PIP3	: Phosphatidyl 3,4,5 triphosphate.
pRB	: protein du retinoblastoma.
PTEN	: Phosphatase- TENSine homologue.
PTV	: Planing target volume.
RANO	: Reponse assesement in neuro-oncology.
rCBV	: volume sanguine cerebral relative.
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire.
RPA	: Recursive partitioning analysis.
RT, RTH	: Radiothérapie.
RTK	: Recepteur à activité tyrosine kinase.
SB	: substance blanche.
SNC	: Système nerveux central
SRM	: Spectroscopie par résonance magnétique.
SRT	: Stéréotactive radiotherapy

TDM	: Tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie à émission de positons.
TMZ	: témozolomide
TPS	: Tratement planning system
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VEGF	: Vascular endothelial growth factor.
VSC	: Volume sanguine cerebral.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indices de performance OMS

Tableau 2: L'indice de Karnofsky: critères de cotation de l'état général de patients atteints d'une tumeur cérébrale.

Tableau 3 : Critères de MacDonald.

Tableau 4 : répartition des patients selon le traitement administrés.

Tableau 5 : Age de survenue du glioblastome dans la littérature.

Tableau 6 : Répartition des glioblastomes dans la littérature en fonction du sexe

Tableau 7 : taux de survie relative d'un, deux, trois, quatre et dix ans pour certaines tumeurs malignes du cerveau et du SNC, par groupe d'âge entre 1973–2001.

Tableau 8 : Médiane de survie globale des patients atteints de gliomes en fonction du profil de mutation des gènes IDH

Tableau 9 : Médiane de survie sans progression des patients atteints de gliomes en fonction du profil de mutation des gènes IDH

Tableau 10 : la dose maximale des organes à risque.

Tableau 11 : la toxicité observée au cours de la chimiothérapie.

Tableau 12: Type de chirurgie du glioblastome dans la littérature

Tableau 13: Définition des classes RPA.

Tableau 14 : La probabilité de survie à 12, 18 et 24 mois selon la littérature.

Liste de figures

Figure 1 : le système nerveux central.

Figure 2 : les lobes du cerveau.

Figure3 : le tronc cérébral.

Figure 4 : Aspect ventral du tronc cérébral et du losange Opto-pédonculaire.

Figure 5 : la vascularisation du cervelet

Figure 6 : la vascularisation veineuse

Figure 7 : Histologie : I=tissu infiltré ; NP=nécrose palissadique ; N=nécrose, coloration H&E, échantillon de glioblastome murin.

Figure8 : Tumorigenèse des glioblastome (25).

Figure 9 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation EGFR/RAS/NF1/PTEN/PI3K

Figure 10 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation p16INK4a/CDK4/RB1

Figure 11 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation TP53/MDM2/MDM4/p14

Figure12 : Coupe transversale d'une TDM cérébrale montrant un processus tumoral hétérogène, mal limité, réhaussé par le produit de contraste, avec oedème périlésionnel important.

Figure 13 : aspect du glioblastome en IRM

Figure 14 : Métabolites retrouvés en spectroscopie protonique d'un glioblastome (41).

Figure15 : IRM en séquence de diffusion, montrant tumeur tissulaire intraaxiale hémisphérique temporo-pariétale gauche hypointense (Service de radiologie CHU Hassan II).

- Figure 16** : Glioblastome hémisphérique droit, se rehaussant de façon bifocale en T1 post-gadolinium (A) ; présentant une hyperperfusion importante avec un rCBV MAX 0 7.2 (B). L'analyse de la cartographie d'anisotropie confirme la présence d'une seule et même lésion en montrant une plage d'isovaleur (vert) entre les deux zones de rehaussement (C). La tractographie montre un refoulement du faisceau corticospinal homolatéral et un envahissement du corps calleux (D) (41).
- Figure17** : cadre stéréotaxie
- Figure 18** : Vue opératoire sous microscope en lumière blanche en cours d'exérèse, et vue opératoire sous microscope en fluorescence.
- Figure 19** : Délimitation des volumes cibles en radiothérapie
- Figure 20** : transduction du signal activée par VEGF
- Figure 21** : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.
- Figure 22** : répartition des malades en fonction du sexe.
- Figure 23** : répartition des malades selon leur origine géographique.
- Figure 24** : répartition des malades selon le score OMS.
- Figure 25** : les signes cliniques
- Figure 26** : Coupes scannographiques objectivant une tumeur intraaxiale hémisphérique bien limitée discètement hyperdense à contenu nécrotique. Elle prend le contraste de façon modérée et hétérogène et s'entoure d'une hypodensité périlésionnelle.
- Figure 27** : localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux.
- Figure 28** : Coupes IRM objectivant une tumeur tissulaire intraaxiale hémisphérique temporo-pariétale gauche, à contours irréguliers, hypointense en T1 (a), hyperintense en T2 (b) et FLAIR, s'entourant d'un oedème périlésionnel (c). Elle se rehausse de façon intense sous forme d'un anneau épais irrégulier autour d'une nécrose centrale (d). Des hyposignaux sont observés en écho de gradient (T2*), correspondant à des remaniements hémorragiques (e) (Service de radiologie CHU Hassan II).

- Figure 29** : Aspect histologique du glioblastome de notre série, A : densité cellulaire élevée avec une nécrose tumorale pallissadique (flèches) (HESx 100). B : Densité cellulaire élevée, avec des atypies cytonucléaires et des mitoses (HESx 400).
- Figure 30** : répartition des patients en fonction du type de chirurgie.
- Figure 31** : Aspect scannographique du glioblastome objectivant un volumineux processus tumoral frontal bilatéral contenant des calcifications frontale droites hyperdense. Hétérogène après le contraste.
- Figure32** : IRM en séquence de diffusion, montrant un processus tumorale pariétal droit hypointense.
- Figure 33** : Les cellules tumorales expriment l'anticorps anti-GFAP (400). (Service d'anatomopathologie du CHU Hassan II).
- Figure 34** : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale selon le statut méthylation du promoteur MGMT(63)
- Figure 35** : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale et sa progression selon le statut de méthylation du promoteur MGMT et l'assignation aléatoire au témozolomide plus la radiothérapie ou la radiothérapie seule (90).
- Figure 36** : Effet du pourcentage de résection sur la survie des patients. D'après Keles et al. 2004 (99).
- Figure 37** : Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé (107).
- Figure 38** : Détection du volume cible et les organes à risque.
- Figure 39** : Détermination des volumes cibles.
- Figure 40** : arrangement des faisceaux suggéré dans différentes régions.
- Figure 41** : courbe de survie de tous les patients ayant un glioblastome multiforme(A) n'ayant pas subi de radiothérapie, (B) 5000rad, (C) 5500rad et (D) 6000rad.

- Figure 42** : Estimations de la survie globale selon le groupe de traitement.
- Figure 43** : la probabilité d'apparition des complications (110)
- Figure 44** : schéma thérapeutique du TMZ concomitant à la radiothérapie et en adjuvant : Schéma de Stupp.
- Figure 45** : Taux de survie globale des patients traités par radiothérapie seule (courbe rouge) ou par radiothérapie et témozolomide (courbe bleue).
- Figure 46** : IRM d'un patient atteint d'un glioblastome multiforme et traité par bévacizumab et irinotécan. IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste avant traitement (A et C) et après 4 cycles de traitement (B et D). D'après Vredenburgh et al., 2007 (59).
- Figure 47** : Algorithme de la PEC d'un glioblastome selon l'âge.

INTRODUCTION

Les glioblastomes sont des tumeurs cérébrales malignes primitives les plus fréquentes, due à une dégénérescence des cellules astrocytaires, souvent il siège au niveau des hémisphères cérébraux mais peuvent être localisé partout dans le système nerveux centrale.

Les glioblastomes peuvent être séparés en deux sous types principaux : les glioblastomes primaires ou de novo et les glioblastomes secondaires qui sont les gliomes stade II ou III ayant évolué en glioblastome. Cependant leurs caractéristiques histologiques ne sont pas différentes. (1)

L'incidence est en augmentation de 1% par an et de 3 à 5 pour 100000 habitant par an, le pronostic reste très sombre avec une médiane de 12 à 15 mois. (2)

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue des tumeurs cérébrales, notamment l'existence de syndrome de prédisposition génétique, les radiations ionisantes accidentelles ou thérapeutique, l'exposition à certaines pesticides ou produit chimique ainsi l'association à certaines virus comme l'EBV.

Les circonstances de découverte sont variables en fonction du siège et de la taille tumorale. Les signes les plus souvent retrouvés sont : les céphalées isolées ou le plus souvent dans le cadre du syndrome d'hypertension intracrânienne, l'HTIC, les crises convulsives, le déficit neurologique moteurs, sensitif ou sensoriel.

IRM reste l'examen de référence pour l'évaluation pré et post-opératoire et permet d'analyser les conséquences de la tumeur sur le parenchyme cérébral adjacent.

TDM son intérêt reste limité, elle est surtout utilisée dans le contournage du volume après fusion avec l'IRM ou chez les patients qui ont une contre-indication à l'utilisation de l'IRM

La confirmation diagnostique est réalisée soit par biopsie stéréotaxique ou après exérèse chirurgicale.

Le but du traitement est d'obtenir un contrôle local avec le minimum de complication et de séquelles.

La chirurgie a un intérêt diagnostique afin de déterminer le type histologique de la tumeur et procéder une étude génétique, et thérapeutique qui consiste à l'exérèse de la tumeur la plus complète possible.

La radiothérapie est réalisé dans un but curatif afin d'améliorer le contrôle local post opératoire, ou palliatif en cas de tumeur inopérable ou en cas de récurrence

La chimiothérapie permet de potentialiser l'action de la radiothérapie et améliore ainsi le contrôle local de la tumeur

Le pronostic est en fonction : l'âge et l'état général du patient, la qualité de la chirurgie et le statut neurologique.

Malgré toutes les thérapeutiques, le pronostic du glioblastome, reste toujours sombre avec des survies à 5 ans de 9%.

Le but de la surveillance et de rechercher les complications et de détecter les récurrences, l'évaluation repose sur l'examen clinique et l'imagerie par l'IRM.

Enfin, Les glioblastomes sont les tumeurs les plus communes et les plus agressives du système nerveux central et de mauvais pronostic. Du fait de son caractère agressif et infiltrant, le glioblastome est un des cancers pour lequel nous sommes le plus démunis sur le plan thérapeutique. Le schéma de traitement standard actuel comprend une chirurgie de résection la plus large possible, suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante. Mais, l'espérance de vie reste médiocre pour les patients atteints de glioblastome.

GENERALITES

I. Rappel anatomique :

1. Anatomie descriptive :

L'encéphale est un organe très complexe constitué de trois structures : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Il est contenu dans la boîte crânienne dont il est séparé par les méninges qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : la dure mère qui tapisse les parois de l'endocrâne, l'arachnoïde et la pie mère qui recouvre la surface du système nerveux et contient les vaisseaux sanguins.

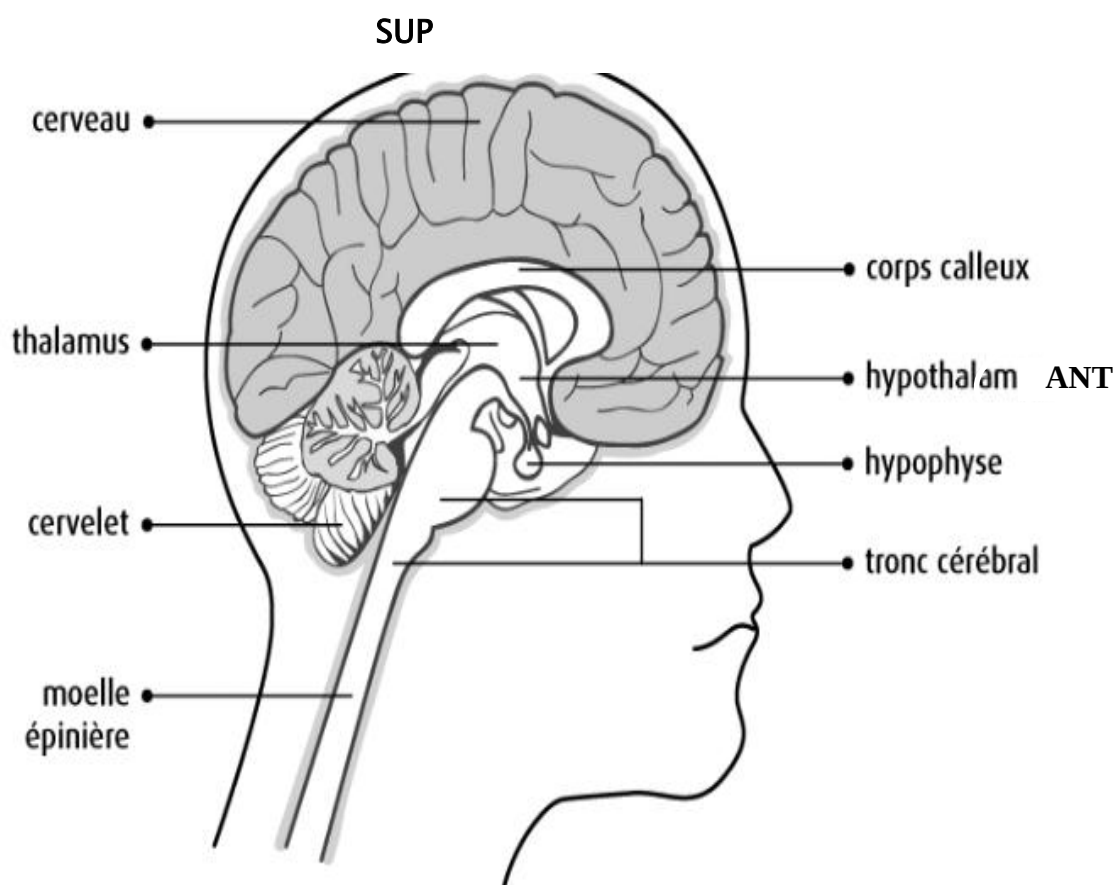


Figure 1 : le système nerveux central

- **Le cerveau :**

Le cerveau est la partie la plus volumineuse de l'encéphale il est divisé en deux moitiés appelé les hémisphères sont reliés par un pont de fibres nerveuse appelé le corps calleux.

Le corps calleux est la plus volumineuse des commissures c'est une lame de substance blanche d'un aspect arciforme dans le sens sagittal, séparé du Gyruis du singulum par le sillon du corps calleux, vers l'arrière le corps calleux s'épaissie pour former le sphenium.

Chaque hémisphère est divisé par des scissures en plusieurs lobes qui sont le lobe frontal le plus antérieur, le lobe pariétal situé en arrière de la scissure de Rolando, le lobe occipital situé dans la partie postérieure des hémisphères cérébraux, le lobe temporal et le lobe du corps calleux.

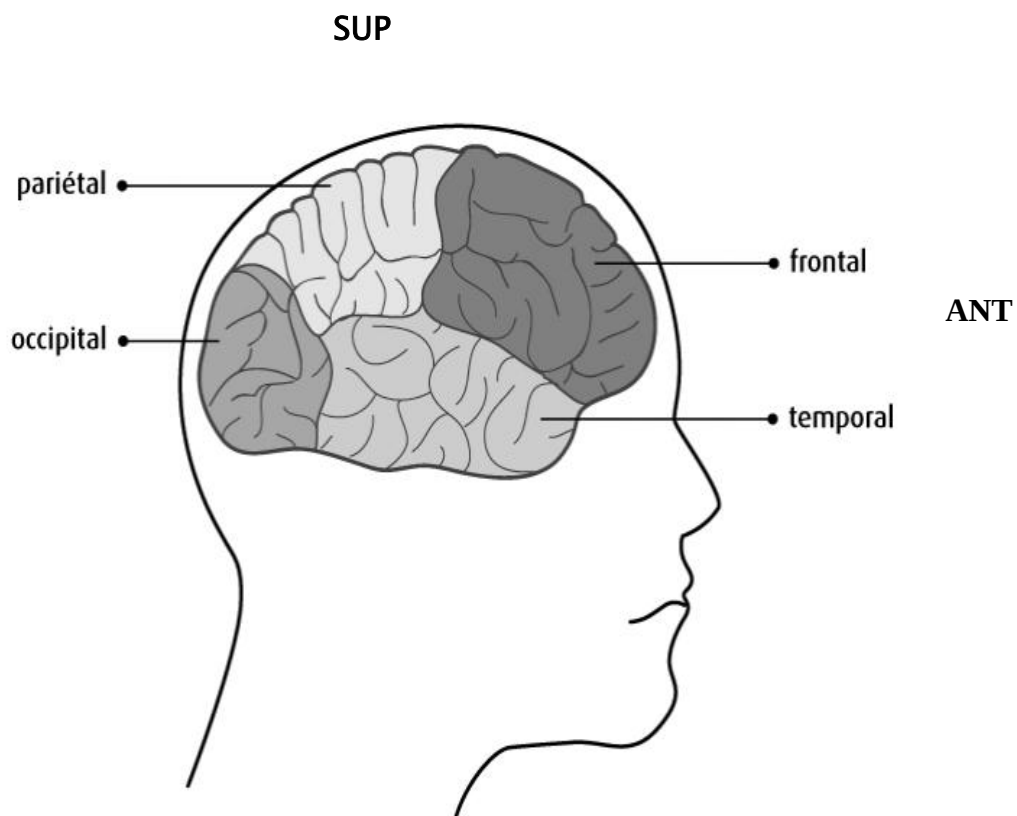


Figure 2 : les lobes du cerveau

Chaque hémisphère cérébral est creusé d'une cavité épendymaire ou ventricule latéral qui communique avec le troisième ventricule par les trous de Monro et se continue avec le quatrième ventricule.

- **Cervelet :**

Le cervelet est la deuxième plus grosse partie de l'encéphale, situé à l'étage sous tentoriel au niveau de la fosse cérébrale postérieure en arrière du tronc cérébral, il comporte une partie médiane qui est le vermis et deux hémisphères cérébelleux. Il est rattaché au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux supérieur, moyen et inférieur, la face supérieure du cervelet prend l'aspect du toit fortement incliné en arrière cette tente répond à la tête du cervelet, la face inférieure est enchâssée à la partie médiane en fond de laquelle apparaît le vermis, la face antérieure est constituée par le quatrième ventricule dont elle constitue le toit elle est occupée par les différentes formations qui unissent le cervelet au tronc cérébral.

- **Tronc cérébral :**

Le tronc cérébral est un faisceau de tissu nerveux situé à la base de l'encéphale, il relie le cerveau à la moelle épinière et transmet des messages entre les différentes parties du corps et l'encéphale.

Il comprend trois parties :

- ✓ **Le bulbe** qui est la partie inférieure du tronc cérébral et se continue avec la moelle épinière traverse le foramen Magnum et se prolonge par le Pons, le bulbe montre des sillons antéro-latéraux droit et gauche ainsi qu'un sillon médian, de part et d'autre du sillon médian y a les pyramides bulbaires c'est à dire qu'il prolonge des cordons antérieurs de la moelle. De part et d'autre du sillon médian on trouve l'olive bulbaire, les faces latérales du bulbe sont séparées de la face postérieure par le sillon collatéral postérieur.

- ✓ Le **mésencéphale** est situé au-dessus de Pons séparé de celui-ci par le sillon ponto-mésencéphalique, sa face antérieure est constituée de deux masses saillantes et divergentes du pédoncule cérébraux, ces derniers sortent du Pons et se portent obliquement en haut en avant et latéralement, chacun d'eux est bordé par un sillon médian au niveau duquel apparaît le nerf oculomoteur (3^{ème} paires des nerfs crâniens)

- ✓ La protubérance annulaire.

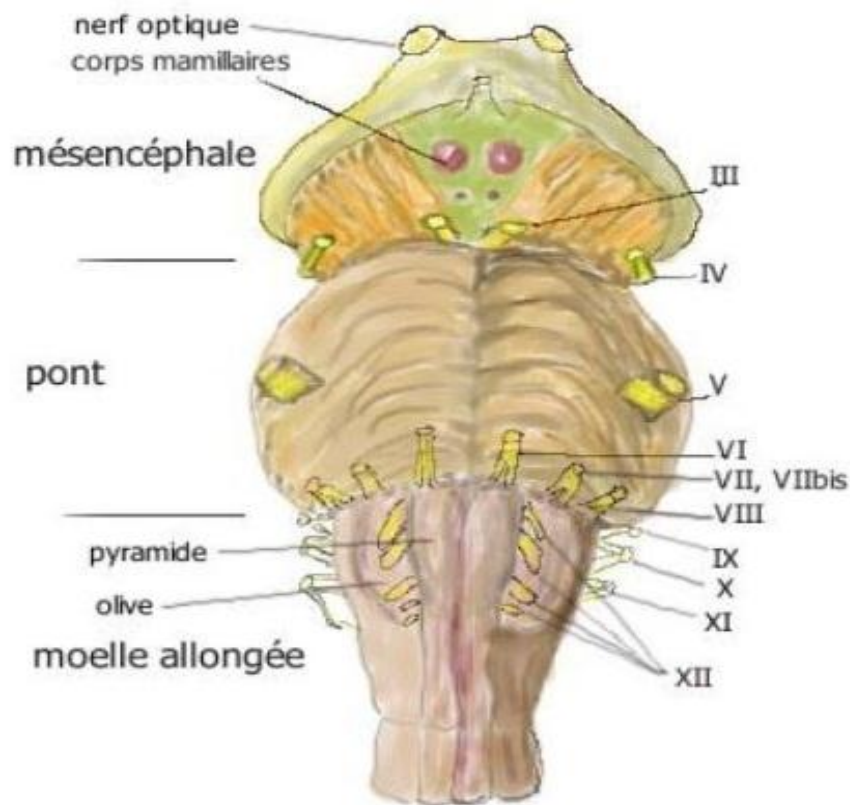


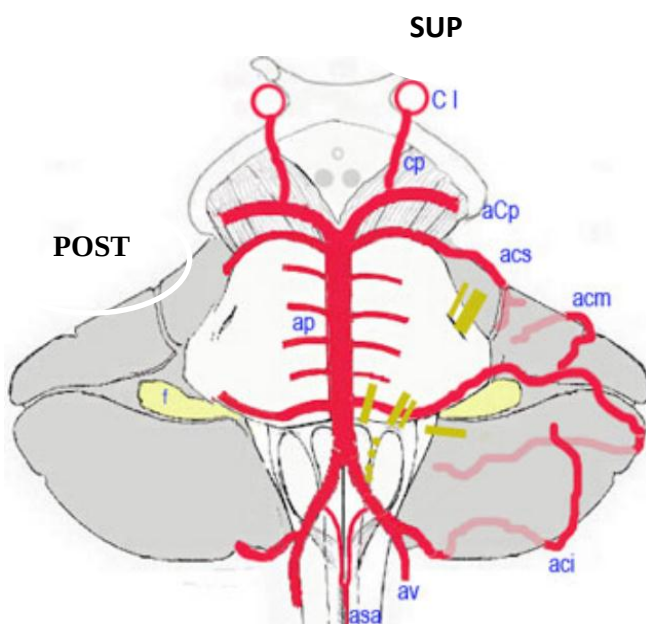
Figure3 : le tronc cérébral

2. Vascularisation de l'encéphale :

a) La vascularisation artérielle :

Le cerveau est véhiculé par du sang provenant des deux carotides internes et les deux artères vertébrales.

La vascularisation artérielle du cerveau est assurée par l'artère cérébrale antérieure (branche de la carotide interne) qui draine les régions orbitaires, frontal et le corps calleux, l'artère cérébrale moyenne (naît de la carotide interne) qui draine les régions frontal temporal et pariétal ; et l'artère cérébrale postérieure (naît du tronc basilaire) qui draine la région temporo-occipitale et cunéenne.



- Aci : Artère cérébelleuse postéro-inférieure
- Acm : artère cérébelleuse moyenne.
- Acp : artère cérébelleuse postérieure.
- Acs : artère cérébelleuse supérieure.
- Ap : artère pontique.
- Asa : artère spinale antérieure
- Av : artère vertébrale.
- Ci : carotide interne.
- Cp : communicante postérieure.

Figure 4 : Aspect ventral du tronc cérébral et du losange Opto-pédonculaire.

La vascularisation du cervelet est assurée principalement par 3 artères :

- **L'artère cérébelleuse inférieure et postérieure (en jaune sur schéma) :** cette artère est issue de l'artère vertébrale et vascularise la partie caudale du cervelet
- **L'artère cérébelleuse inférieure et antérieure (en vert sur schéma) :** cette artère est issue de l'artère basilaire. Elle vascularise la partie de l'hémisphère du cervelet qui est situé en dessous de la fissure horizontale.
- **L'artère cérébelleuse supérieure (en rouge sur schéma) :** cette artère issue de l'artère basilaire, juste avant de celle-ci se divise pour donner les deux artères cérébrales postérieures. Elle traverse la citerne interpediculaire, puis se divise en deux branches qui contournent le mésencéphale dans la citerne ambiens, L'artère cérébelleuse supérieure vascularise la partie supérieure de l'hémisphère du cervelet.

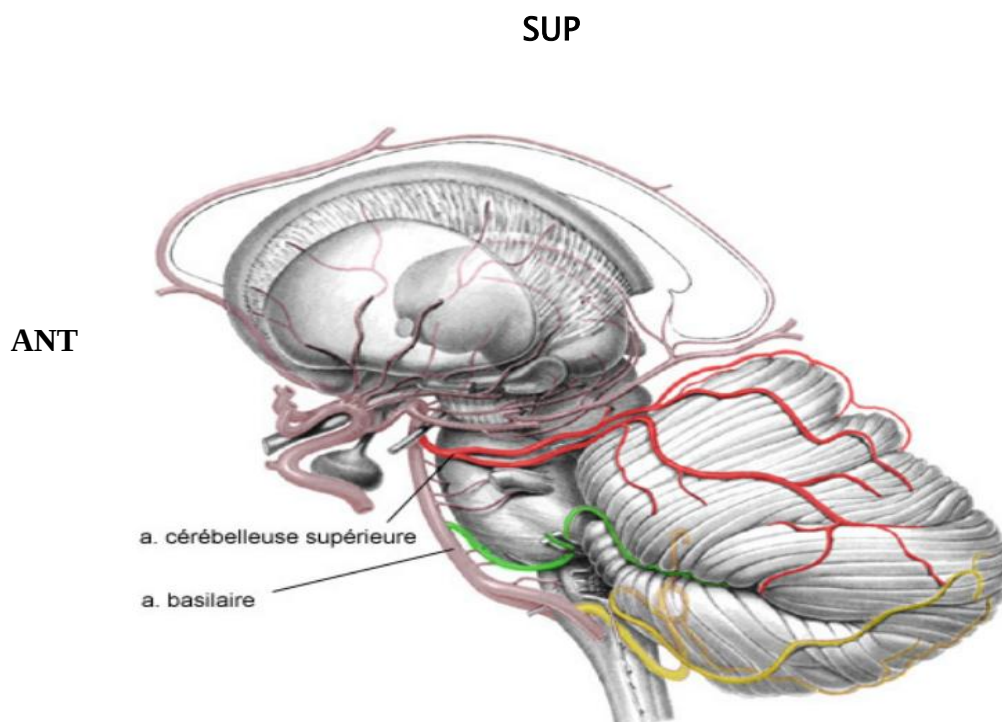


Figure 5 : la vascularisation du cervelet

b) La vascularisation veineuse :

La vascularisation veineuse ne se superpose pas à celle artérielle ; ces veines traversent les espaces sous arachnoïdiens pour rejoindre les sinus veineux qui sont un dédoublement de la dure mère.

Les membranes intracrâniennes telles que les faux ou la tente, s'insèrent sur l'os, de chaque côté d'une gouttière, formant les sinus veineux crâniens. Les veines crâniennes et les sinus sont avalvulées, inélastiques, inextensibles, et non contractiles. Le relâchement des membranes intracrâniennes a donc un impact direct sur les sinus veineux.

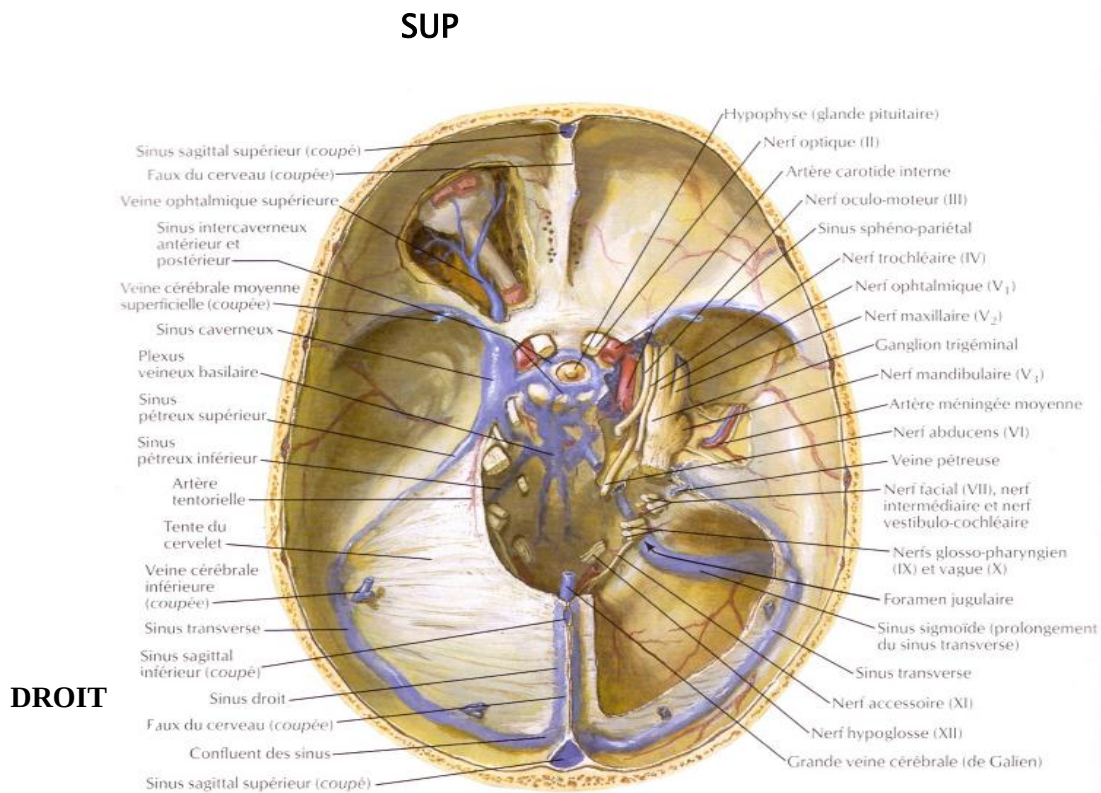


Figure 6 : la vascularisation veineuse

c) Drainage lymphatique :

Il n'existe pas de drainage lymphatique du système nerveux central.

II. GENERALITE SUR LE GLIOBLASTOME

1. Epidémiologie :

1.1. Epidémiologie descriptive :

Le glioblastome est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente. Cette tumeur représente la forme la plus maligne des astrocytomes (astrocytome de grade IV). Elle représente 52% des tumeurs primitives et 20% de toutes les tumeurs intra-crâniennes.

Dans les travaux récents, l'incidence des glioblastomes varie de 2,0 /100 000 en Finlande (3) à 3,3/100 000 en Amérique du nord, Autriche et Israël (4).

1.2. Epidémiologie analytique :

Etiologies– Facteur de risque :

Les GBM surviennent plus fréquemment chez l'homme avec un sexe- ratio homme / femme entre 1.5 et 1.8 / 1 selon les études (5). Il existe aussi une plus forte incidence des GBM dans les populations caucasiennes.

Plusieurs facteurs de risque sont incriminés dans la survenue du glioblastome :

- **L'existence de syndrome de prédisposition génétique :** Il est estimé à 1% des gliomes liés à des maladies génétiques (6) (7) comme la neurofibromatose type 1 ou 2, dont l'incidence est de 1/4000 pour la neurofibromatose type 1 et 1/100000 pour la neurofibromatose type 2 dans le cadre du glioblastome. Une augmentation de l'incidence du glioblastome était aussi remarquée chez les patients atteints de syndromes de Turcot (8). Ainsi un syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Gorlin et le syndrome de Van Hippel Lindau.

La présence d'un glioblastome dans la famille multiplie par facteur de 2 à 3 le risque de survenue de cette tumeur (9). Il est mentionné qu'il y a une

augmentation du risque de survenue de glioblastome chez les patients ayant des antécédents familiaux d'un cancer de l'estomac, du colon, de la prostate ou de la maladie d'Hodgkin (9).

- **Ethnie** : certaines ethnies sont plus exposées aux tumeurs cérébrales dont le risque relatif est de 1,7 pour la race blanche comparativement aux non caucasiens (10). Quant à l'incidence est de 3,99/100000 chez les blancs en Californie contre 1,91/100000 chez les noirs (11).
- **Les radiations ionisantes** accidentelle ou thérapeutique sont également incriminées dans la survenue des tumeurs cérébrales, Neglia a parlé de l'augmentation du risque de survenue de GBM de plus de 50% suite à une radiothérapie cérébrale, en relation très significative avec la dose reçue (12).
- **L'exposition à certains pesticides ou produit chimiques** a été démontré dans plusieurs études épidémiologiques qui ont objectivé un excès de survenue de GBM au milieu rural et cet excès est estimé à 30% suite à l'usage de pesticides (13) (14). Une étude récente suggère une augmentation du risque de survenue de gliome de 50% pour une utilisation du téléphone portable supérieure à 10 ans (15).
- **Métaux** : des études ont confirmé qu'il existe une relation entre l'exposition au plomb et l'augmentation du risque de survenue du glioblastome (16) (17).
- **Toxiques** : Une méta-analyse a objectivé une augmentation du risque de survenue de glioblastome chez les tabagiques actifs (18) ou passifs (10).
- **Infection** : il existe une relation inverse entre la survenue du glioblastome et les infections liées au virus varicelle-zona et les autres Herpes (19).

2. Classification des gliomes :

2.1. La classification de l'organisation mondiale de la santé

La classification OMS est reconnue comme un standard international pour le typage histopathologique et le « grading » histopronostique des gliomes. Il s'agit d'une classification neuropathologique basée sur les caractéristiques du tissu tumoral (20). L'analyse des critères morphologiques permet de distinguer :

- L'aspect astrocytaire ou oligodendrogial des cellules,
- La différenciation et la densité cellulaires,
- La présence d'atypies cytonucléaires,
- L'activité mitotique,
- L'aspect nécrotique,
- La prolifération capillaire

Grâce aux aspects histopathologiques des GBM et selon la classification OMS 2007, des « variants » ou des « pattern » sont alors distingués :

– Les GBM et leurs variants :

- GBM à cellules géantes,
- gliosarcomes

– Les GBM avec aspects histologiques particuliers :

- GBM à petites cellules,
- GBM à cellules lipidisées,
- GBM avec contingent oligodendrogial.

Un « variant » représente un sous-groupe de tumeurs avec d'une part, des particularités histologiques et d'autre part un comportement biologique différent et/ou des altérations génétiques légèrement différentes du groupe dont il est issu. Ces particularités histologiques sont associées à une évolution différente des GBM «

classiques ». Par exemple, un GBM à cellules géantes aura un meilleur pronostic que le GBM classique.

Un « pattern » se limite à des aspects histologiques particuliers sans signification pour le devenir du patient. Cependant ces « patterns » sont à connaître car ils posent des problèmes de diagnostic différentiel.

Actuellement différents marqueurs peuvent être détectés afin de différencier ces catégories de GBM. Des protéines du cytosquelette (GFAP ou Olig2), des protéines du cycle cellulaire et des facteurs de croissance ainsi que IDH1 ou IDH2 font partis de ces marqueurs qui, utilisés en routine, devraient permettre de définir des catégories de patients plus homogènes. (Créatine), l'hypoxie (lactate) la nécrose (lipides), et le tissu neuronal sain (N-acetyl aspartate NAA)

2.2 La classification de Sainte-Anne :

La classification proposée par l'hôpital Sainte-Anne pallie le défaut de reproductibilité en intégrant les données cliniques et de l'imagerie. Elle résulte de la pratique de biopsies stéréotaxiques étagées avec corrélation systématique entre l'histologie et l'imagerie. Elle permet de définir la structure spatiale des gliomes et leur mode de croissance. La distinction entre cellules tumorales et parenchyme résiduel infiltré a permis de redéfinir le groupe des oligodendrogliomes.

Cette classification distingue, parmi les gliomes infiltrants, les oligodendrogliomes (qui sont les astrocytomes de grade 2 et 3 selon l'OMS), les oligo-astrocytomes (chacun de grade A ou B selon la présence ou non d'une hyperplasie endothéliale) et les glioblastomes.

3. Caractéristiques histologiques du glioblastome :

Les glioblastomes sont classés par l'OMS 2007 dans le groupe des tumeurs astrocytaires dont ils représentent la forme la plus maligne (21).

L'étude systématique de biopsies étagées corrélées à l'imagerie cérébrale a permis de définir la structure spatiale des glioblastomes (22). En effet deux composantes tumorales distinctes sont observées dans les glioblastomes.

- **La composante solide :**

Cette composante n'est formée que de cellules tumorales en contact les unes avec les autres. Leurs fréquentes mitoses engendrent une densité cellulaire très élevée. Un critère caractéristique des glioblastomes est le polymorphisme cellulaire et nucléaire. La masse de cellules tumorales déclenche le phénomène de néoangiogenèse, la création de nouveaux vaisseaux, pour pourvoir à ses besoins en nutriments et continuer de proliférer. Cette composante solide est souvent associée à un foyer nécrotique, composé de cellules mortes, qui compte pour environ 80 % du volume tumoral(23). Au bord de ce cœur nécrosé se trouve une structure caractéristique des glioblastomes : la nécrose palissadique, (figure 7).

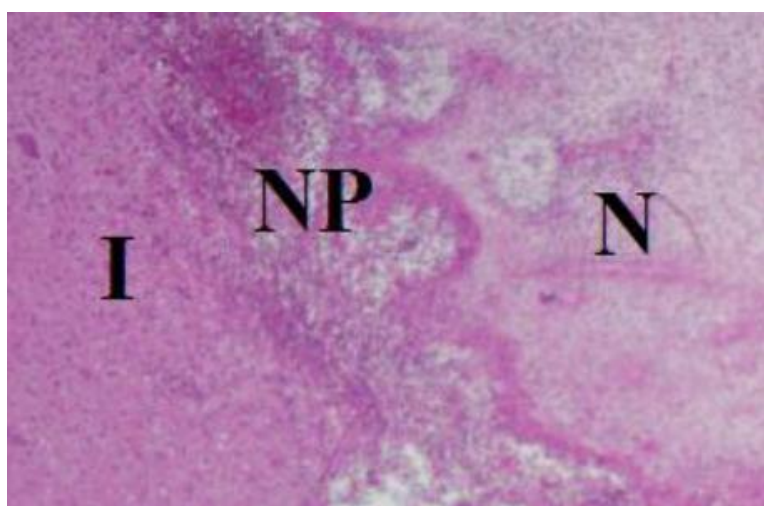


Figure 7 : Histologie : I=tissu infiltré ; NP=nécrose palissadique ; N=nécrose, coloration H&E, échantillon de glioblastome murin.

- **La composante infiltrante :**

La malignité du glioblastome est due à sa capacité à infiltrer les tissus qui l'environnent. L'infiltration est caractérisée par des cellules isolées qui se détachent du corps solide et se déplacent dans le tissu cérébral intact. Ces cellules sont difficiles à localiser. En conséquence, elles causent souvent des récives rapides de la tumeur.

Ces cellules peuvent apparaitre sous forme de noyau nus souvent ovoïdes ou très atypiques dans un parenchyme cérébral présentant par ailleurs peu d'altération et absence de néoangiogenèse, et qui doit être confronté aux données morphologiques à l'imagerie. Par ailleurs, d'autres aspect morphologiques peuvent être observés à distance de la composante solide : infiltration sous-piale simulant une couche surnuméraire, satellitose périneurale ou encore infiltration des espaces de Virchow-Robin.

4. Oncogène et base biologique :

4.1 Les cellules souches cancéreuses :

Actuellement, l'hypothèse « des cellules souches de glioblastome (CSGs) » semble être la plus probable pour expliquer cette hétérogénéité cellulaire. Selon cette théorie, les cellules souches neurales (CSNs), les cellules progénitrices gliales ainsi que les cellules matures, suite à l'accumulation d'altérations génétiques, pourraient être à l'origine des cellules CSGs (figure8). Ces dernières possèdent des caractéristiques similaires aux cellules CSNs, à savoir la capacité de s'auto-renouveler, de proliférer et de se différencier en formant dès lors une masse tumorale hétérogène (24, 25, 26).

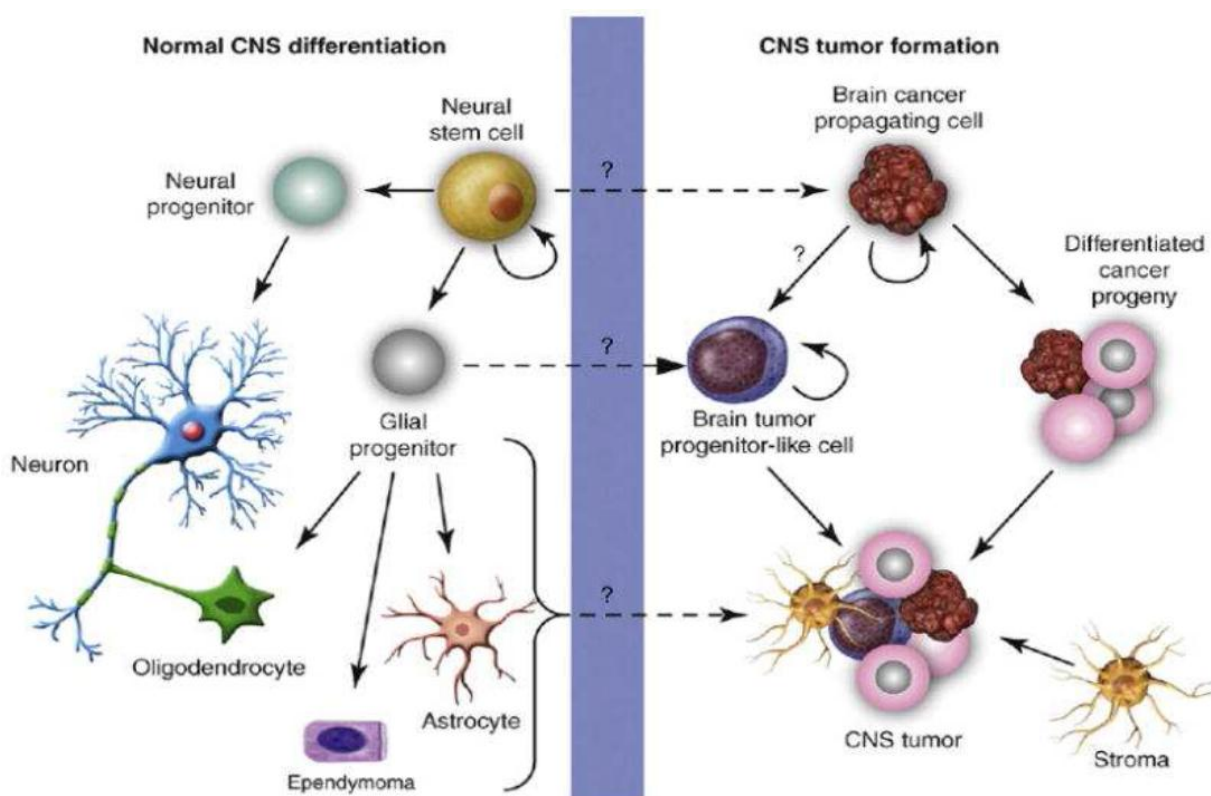


Figure8 : Tumorigenèse des glioblastome (25).

4.2. Les voies de signalisations :

La gliomagenèse et la transformation maligne des gliomes résultent d'une accumulation séquentielle d'altérations génétiques, c'est un processus multiétape.

Ces changements génétiques peuvent être des amplifications et/ou surexpressions d'oncogènes, des pertes d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (via des mutations, des pertes d'hétérozygotie ou des mécanismes épigénétiques). Ces changements génétiques se traduisent progressivement par une prolifération incontrôlée, une perte de contrôle de la régulation du cycle cellulaire, une diminution de l'apoptose en réponse aux dommages à l'ADN, une augmentation de l'instabilité génétique et une dérégulation des voies de signalisation aux facteurs de croissance (27).

L'altération génétique la plus fréquente retrouvée dans le GBM est la perte d'hétérozygotie sur le chromosome 10q ou LOH 10q (Loss Of Heterozygosity). L'amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) ainsi que la mutation du gène PTEN (Phosphatase-TENsine homolog) sont des modifications génétiques typiques des GBM I (28). Alors que la mutation du gène p53 est spécifique des GBM II.

Dans le cas du Glioblastome, les proto- et anti-oncogènes interviennent principalement dans 3 voies de signalisation impliquées dans le développement du Glioblastome :

-**la voie des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTKs):** cette voie est importante pour le développement des GBM I. EGFR est activé par la liaison de facteurs de croissance. Cette activation provoque la phosphorylation de PIP2 (phosphatidylinositol 4,5- biphosphate) en PIP3 (phosphatidylinositol-3, 4,5- triphosphate) par l'intermédiaire de la kinase PI3K. Ceci permet l'activation de molécules effectrices comme Akt (protéine kinase B) et mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) ce qui déclenche la prolifération cellulaire et augmente la survie des cellules en bloquant l'apoptose. La protéine PTEN peut inhiber PIP3. Mais le gène

codant pour cette protéine est situé sur le chromosome 10 qui est délété dans plus de 60% des GBM. Le gène PTEN peut être muté dans 15 à 40% des GBM I (28). De plus, EGFR est amplifié dans 40 % des GBM I et surexprimé dans plus de 60% des cas, ce qui accroît encore le blocage de l'apoptose (29, 30).

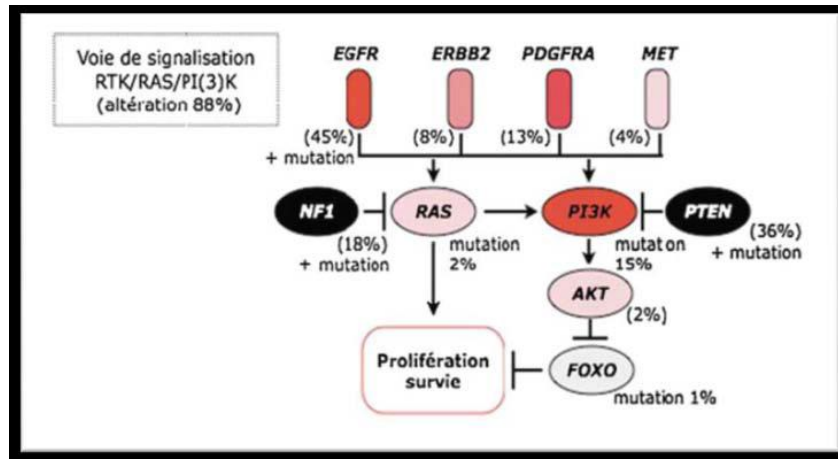


Figure 9 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation EGFR/RAS/NF1/PTEN/PI3K

–la voie de la protéine du rétinoblastome (pRB) : elle joue un rôle important pour les deux sous types de GBM. La protéine Rb1 contrôle la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S par l'intermédiaire de la protéine p16INK4a (31). Des délétions homozygotes ainsi qu'une méthylation de la zone promoteur du gène Rb1 sont retrouvées fréquemment dans les GBM I et II (32).

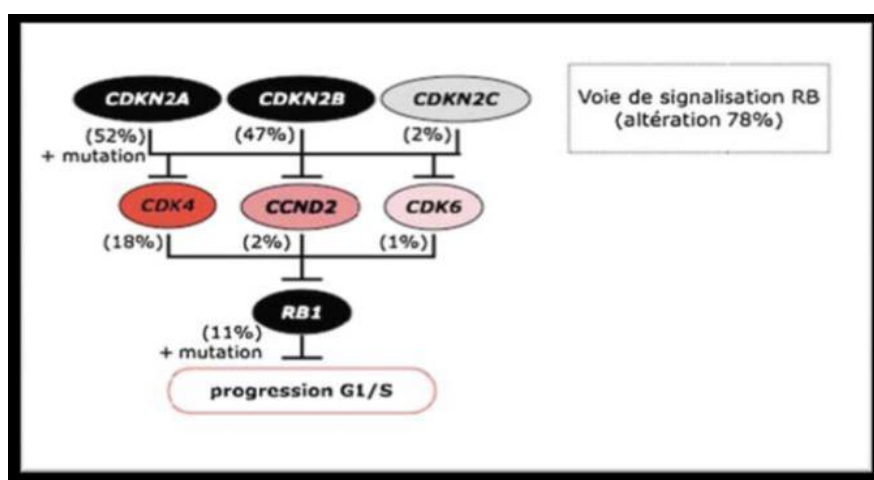


Figure 10: Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation p16INK4a/CDK4/RB1

-La voie du gène suppresseur de tumeur p53 : cette voie est fortement impliquée dans le développement des GBM II. La protéine p53 régule plusieurs processus cellulaires : le cycle cellulaire, l'apoptose, la réponse des cellules aux lésions de l'ADN, la différenciation cellulaire et la néo vascularisation.

Dans la cellule normale, cette protéine n'est pas exprimée et est régulée par la protéine MDM2 (Mouse Double Minute 2). En cas de stress cellulaire, des modifications engendrent la dissociation de MDM2 et de p53 qui va pouvoir réguler la transcription. Des mutations du gène p53 ou la perte d'expression de p14ARF peuvent entraîner une perte de fonctionnalité de la protéine p53. Dans les GBM II, le gène codant pour la protéine p53 est muté dans 65% des cas. De plus, une perte d'expression de p14ARF est reportée dans 76 % des GBM (33).

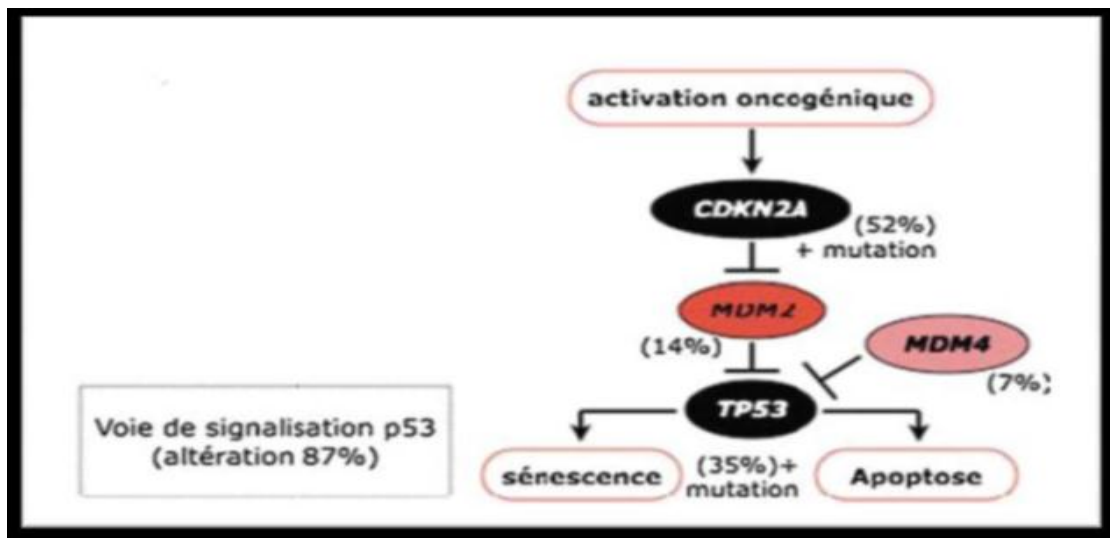


Figure 11 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation TP53/MDM2/MDM4/p14

4.3 Angiogenèse :

De par leur prolifération importante, les cellules de glioblastome s'exposent à un stress hypoxique. Afin de survivre dans cet environnement appauvri en nutriments et en oxygène, les cellules pseudopalissadiques vont sécréter le facteur VEGF (vascular endothelial growth factor), qui est sous le contrôle d'HIF-1 α (facteur de transcription ou hypoxia inducible factor-1).

Le facteur VEGF, en se liant à des récepteurs spécifiques au niveau de la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, va inciter ces derniers à proliférer en direction du foyer tumoral. Cette « néoangiogenèse adjacente », aussi appelée prolifération micro-vasculaire gloméruloïde, faisant référence à la forme anarchique de ces vaisseaux sanguins, est caractéristique des glioblastomes. Les mutations de PTEN, d>IDH1 et d'EGFR peuvent également favoriser le phénomène de néo-angiogenèse en stabilisant HIF-1 α .

4.4 Invasion tumorale :

L'invasion des cellules de glioblastome résulte de la coordination de plusieurs mécanismes cellulaires distincts. Dans un premier temps, l'activité des protéines d'adhésion cellulaire (CAMs) dont les cadhérines sera réprimée permettant le détachement de certaines cellules tumorales gliales de la masse tumorale. Dans un second temps, les cellules de glioblastome vont s'attacher à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire des intégrines capables d'activer la kinase FAK (focal adhesion kinase) ainsi que d'autres médiateurs de l'adhésion et de la migration cellulaire.

III. DIAGNOSTIC :

1. Diagnostic clinique :

Les symptômes peuvent être différents en fonction de la localisation et de la taille de la tumeur. Les signes les plus souvent retrouvés sont :

- les céphalées isolées ou le plus souvent dans le cadre d'une hypertension intracrânienne (HTIC).
- HTIC : elle reflète le plus souvent le siège et le volume de la tumeur.
- Les crises convulsives qui peuvent être partielles ou généralisées et qui ont une valeur localisatrice.
- Les déficits neurologiques moteurs, sensitifs, ou sensoriels, les principaux déficits qui peuvent se voir sont :
 - Syndrome frontal : regroupant les troubles du comportement et de l'humeur et des troubles cognitifs orientant vers une atteinte de la région préfrontal.
 - Les monoparésies, hémiparésies ou hémiplégie en rapport avec une atteinte Rolandique.
 - L'hypoesthésie et l'astéréognosie dans les atteintes pariétales.
 - L'hémianopsie latérale homonyme dans les atteintes occipitales.
 - Le syndrome cérébelleux dans les tumeurs localisées au niveau du cervelet.

Le plus souvent, le diagnostic de tumeur cérébrale est établi plusieurs mois après l'apparition des premiers symptômes, surtout chez les patients avec des céphalées intermittents ou avec des troubles neurologiques ou moteurs non spécifiques.

2. Caractéristiques du glioblastome en imagerie :

Les images peuvent être réalisées avec ou sans injection de produit de contraste. Pour le diagnostic et le suivi, elle permettra d'éliminer le plus souvent d'autres processus lésionnels : abcès, métastases, maladie inflammatoire, accident vasculaire... Secondairement, elle devra participer au bilan d'opérabilité en précisant les limites de la tumeur et ses rapports avec les zones fonctionnelles. L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) encéphalique est préférable à la tomodensitométrie (ou scanner) ; le scanner avec injection étant uniquement un examen de débrouillage, son intérêt reste limité, surtout utilisée dans le contourage du volume cible après fusion avec l'IRM ou chez les patients ayant une contre indication à l'utilisation de l'IRM.

2.1. Tomodensitométrie :

Un examen fréquemment utilisé du fait de son moindre coût et de sa plus grande disponibilité, Elle a comme avantage de caractériser les calcifications de petite taille non visible en IRM et de mieux analyser les structures osseuses.

L'aspect du GBM en TDM sans injection de produit de contraste est sous forme d'image hypo dense, parfois iso dense ou hyperdense, souvent mixte, à contours irréguliers, la tumeur est entourée d'une hypodensité correspondant à l'œdème péri lésionnel. Des calcifications peuvent être mises en évidence, traduisant l'ancienneté et la transformation maligne d'un gliome bénin (34). Un effet de masse, responsable d'engagements cérébraux et d'hydrocéphalie. Après l'injection, la prise de contraste est hétérogène, proportionnelle au degré de néo vascularisation.

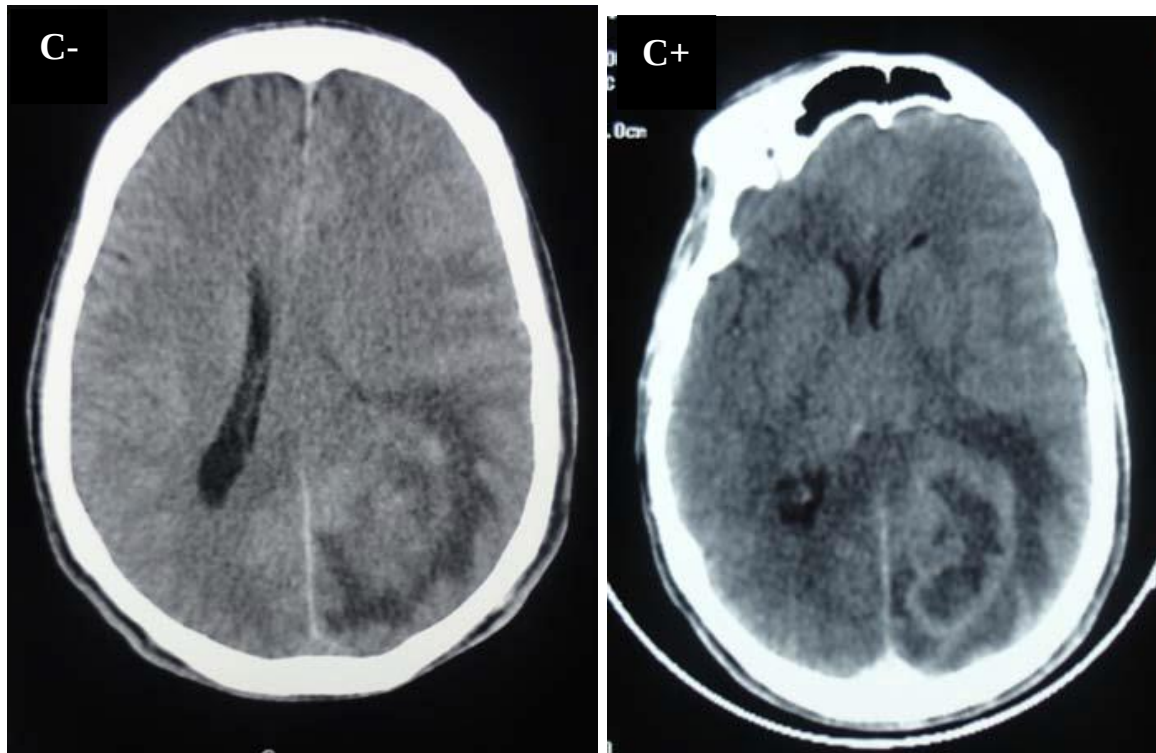


Figure12 : Coupe transversale d'une TDM cérébrale montrant un processus tumoral hétérogène, mal limité, réhaussé par le produit de contraste, avec oedème périlésionnel important.

2.2. L'imagerie par résonance magnétique :

C'est l'examen clé pour le diagnostic des tumeurs cérébrales. Indiquée en première intention, l'IRM pourrait permettre d'éliminer les autres diagnostics différentiels (35 ; 36 ; 37).

Elle est réalisée en séquences conventionnelles (T1, T2 et Flair), en séquence de diffusion, séquence de perfusion et en séquence de spectroscopie par résonance magnétique (SRM). Les résultats permettent d'évoquer le diagnostic, de guider l'attitude thérapeutique et d'établir le pronostic

1. L'IRM en séquence conventionnelle:

Cette séquence permet une meilleure différenciation de la tumeur et de l'oedème, et une meilleure caractérisation des portions kystiques ou nécrotiques des tumeurs (38).

Le GBM apparaît généralement comme une masse de signal hétérogène, liée à la présence de foyers nécrotiques et/ou de formations kystiques aux contours irréguliers, en hyposignal T1, hypersignal T2 et Flair. Après injection de gadolinium, un rehaussement hétérogène nodulaire et/ou annulaire est retrouvé dans 98% des cas (39). En périphérie de la lésion il existe une plage en hyposignal T1, hypersignal T2, correspondant à l'oedème vasogénique réactionnel associé à un infiltrat tumoral le long des fibres de la substance blanche (35).

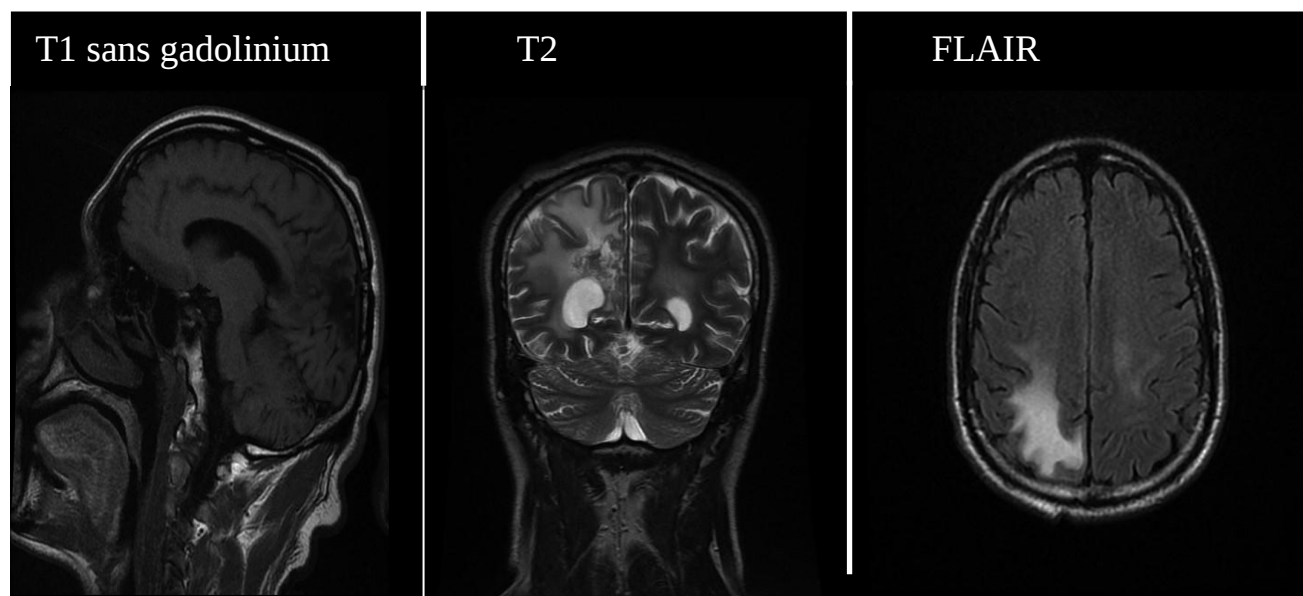


Figure 13: aspect du glioblastome en IRM

2. IRM en séquence de spectroscopie (SRM) :

La SRM est une technique d'exploration du métabolisme cérébral qui peut être réalisée au cours d'un examen d'IRM conventionnel.

La SRM peut être utilisée en monovoxel ou en multivoxel. Le monovoxel permet de comparer une zone saine à une zone pathologique, Le multivoxel permet de réaliser des cartes paramétriques du métabolisme cérébral ou d'une région cérébrale. Le multivoxel est très attrayant, notamment pour le guidage de la biopsie d'après l'activité métabolique d'une région hétérogène, mais il souffre d'un manque de sensibilité spatiale et peut fournir des informations erronées quant à la localisation des métabolites détectées.

Les principaux métabolites observables en SRM sont (40) :

- **N-acétylaspartate (NAA) total** : est utilisé comme marqueur de la densité et de la viabilité neuronale. Son pic principal est détecté à 2,02 ppm. Sa diminution indique une souffrance neuronale.
- **Choline (Cho) totale** : Son pic principal est détecté à 3,22 ppm. La choline est utilisée comme marqueur de la densité et de l'intégrité membranaire, c'est le marqueur le plus classique de la prolifération tumorale.
- **Créatine (Cr) totale** : Son pic principal est détecté à 3,03 ppm. est un marqueur du "métabolisme énergétique" mais elle est surtout utilisée comme référence pour rationaliser l'expression des autres métabolites. Une diminution de son niveau d'expression est souvent observée dans les gliomes de haut grade en raison de leur fort besoin énergétique.
- **Lactate/Lipides (Lac+Lip) total** : Le lactate est un marqueur du métabolisme anaérobie et les lipides un marqueur de la destruction tissulaire, n'apparaissent sur le spectre qu'en cas de situation anormale. Une augmentation du lactate est observée dans les régions ischémiques ou de

cytopathie mitochondriale, et le pic de lipides dans les tumeurs prolifératives et les abcès cérébraux ou dans les altérations des gaines de myéline.

- **Myo-Inositol (MIn)** : Son pic principal est détecté à 3,56 ppm. C'est un marqueur de l'activité des cellules gliales. C'est un sucre simple présent dans la glie uniquement. L'augmentation de myo-inositol est observée dans des cas d'activation gliale, tumeurs gliales ou lors d'une gliose réactionnelle.

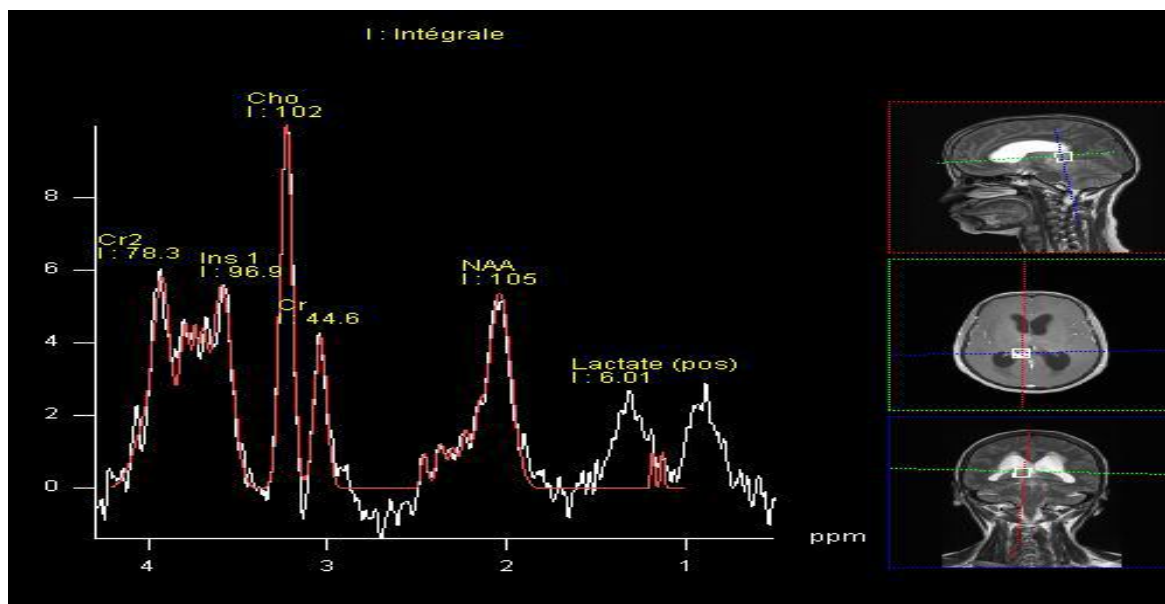


FIGURE 14 : Métabolites retrouvés en spectroscopie protonique d'un glioblastome (41).

3. Imagerie de Diffusion par Résonance Magnétique :

L'imagerie de diffusion permet de mesurer la mobilité microscopique de l'eau et de renseigner de manière indirecte sur la cellularité d'un tissu. Elle permet de différencier des masses tumorales vs kystiques, les abcès, les hémorragies et les zones de démyélinisation (42 ; 43). Elle permet également de prédire le grade histologique des tumeurs astrocytaires (44).

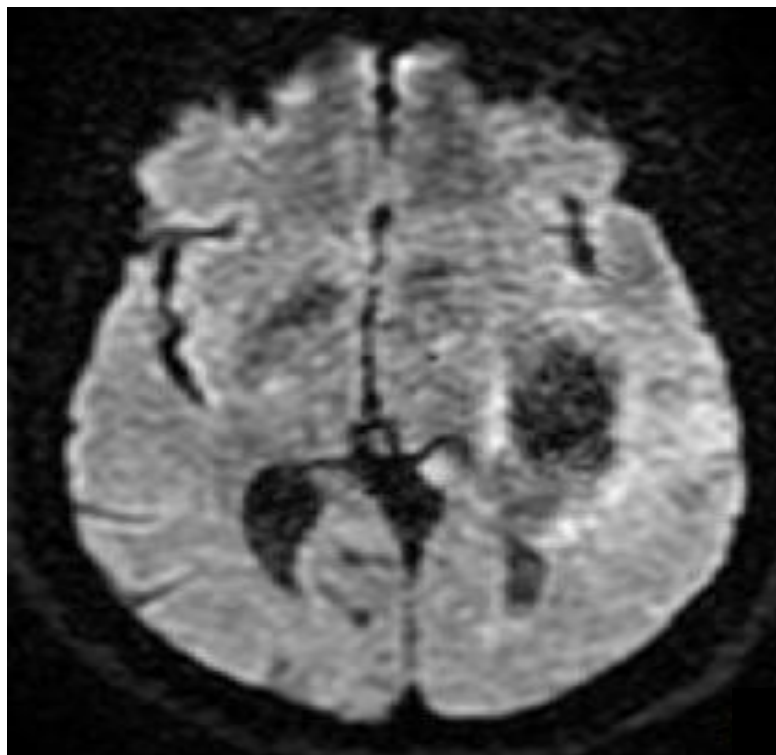


Figure15: IRM en séquence de diffusion, montrant tumeur tissulaire intraaxiale hémisphérique temporo-pariétale gauche hypointense
(Service de radiologie CHU Hassan II)

4. IRM en séquence de perfusion :

Souvent, l'IRM de perfusion est réalisée en complément de l'IRM classique. Elle permet d'obtenir des courbes de l'évolution temporelle de la concentration du produit de contraste et d'évaluer ainsi le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) dans chaque voxel. Dans les gliomes, il existe, d'une part, une bonne corrélation entre rCBV et la vascularisation des tumeurs, d'autre part leur grade histologique (45). Cette technique paraît efficace pour quantifier la réduction du volume sanguin régional dans les tumeurs et le parenchyme sain après radiothérapie (46).

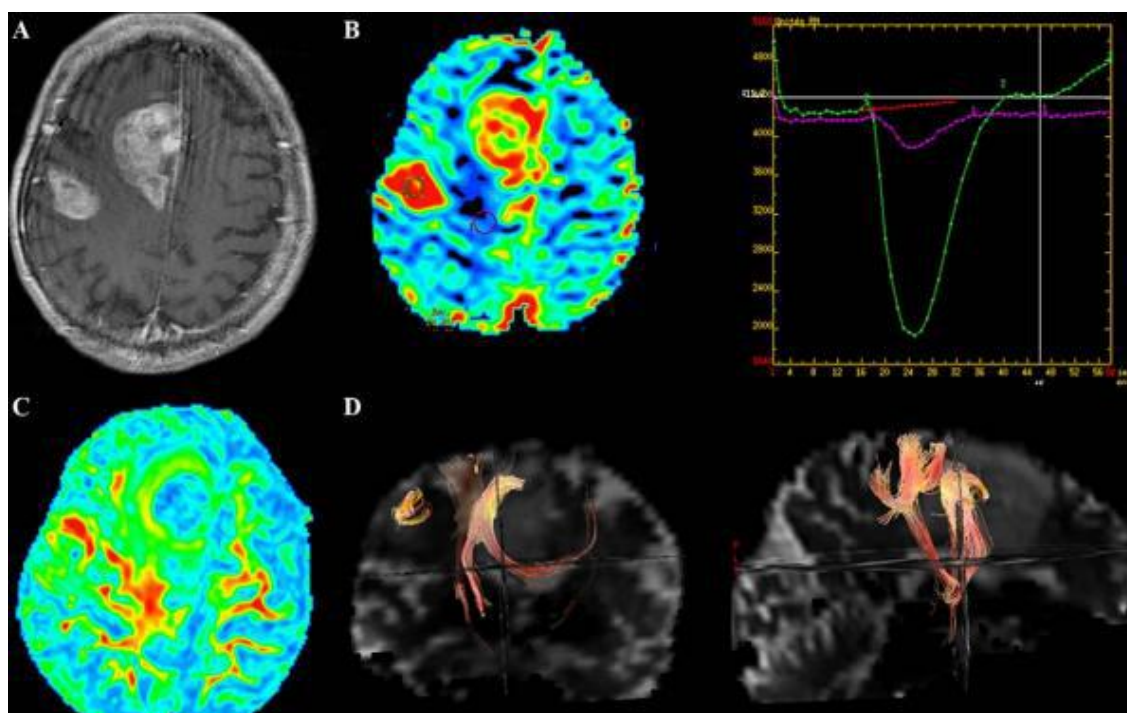


Figure 16 : Glioblastome hémisphérique droit, se rehaussant de façon bifocale en T1 post-gadolinium (A) ; présentant une hyperperfusion importante avec un rCBV MAX 0 7.2 (B). L'analyse de la cartographie d'anisotropie confirme la présence d'une seule et même lésion en montrant une plage d'isovaleur (vert) entre les deux zones de rehaussement (C). La tractographie montre un refoulement du faisceau corticospinal homolatéral et un envahissement du corps calleux (D) (41).

2.3. Tomographie par émission de positons (TEP) :

Les techniques d'imagerie radioisotopiques procurent une image de la distribution d'un traceur radioactif dans le corps humain.

Deux traceurs sont principalement utilisés : un analogue du glucose marqué au fluor 18, 18-FDG 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose ou 18-FDG et un acide aminé, la méthionine marquée au carbone 11, L-methyl-11C-méthionine ou 11C-MET.

Cet examen reste limité du fait de l'importance du métabolisme glucidique au sein du parenchyme cérébral normal, ce qui rend la différenciation entre tissu sain et tissu tumoral problématique (47).

La sensibilité diagnostique de la TEP 11C-MET varie entre 76 et 95% selon les études. La captation augmente avec le grade et est inversement corrélée au pronostic (48).

2.4. Artériographie :

Elle sert dans la phase préopératoire pour étudier la néo-vascularisation intracrânienne. Elle peut montrer un refoulement des vaisseaux normaux par la tumeur, la présence de néo-vaisseaux tumoraux et un shunt artério-veineux (49).

3. Biopsie stéréotaxique :

La biopsie stéréotaxique, lorsqu'elle est réalisable, permet de prélever précisément, par trépanation après repérage radiologique et avec l'aide d'un cadre dédié dit « cadre de stéréotaxie », un échantillon de la lésion intracérébrale afin de la faire analyser au laboratoire d'anatomopathologie.



Figure17 : cadre stéréotaxie

Afin d'éviter toute erreur de classification (souvent une sous-estimation du grade), le neurochirurgien doit prendre soin de prélever un ou plusieurs échantillons représentatifs de la lésion, particulièrement au niveau de la prise de contraste. Le prélèvement doit donc permettre le diagnostic histopathologique (type et grade) et si possible la réalisation d'études de cytogénétique et de biologie moléculaire.

Le prélèvement peut être réalisé lors de la première étape de la prise en charge de la lésion, c'est à dire l'exérèse chirurgicale.

IV. Traitement :

1. Traitement de première ligne :

1.1. Traitement chirurgical

Lorsque cela est possible, la prise en charge initiale des GBM est chirurgicale dans un premier temps. Elle consiste soit en une exérèse la plus complète possible, soit en une exérèse partielle car souvent la tumeur est infiltrante et difficile à extraire en totalité, soit en une biopsie stéréotaxique. L'analyse histologique permet alors de confirmer le diagnostic.

L'exérèse chirurgicale peut être optimisée par plusieurs types d'aides techniques. Parmi elles, la neuronavigation, le microscope opératoire, l'IRM fonctionnelle pré-opératoire et la résection fluoroguidée.

1.1.1. Chirurgie guidée par fluorescence :

Une étude a montré que la résection fluoroguidée, améliore la qualité de l'exérèse et la survie sans récives (50).

Le principe repose sur l'apport exogène en excès d'un métabolite endogènes le 5-ALA. Ce dernier dans la cellule tumorale subit une transformation enzymatique en protoporphyrine IX (PPIX) fluorescente qui s'accumule de façon assez spécifique dans les cellules tumorales gliales.

La PPIX est le précurseur immédiat de la molécule d'hème de l'hémoglobine. Après excitation en lumière bleue correspondant au spectre d'absorption de la PPIX (=410nm), celle-ci va émettre une lumière rouge (=635nm) en revenant à son niveau d'énergie initiale.

Cette technique à l'avantage de la simplicité. Trois heures avant le début de l'induction, le patient absorbe oralement la molécule contenant du 5-ALA.

L'utilisation d'un microscope opératoire possédant un système de filtres optiques spécifique pour obtenir des longueurs d'ondes adéquates d'excitation et de réémission de l'énergie lumineuse permet d'identifier avec précision les tumeurs cérébrales malignes et l'infiltration tumorale périphérique inaccessible à l'œil nu. Cette dernière apparaît sous forme d'une fluorescence rosée d'intensité variable. L'exérèse chirurgicale est théoriquement complète lorsque toute fluorescence disparaît.

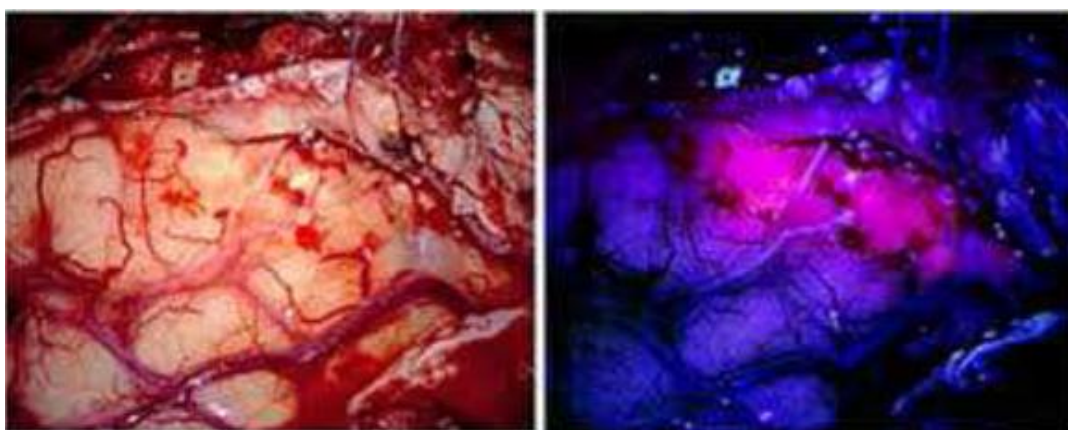


Figure 18 : Vue opératoire sous microscope en lumière blanche en cours d'exérèse, et vue opératoire sous microscope en fluorescence.

1.1.2. Chirurgie guidée par microscopie confocale :

Cette technique de développement très récent permet d'obtenir une image de l'architecture des tissus et de l'ultrastructure cellulaire. Après injection d'une molécule fluorescente, une sonde miniaturisée ou un endoscope contenant des milliers de fibres optiques et véhiculant un faisceau laser émettant une longueur d'onde d'excitation adaptée au fluorophore est appliquée sur le tissu à étudier. Le chirurgien visualise en temps réel sur un écran vidéo de véritables coupes histologiques in vivo.

Dans les tumeurs cérébrales, des publications récentes ont mis en évidence une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic du type histologique ainsi que l'infiltration tumorale dans les glioblastomes.

1.2. Place des implants de carmustine (GLIADEL®) :

Il s'agit de pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'une nitroso-urée (carmustine).

Les implants imprégnés de carmustine possèdent une AMM en première ligne. Ceux-ci sont posés par le neurochirurgien dans la cavité d'exérèse tumorale, après diagnostic histopathologique préalable ou extemporané d'un glioblastome. Ces implants ne peuvent être posés qu'en cas d'exérèse totale ou subtotale. Une étude randomisée a montré un bénéfice apporté par ces implants vs placebo dans le traitement des gliomes malins de haut grade (51).

2. Radiothérapie :

La radiothérapie fait partie du traitement de référence pour les patients atteints d'un glioblastome. Elle est réalisée après la chirurgie ou la biopsie. La radiothérapie doit être débutée dans un délai de 4 à 6 semaines après le geste chirurgical sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue. Elle peut être débutée plus rapidement en cas de simple biopsie.

La radiothérapie doit être précédée par un bilan radiologique (TDM ou IRM post-opératoire), un bilan biologique récent, compte rendu opératoire et anatomopathologique (52).

La radiothérapie représente le traitement post-opératoire standard des GBM qui améliore la survie médiane de plus de 4 mois, soit 10-12 mois de survie globale (53).

a. Le volume tumoral cible :

Le volume tumorale cible à irradier est délimité d'après les examens radiologiques. La partie tumorale prenant le contraste est définie comme le volume cible tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume, GTV), mais celui-ci sous-estime toujours la réelle extension tumorale. Un second volume cible dit anatomoclinique (Clinical Target Volume, CTV) est donc défini pour tenir compte de la présence de

cellules cancéreuses au-delà du rehaussement de signal détecté par IRM. Le CTV peut être fixé de manière géométrique, correspondant à une inclusion automatique d'une marge de 2–3 cm autour de la zone de prise de contraste. Cette option est simple mais peut sous-estimer le volume de dissémination de cellules tumorales dans le tissu adjacent, ou alors au cas contraire, inclure dans le volume à irradier des organes à risque qu'il ne faut surtout pas toucher. La seconde option est anatomique, et inclut dans le CTV les zones d'œdème qui facilitent l'infiltration tumorale dans les structures limitrophes. Finalement, un volume cible prévisionnel (Planning Target Volume, PTV) tenant compte de l'incertitude de repositionnement entre chaque séance de radiothérapie et le mouvement interne de l'organe est calculé (Figure 19).

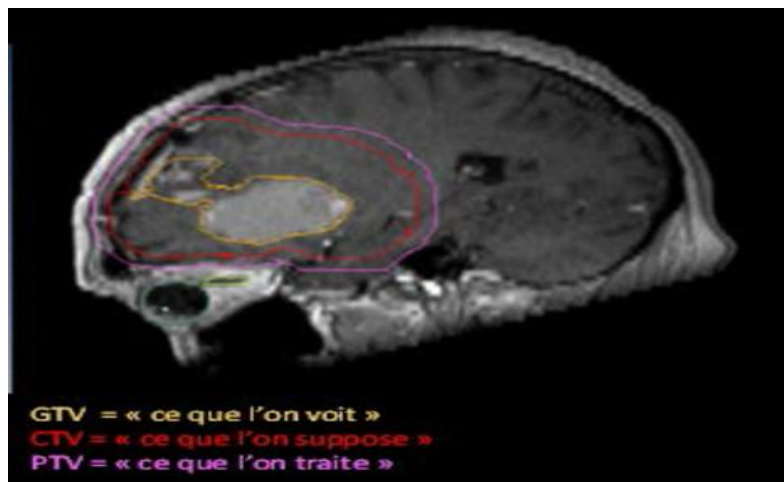


Figure 19 : Délimitation des volumes cibles en radiothérapie

b. Dosimétrie :

Si le volume cible est relativement faible et les organes à risque peu exposés, le patient pourra recevoir d'emblée 54/60 Gy répartis sur 6 cycles de 5 jours à raison d'une fraction de 1,8/2 Gy par jour. Dans le cas d'une récurrence, ou pour les patients de plus de 70 ans ou fragilisés, le programme d'irradiation est à adapter au cas par cas. Roa et al. ont démontré la non infériorité d'un régime hypofractionné (40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines) par rapport à un régime standard pour des patients âgés de plus de 60 ans avec un indice de Karnofsky > 50 (54).

3.Chimiothérapie :

Le traitement de première ligne a longtemps reposé sur les nitrososurées, dont le bénéfice, rapporté dans le cadre d'essai de phase III, se limite le plus souvent à une majoration du taux de survie à 18 mois, avec un faible impact sur la médiane de survie.

La témozolomide est un agent alkylant de deuxième génération, d'administration orale, ayant un spectre d'activité large incluant les gliomes. Il est associé à une pharmacocinétique linéaire, à une biodisponibilité orale de 100%, à une bonne diffusion à travers la barrière hématoencéphalique et dans le liquide céphalorachidien et à une distribution intratumorale préférentielle.

En première ligne de traitement, Stupp et al. ont développé un schéma d'administration continu de TMZ (75/m²/jour) durant la radiothérapie, suivi d'une consolidation de six cycles utilisant le schéma conventionnel de cinq jours à 200 mg/m² /jour suivi de 23 jours sans traitement. Dans l'étude de phase III (55), la médiane de survie est portée de 12,1 mois dans le bras radiothérapie à 14,6 mois avec la séquence radiothérapie-TMZ, alors que le taux de survie à deux ans est porté de 8 à 26%. L'analyse récente du suivi à long terme de cet essai rapporte un taux de survie à cinq ans de près de 10% reflétant un impact significatif sur l'histoire naturelle de la maladie (56).

La toxicité de ce schéma était acceptable, avec toutefois un taux élevé de 79% de lymphopénies sévères durant la phase continue d'administration. La survenue, lors de la phase II, de deux cas de pneumopathie à *Pneumocystis carinii* a conduit secondairement à l'instauration d'un traitement préventif systématique. L'incidence des thrombopénies de grade 3-4 était de 7% pendant la phase initiale du traitement concomitant et de 16% des patients pendant le traitement d'entretien. Les toxicités non hématologiques ont été modérées.

Cet essai constitue le premier essai objectivant de façon indiscutable le bénéfice d'une chimiothérapie en première ligne de traitement dans les glioblastomes, définissant ainsi un standard thérapeutique largement admis.

4. Thérapie anti-angiogénique :

Les glioblastomes constituent une des tumeurs où la néoangiogenèse tumorale et l'expression du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) sont les plus marqués, VEGF est un puissant inducteur de l'angiogénèse in vivo, son action est médiée par 2 récepteurs endothéliaux de type Tyrosine Kinase.

Le VEGF est surexprimé par les cellules tumorales en réponse à une hypoxie. L'action du VEGF est dans ce cas la stimulation de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales ainsi qu'une protection anti-apoptotique. Justifiant l'approche thérapeutique du blocage du VEGF.

La surexpression du VEGF est corrélée à un ou plusieurs de ces facteurs pronostiques négatifs (57):

- Augmentation de la taille de la tumeur primitive,
- Métastase à distance,
- Faible réponse à la chimiothérapie,
- Diminution de la survie globale,
- Progression de la tumeur et rechute.

Le Bevacizumab ou Avastin est un anticorps monoclonal de type IgG1 antiangiogénique inhibant l'action du VEGF. Il a prouvé son intérêt dans le traitement des GBM récidivants. L'association du bevacizumab avec le témozolomide, durant et après la radiothérapie, pourrait après la phase III d'essai clinique devenir le premier choix du traitement en première ligne des GBM (58).

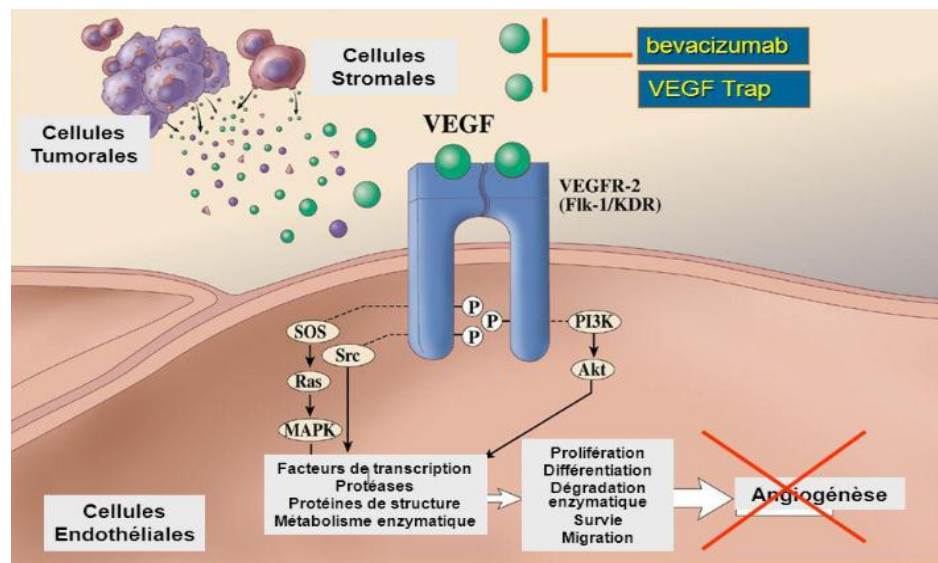


Figure 20 : transduction du signal activée par VEGF

En 2007, la publication d'une étude de phase II monocentrique dans les glioblastomes en récurrence rapporte, sous association bévacyzumab-irinotécan, un taux de réponse de 57% avec une survie sans progression à 6 mois de 47% (59). La toxicité de cette approche reste acceptable, avec notamment un taux d'hémorragies intratumorales faible (1-2%).

V. PRONOSTIC ET SUIVI

1. Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques concernant le glioblastome ont été identifiés tout au long des études et essais cliniques dont il a fait l'objet. Une étude a permis de faire un classement des patients avec une estimation de leur survie médiane en fonction de ces facteurs (60).

Différents facteurs de bon pronostic sont actuellement reconnus notamment :

- **L'âge du patient :**

Un patient jeune (de moins de 50 ans) est plus répondeur et tolère mieux les traitements par rapport à une personne plus âgée qui présente d'éventuelles comorbidités.

- **L'indice de performance OMS:**

Tableau 1 : Indices de performance OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction.
1	Activité physique diminuée, mais malade ambulatoire et capable de travailler.
2	Ambulatoire, capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50 % des heures de veille.
3	Capable seulement de quelques activités, alité ou au fauteuil de 50 à 99 % des heures de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Cet indice sert à évaluer l'autonomie du patient ; plus il est élevé, plus la dépendance à une tierce personne est importante.

C'est pourquoi, un âge supérieur à 50 ans et un indice de performance OMS supérieur à 2 sont des facteurs pronostiques péjoratifs (61).

- **Les facteurs génétiques :**

Il existe également des facteurs génétiques de réponse aux traitements. La principale altération moléculaire recherchée est la « co-délétion » des bras chromosomiques 1p et 19q qui identifie un sous groupe de tumeurs oligodendrogiales caractérisées par un « bon » pronostic et une meilleure sensibilité aux traitements (62).

Un autre gène important dans la réparation de l'ADN est celui de la méthylguanine méthyltransférase (MGMT) qui peut réparer les dégâts causés par les agents alkylants. Un des mécanismes principaux d'inactivation de MGMT est la méthylation de la région promotrice de ce gène. Cette méthylation est associée à une survie plus longue chez les patients atteints de GBM traités par Témzolomide (TMZ) (63).

Malgré les avancées récentes en thérapeutique et dans la prise en charge des gliomes, la survie moyenne reste seulement de :

- 12 à 15 mois pour les glioblastomes,
- 2 à 3 ans pour les astrocytomes et les oligoastrocytomes anaplasiques sans perte de bras 1p-19q,
- 6 à 7 ans pour les oligodendrogliomes anaplasiques avec perte 1p-19q (64).

- **La chirurgie initiale :**

La qualité de l'exérèse chirurgicale lors de la prise en charge initiale est également un facteur pronostique de survie. En effet, plus l'exérèse est complète (absence ou peu de tissu résiduel tumoral, tumeur peu infiltrante), plus le risque de récurrence diminue.

2. Suivi des patients traité pour glioblastome :

L'évaluation clinique post-thérapeutique et le suivi sont organisés en alternance par les neurologues/neuro-oncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes et oncologues en fonction des techniques proposées et des habitudes locales. Une consultation au moins annuelle avec le radiothérapeute est recommandée par l'INCa.

L'évaluation clinique est essentielle. Indice de Karnofsky apprécie à la fois l'état général en évaluant l'impact de la pathologie sur sa vie au quotidien et son autonomie.

Tableau 2: L'indice de Karnofsky: critères de cotation de l'état général de patients atteints d'une tumeur cérébrale.

100%	Etat général normal, aucune symptomatologie.
90%	Symptomatologie minime.
80%	Activité normale avec quelque effort.
70%	Incapable d'avoir une activité normale mais peut se soigner seul.
60%	A besoin d'aide de temps en temps, est capable de subvenir à la plupart de ses besoins. Au lit ou en fauteuil moins de la moitié de la journée.
50%	A besoin de beaucoup d'aide. Au lit ou en fauteuil plus de la moitié de la journée. Fait sa toilette seul.
40%	Ne peut plus se soigner seul. Nécessite une aide et des soins spéciaux.
30%	Hospitalisation nécessaire, incapable de faire sa toilette, mange seul.
20%	Traitement intensif nécessaire, doit être nourri.
10%	Moribond

Le statut cognitif avec au minimum un Mini-Mental Status (MMS) (annexe1), les déficits neurologiques, au mieux en utilisant l'échelle du MRC, la qualité de vie et le retentissement social et familial de la maladie (Annexe 2).

– Les critères de MacDonald élaborés en 1990 :

Ils permettent d'évaluer la réponse radiologique au traitement instauré selon 4 cas de figures :

Tableau 3 : Critères de MacDonald.

Critères	Définition
Réponse complète	–Disparition du rehaussement tumoral en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum. –Et absence de corticothérapie –Et état neurologique stable ou amélioré
Réponse partielle	–Réduction $> 50\%$ de la composante tumorale rehaussée en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum –Et corticothérapie stable ou diminuée –Et état neurologique stable ou amélioré
Maladie stable	Autres situations
Progression	–Augmentation $> 25\%$ de la composante tumorale rehaussée ou nouvelle localisation en TDM ou IRM. –Ou corticothérapie stable ou augmentée –Ou dégradation neurologique

La taille de la tumeur est évaluée par deux observateurs indépendants en tenant compte des deux plus grands diamètres (produit).

Cependant la mise au point de nouveaux critères de réponse radiologique reste indispensable car les critères de MacDonald peuvent être imparfaits concernant l'évaluation des thérapies inhibiteur de la néo-angiogénèse et ne peuvent être appliqués pour ce type de traitement.

PATIENTS

ET METHODES

I. Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale rétrospective réalisée au service de radiothérapie au CHU Hassan II de Fès. Cette étude s'est étalée sur une période de 3 ans allant du mois aout 2012 à janvier 2015.

II. Echantillon :

Un échantillon de 37 cas a été colligé au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion:

Tous les patients ayant un glioblastome ont été retenus, prouvés histologiquement. Chez l'adulte.

Tous les patients ayant un glioblastome non prouvés histologiquement ont été exclus.

IV. Recueil des données :

1 Sources des données :

Les différentes données ont été recueillies au niveau du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès : dossiers des patients.

2 Paramètres de recueillis :

Les différents paramètres recueillis à partir des dossiers médicaux ont été notés sur une fiche d'exploitation selon cinq rubriques :

- Epidémiologiques : Age, sexe, l'origine géographique ;
- Clinique ;
- Para clinique ;
- Thérapeutiques ;
- Evolutives et pronostiques après traitement.

V. Considération éthiques :

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

Fiche d'exploitation

Nom & prénom :

N° de dossier :

Age :

sexe :

origine géographique :

ATCD :

ATCD médicaux :

ATCD chirurgicaux :

ATCD toxiques :

La clinique :

Délai symptôme–consultation :

Date de consultation :

Syndrome d'HTIC : oui ☐ non ☐

Si oui, Céphalées ☐ Nausées, vomissements ☐ Troubles visuels ☐

Troubles des fonctions supérieures : oui ☐ non ☐

Si oui, Langage ☐ Mémoire ☐ Comportement ☐

Troubles moteurs : oui ☐ non ☐

Si oui, type :

Troubles sensitifs : oui ☐ non ☐

Crises comitiales : oui ☐ non ☐

AEG : asthénie ☐, anorexie ☐, amaigrissement ☐

Examen clinique à l'admission du malade :

Score de Glasgow :

Troubles moteurs :

Monoplégie ☐ Monoparésie ☐ (siège :.....)

Paraplégie ☐ Paraparésie ☐

Tétraplégie ☐ Tétraparésie ☐

Hémiplégie ☐ Hémiaparésie ☐ (côté :.....)

Troubles des réflexes : oui ☐ non ☐

Si oui, type :

Troubles sensitifs : oui ☐ non ☐

Si oui, type :

Atteinte d'une paire crânienne : oui ☐ non ☐

Si oui, type :

Troubles des fonctions supérieures : oui ☐ non ☐

Si oui, type :

Syndrome cérébelleux : oui☐, non☐

Imagerie :

Topographie : Frontale☐ : fronto-pariétale☐ : pariétale☐ : Temporale ☐: fronto-temporale ☐: temporo-pariétale☐ : Occipitale☐ : occipito-temporale ☐: occipito-pariétale☐ : Vermis ☐:

TDM : oui☐ non☐

Volume tumoral : Hétérogénéité☐ : Mal limité☐ :

Nécrose tumorale☐ : Hémorragie☐ : Œdème☐ :

Rehaussement par le produit de contraste☐ : Hydrocéphalie☐ :

Signe d'engagement ☐ :

IRM : oui☐ non☐

Séquence T1 : Image hypo intense ☐ Hétérogène ☐ Nécrose☐ Mal limité ☐

Séquence T2 : image Hyperintense ☐ Hétérogène☐

Histologie : ☐

Immuno-histochimie : ☐

Traitement :

En urgence :

Corticothérapie : oui ☐ non ☐

Mannitol : oui ☐ non ☐

Drainage ventriculaire : externe ☐ interne : ☐

Différé ☐

Chirurgie :

Résection totale : ☐

Résection partielle : ☐

Biopsie : ☐

Complications : Déficit focal ☐

Complications infectieuses ☐

Complications hémorragiques ☐

Oedème post-opératoire ☐

TDM post-opératoire :

Radiothérapie : oui ☐ non ☐

Délai chirurgie-radiothérapie :

Dose : fraction : Etallement :

RTH 2D: ☐ RTH 3D: ☐ RTH stéréotaxique : ☐

Chimiothérapie :

1 / CTH neoadjuvante : oui ☐ non ☐

2 / CTH concomitante : oui ☐ non ☐

Molécule :

Interruption de la CTH : oui ☐ non ☐

Si oui : Temporaire ☐ Définitive ☐

3 / **CTH adjuvante** : oui ☐ non ☐

Molécule :

Si oui ☐ : Dose :

Nombre de cycle : Moins de 3 cycles : ☐

3 cycles : ☐

Plus de 3 cycles : ☐

6 cycles : ☐

Si pas de CTH ☐ , la cause : AEG ☐

Refus du patient ☐

Toxicité ☐

Décès ☐

Cause financière ☐

4/ Toxicité de la CTH :

Hématogène : anémie ☐ Neutropénie ☐ Leucopénie ☐ Thrombopénie ☐

Non hématogène : pneumocystose ☐ Infection sévère ☐

5 /Traitement symptomatique :

Corticoïde : oui ☐ non ☐

Antémétique : oui ☐ non ☐

Anticonvulsivant : oui ☐ non ☐

Prophylaxie de la pneumocystose : oui ☐ non ☐

Rééducation : oui ☐ non ☐

Evolution :

Clinique :

Paraclinique :

Rémission complète : ☐ Progression ☐ récurrence : ☐

Prise en charge :

Stabilisation : ☐

Aggravation : ☐

RESULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Age :

L'âge de nos malades était compris entre 18 ans et 73 ans avec un âge médian de 53,3 ans.

Chez les hommes l'âge médian était de 52,4 ans avec des extrême de 18ans jusqu'à 73ans.

Chez les femmes l'âge médian était de 55,3 ans avec des extrêmes de 30 ans jusqu'à 67ans.

La tranche d'âge la plus représentative est celle de 50–60 ans (figure 21).

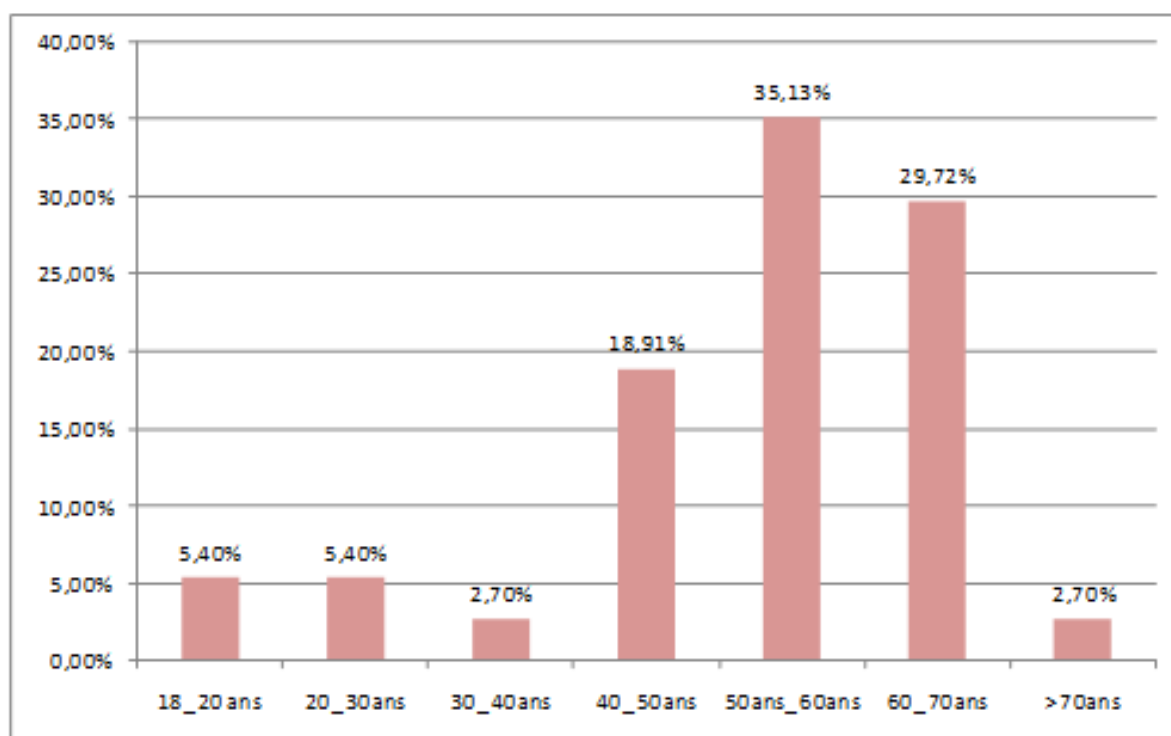


Figure 21 : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.

2. Le sexe :

Dans notre série, 12 cas étaient de sexe féminin soit 32,43%, et 25 cas étaient de sexe masculin soit 67,57% (figure 22).

Le sexe ratio était de 2,08.

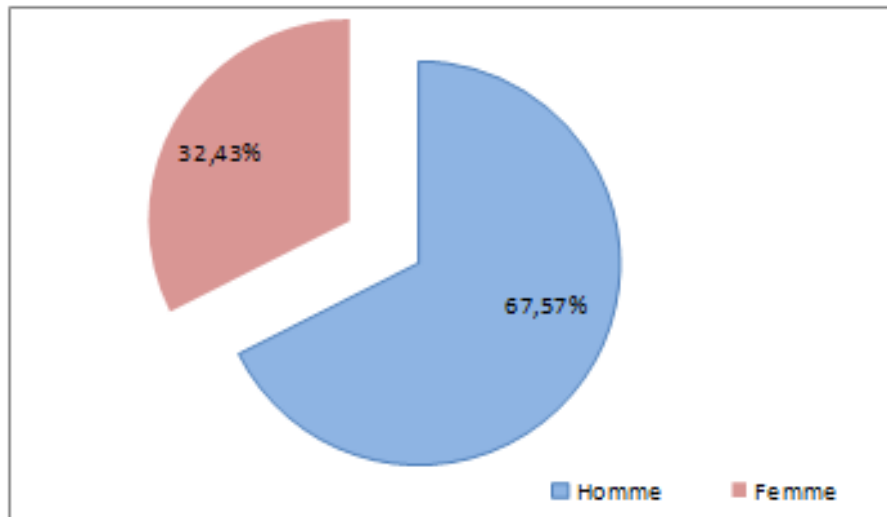


Figure 22: répartition des malades en fonction du sexe.

3. L'origine géographique :

60% de nos patients avaient une origine rurale, alors que 40% étaient d'origine urbaine (figure 23).

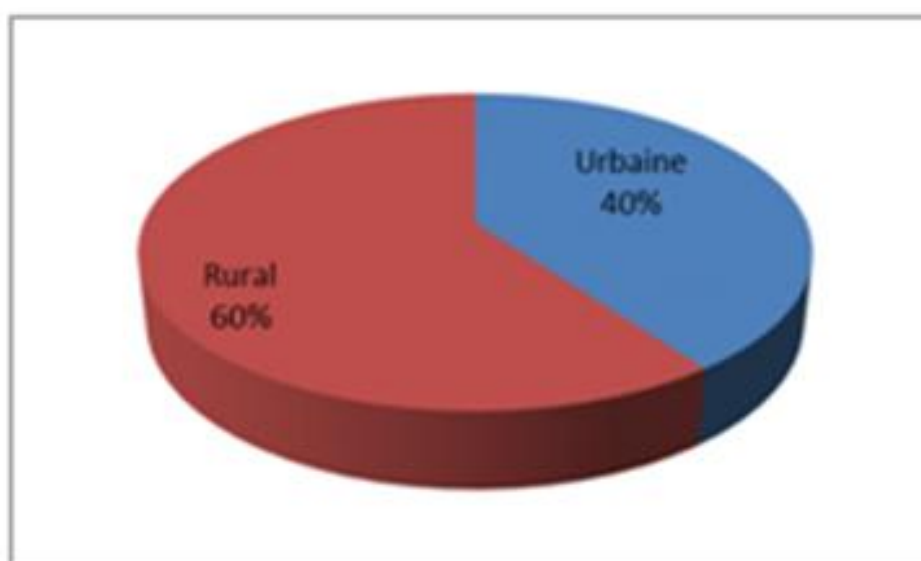


Figure 23 : répartition des malades selon leur origine géographique.

4. Antécédents :

Les antécédents n'ont été notés que chez 18 patients.

4.1 Les antécédents médicaux :

Chez nos malades, 2 patients (5,40%) étaient suivis pour HTA, 2 patients (5,40%) étaient diabétiques (diabète type II), et 4 patients (10,81%) étaient suivis pour crise d'épilepsie.

4.2 Les antécédents toxiques :

L'intoxication tabagique a été retrouvée chez 9 patients (24,32%), tous de sexe masculin.

La consommation d'alcool, a été retrouvée chez un seul patient (2,70%).

Dans notre série les patients ne présentaient pas d'autre facteur de risques.

4.3 Les antécédents chirurgicaux :

Aucun de nos malades n'a été opéré pour une pathologie tumorale.

4.4 Les antécédents familiaux :

Nos malades ne rapportaient aucun antécédent familial de glioblastome.

II. Profil clinique :

1. Le délai de consultation :

Le délai de consultation de la maladie dans notre étude était compris entre une semaine et deux ans avec un délai moyen de 25 semaines.

2. Motif de consultation :

Le motif de consultation était représenté essentiellement par syndrome d'HTIC dans 70,27%, suivi du déficit moteur dans 64,86%, les crises convulsives dans 27,02%.

3. Les signes cliniques :

3.1 L'indice de l'OMS :

Le score était à 1 chez 24 patients (64,87%), à 2 chez 27,02%, à 3 chez 8,10%.

Aucun patient ne présentait un score OMS de 4.

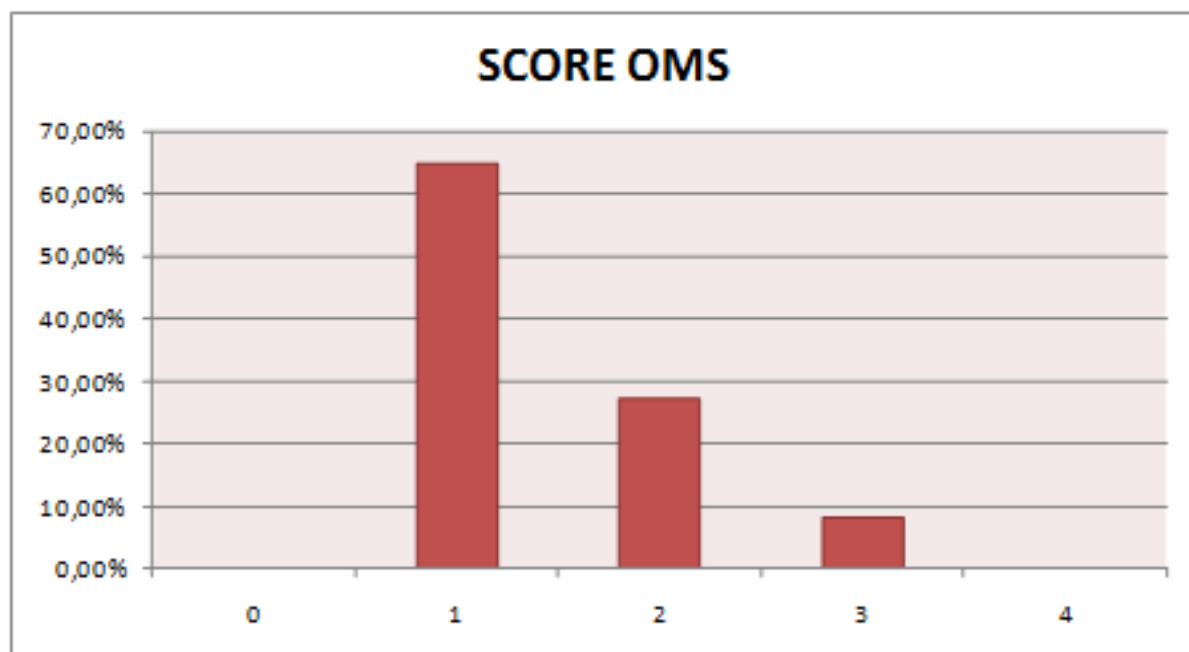


Figure 24 : répartition des malades selon le score OMS.

3.2 Le syndrome d'HTIC :

26 patients (70,27%) dans notre série se présentaient avec un syndrome d'HTIC faite de la triade caractéristique céphalée en casque, vomissement en jet et baisse de l'acuité visuelle allant jusqu'à la cécité.

3.3 Les céphalées isolées :

3 patients (8,10%) se présentaient pour des céphalées isolées, rebelles au traitement antalgique.

3.4 Le déficit moteur :

24 patients (64,86%) présentaient un déficit moteur, 13 cas parmi eux (35,13%) avaient une hémiparésie, 4 cas (10,81%) une hémiplégie, 1 cas (2,70%) une paraplégie, 1 cas (2,70%) une monoparésie et un seul malade (2,70%) une paraparésie.

3.5 Les crises convulsives :

10 patients (27,02%) présentaient des crises convulsives.

3.6 Les troubles des fonctions supérieures :

Une aphasie était remarquée chez 4 malades (10,81%). Un malade (2,70%) avait présenté un trouble de comportement, un malade (2,70%) avait présenté trouble de mémoire, et un seul malade (2,70%) avait présenté trouble de sommeil.

3.7 L'atteinte des nerfs crâniens :

L'atteinte du nerf pathétique était notée chez un seul patient (2,70%) responsable de strabisme.

Le nerf pneumogastrique était atteint chez un seul patient (2,70%) responsable de trouble de déglutition.

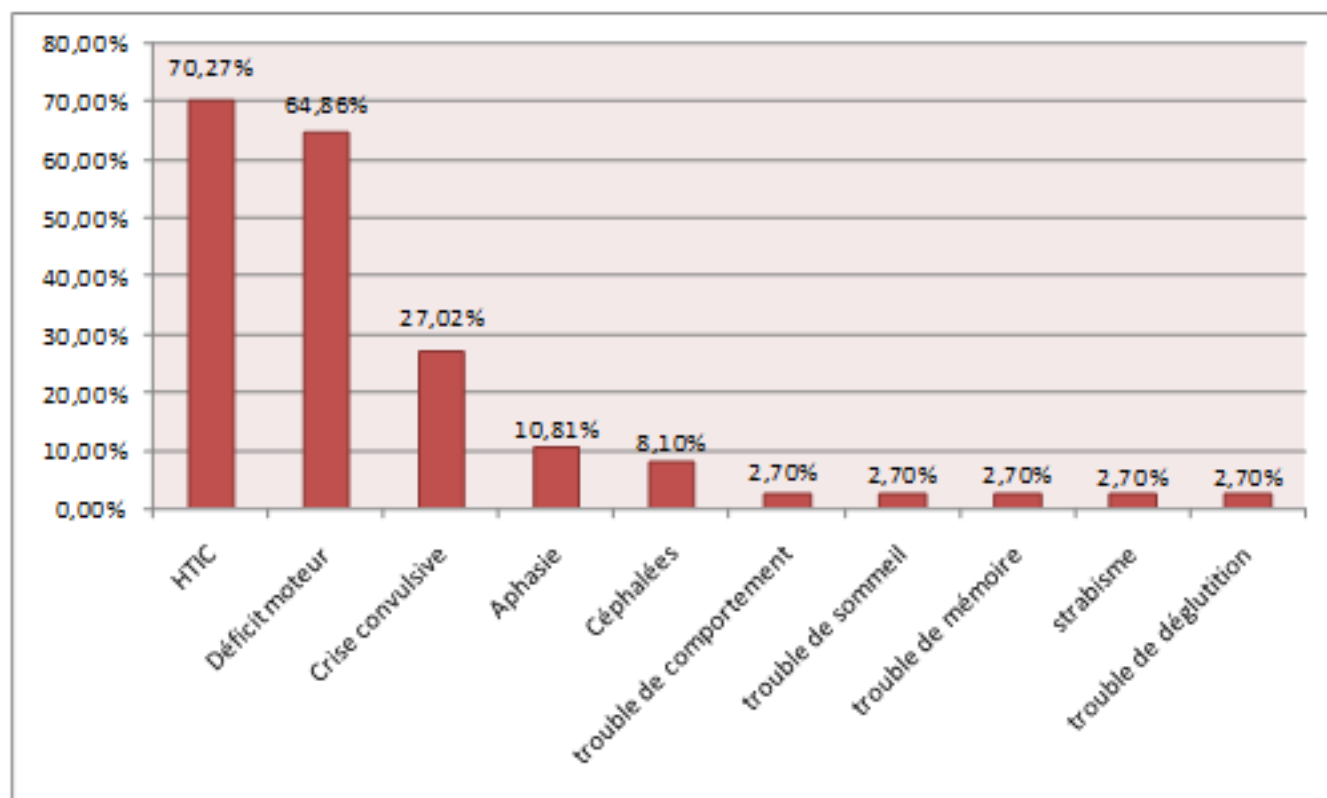


Figure 25: les signes cliniques

III. Profil para clinique :

1. Tomodensitométrie :

La TDM été demandé chez 28 patients, dont 9 patients ont réalisé une TDM seule, 19 patients ont complété par une IRM et 9 patients ont bénéficié d'une IRM seule.

L'aspect dans la majorité des cas était hétérogène mal limité rehaussé par le produit de contraste avec œdème périlésionnel.

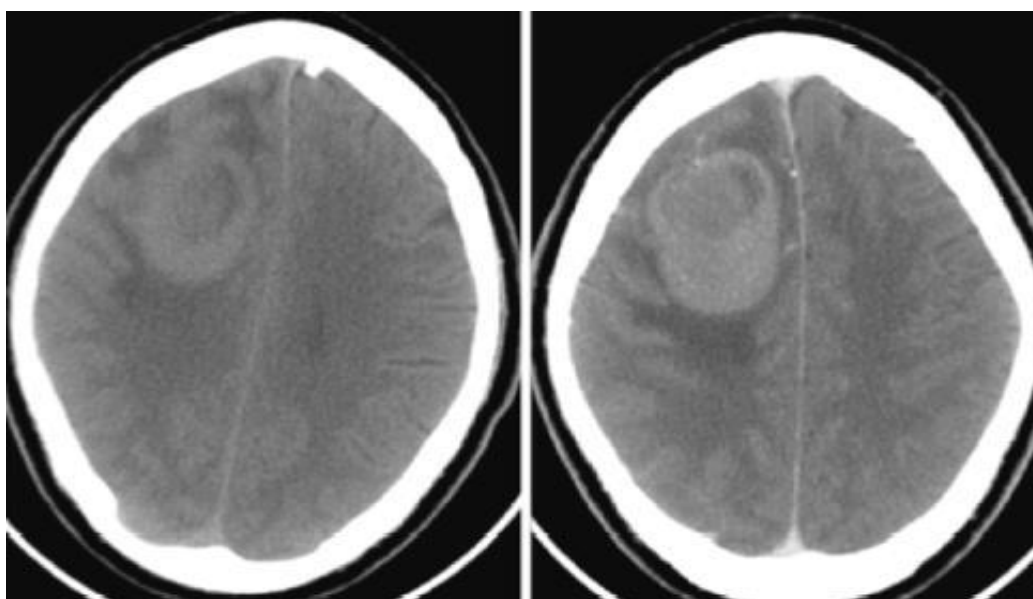


Figure 26 : Coupes scannographiques objectivant une tumeur intraaxiale hémisphérique bien limitée discètement hyperdense à contenu nécrotique. Elle prend le contraste de façon modérée et hétérogène et s'entoure d'une hypodensité périlésionnelle.

La localisation tumorale était à prédominance temporal (24,32%), suivi de la région temporo-pariétal (16,21%), pariétal (10,81%), fronto-parietal et fronto-temporal (10,81%), occipito-pariétal (8,10%), frontal (5,40%), et médullaire, intraventriculaire, parasagittal, fronto-pariétal calleux, bi hémisphérique (2,70%).

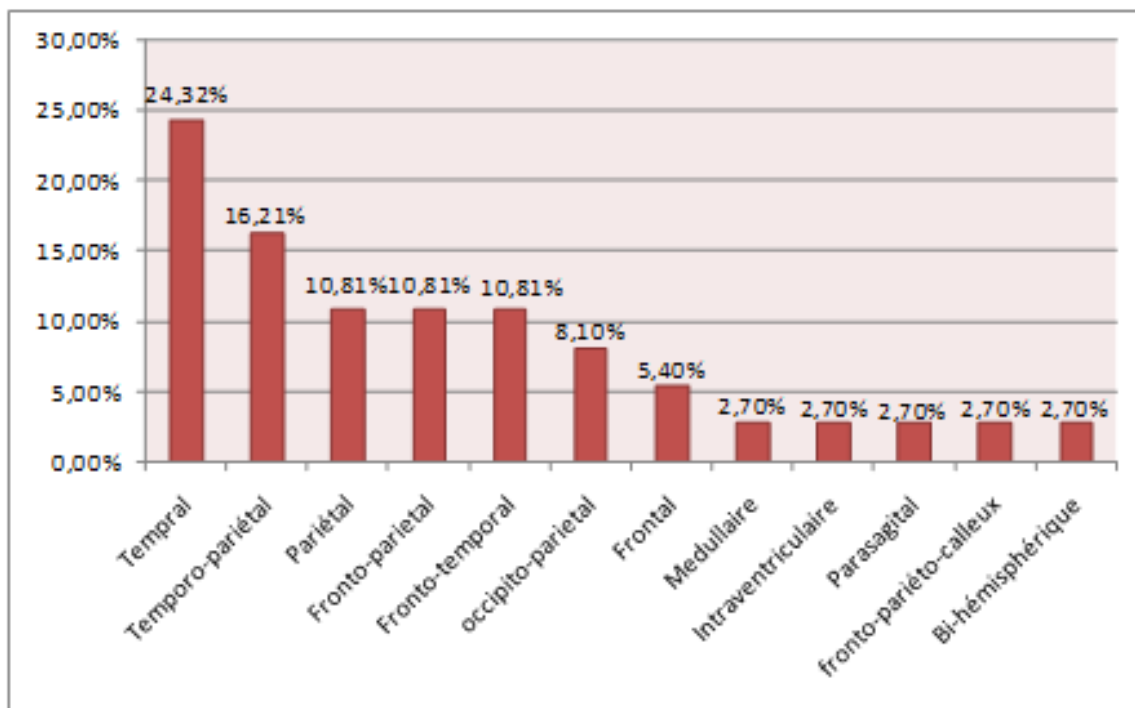


Figure 27 : localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux.

2. L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM a été faite chez 28 patients de notre série, dont 9 patients ont réalisé une IRM seule, 19 patients ont déjà bénéficié d'une TDM et 9 patients ont réalisé une TDM seule.

L'aspect se présente typiquement comme une volumineuse masse hémisphérique, de densité et de signal spontanément hétérogènes avec un important œdème périlésionnel. L'hétérogénéité est en rapport avec une composante nécrotique qui apparaît en hypersignal T2 et FLAIR.

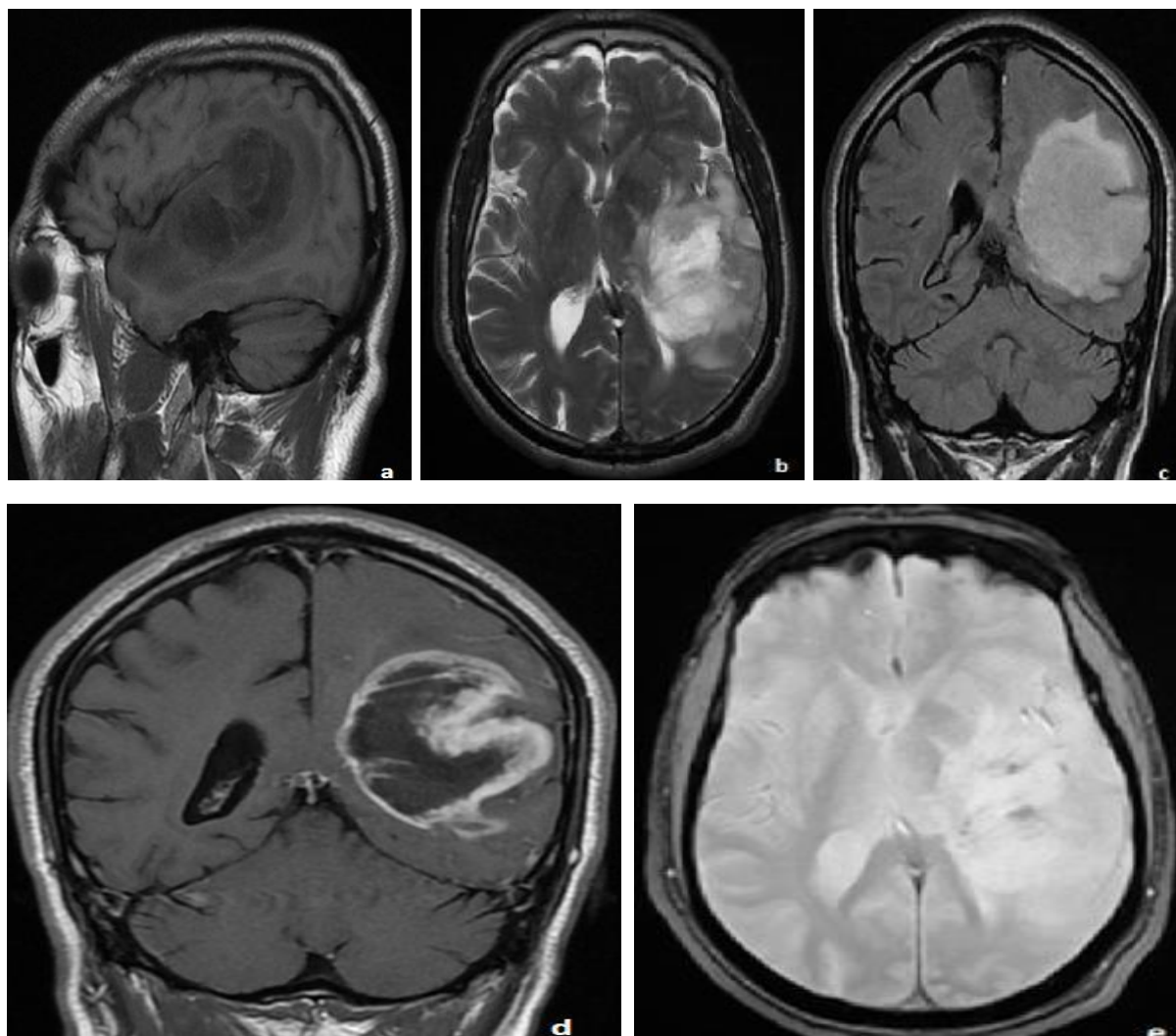


Figure 28 : Coupes IRM objectivant une tumeur tissulaire intraaxiale hémisphérique temporo-pariétale gauche, à contours irréguliers, hypointense en T1 (a), hyperintense en T2 (b) et FLAIR, s'entourant d'un oedème périlésionnel (c). Elle se rehausse de façon intense sous forme d'un anneau épais irrégulier autour d'une nécrose centrale (d). Des hyposignaux sont observés en écho de gradient (T2*), correspondant à des remaniements hémorragiques (e)(Service de radiologie CHU Hassan II).

IV. Profil anatomopathologique :

Le diagnostic anatomopathologique de GBM a été établi après une simple biopsie pour 6 patients (soit 16,21% des patients) et après une exérèse chirurgicale pour 31 patients (soit 83,79% des patients).

Dans notre série l'aspect anatomopathologique du glioblastome est présenté par une atypie cellulaire avec un rapport cytonucléaire élevé, des noyaux hyperchromatiques de taille et de forme variable, ainsi des mitoses de morphologie anormale et de nombre variable.

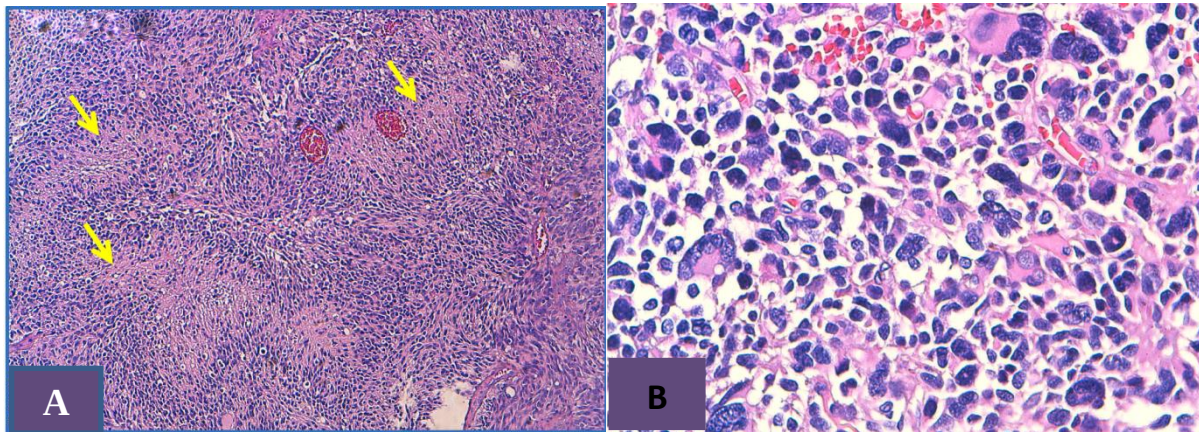


Figure 29 : Aspect histologique du glioblastome de notre série, A : densité cellulaire élevée avec une nécrose tumorale pallissadique (flèches) (HESx 100). B : Densité cellulaire élevée, avec des atypies cytonucléaires et des mitoses (HESx 400).

V. Profil thérapeutique :

1. Traitement symptomatique :

Tous les malades de notre série ont reçu un traitement symptomatique à base :

- Une corticothérapie pré et post-opératoire à base de méthylpredisolone, à une dose variante de 60 mg /j à 120mg/j.
- Un traitement anticonvulsivant à base de valproate de sodium était indiqué pour les patients présentant des crises convulsives, soit 27,02% ayant reçu ce traitement.

2. Traitement spécifique :

Dans notre étude, 3 patients décédé après le traitement chirurgical, et 17 patients ont été perdus vues dont 7 patients à la fin de la radiothérapie, 5 à la première consultation, 2 avant la radiothérapie, 2 à la fin de la chimiothérapie adjuvante et 1 seul patient à la dernière consultation.

2.1. Traitement chirurgical :

Dans notre série, 37 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical confirmé sur TDM injecté post-opératoire, la résection était complète chez 18 patients (48,65%), partielle chez 13 patients (35,14%%) et la biopsie était effectué chez 6 patients (16,21%).

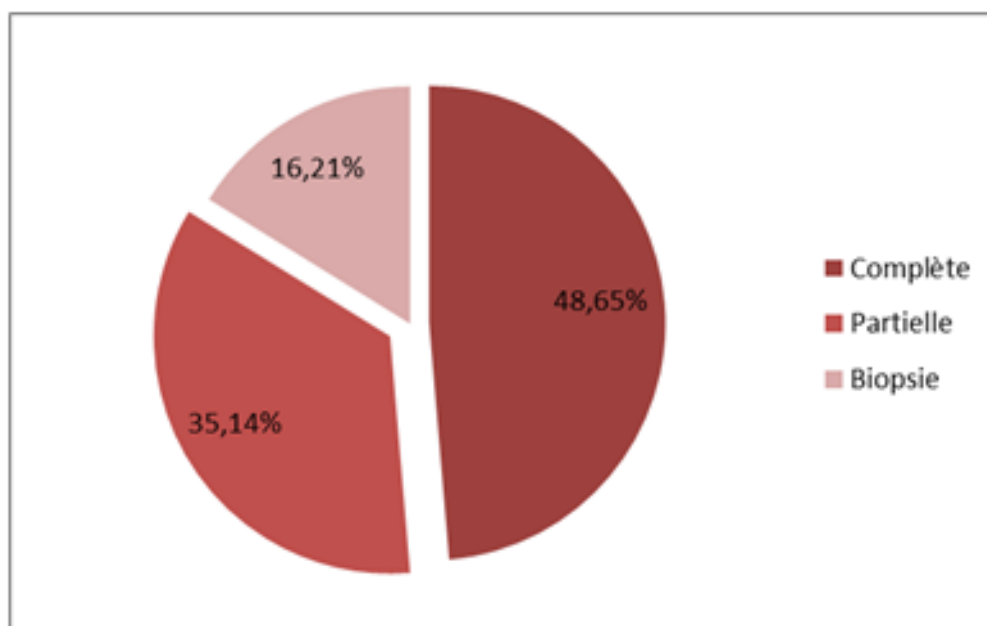


Figure 30: répartition des patients en fonction du type de chirurgie.

2.2. Traitement complémentaire :

Dans notre série, 30 patients parmi 37 avaient bénéficié d'une radiothérapie après chirurgie, dont 3 patients ont décédé après la chirurgie et 4 patients ont été perdu de vue à la 1^{ère} consultation. Parmi les 30 patients, 16 malades avaient reçu uniquement la radiothérapie et 14 malades avaient bénéficié d'une association à la chimiothérapie concomitante et adjuvante avec témozolomide selon le schéma de Stupp.

Tableau 4 : répartition des patients selon le traitement administrés.

Traitement	Nombre	Pourcentage
Chirurgie seule	7	18,91%
Chirurgie+radiothérapie	16	43,24 %
Chirurgie+Protocole Stupp	14	37,83%

VI. COMPLICATIONS :

1. complications de la chimiothérapie:

Chez les malades ayant reçu une chimiothérapie (14 patients), nous avons noté la présence d'une lymphopénie chez 10%, une anémie chez 8,10 %, une thrombopénie chez 8,10%, une neutropénie chez 2,70%, et une neuropathie périphérique chez 2,70%.

2. complications de la radiothérapie:

Au cours de la radiothérapie, nos malades n'avaient présenté aucune complication.

VII. EVOLUTION :

L'évolution de nos malades était déterminée les critères de Mac Donald qui définissent la réponse complète, incomplète, la stabilisation et la progression

Dans notre série, l'évolution était marquée par une stabilisation chez 10 malades (27,03%), une aggravation chez 1 malades (2,70%), une récurrence chez 3 malades (8,10%) et qui ont reçu un traitement palliatif, et le décès chez 23 malades (62,17%).

Le pourcentage des survivants était de 48,64% à 12 mois, 8,10% à 18 mois et 5,40% à 24mois.

VIII. SURVIE GLOBALE :

- La médiane de survie globale était à 7,6 mois.
- Chez les malades mis sous radiothérapie seule après chirurgie, avaient une médiane de survie à 8,2mois avec des extrêmes de 2 à 24mois.
- La médiane de survie chez les cas traités par chirurgie, radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante était à 7 mois avec des extrêmes de 2 à 18 mois.

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique :

1. Fréquence et incidence :

Le glioblastome constitue la tumeur primitive la plus fréquente, il représente 19 à 25% des tumeurs primitives du système nerveux central selon Bauchet (65), 20,34% selon Atiqui (66), 20,3% selon Dutertre (67) et 10,47% selon Elfane (68).

L'incidence du glioblastome est variée selon la géographie, elle est de 5/100000 aux Etats Unis (69), elle est de 7,2 /100000 à Paris (70), et 7/100000 à Nice(71).

Au Maroc le registre des cancers a cité la fréquence des tumeurs cérébrale par rapport à l'ensemble des cancers, et il présente 2,8% selon le registre de casa en 2004 (RCRC) et 2,4% selon le registre de rabat en 2005(RECRAB).

L'incidence au Maroc a été évaluée pour les cancers du système nerveux central, et elle est de 2,55 nouveaux cas/ 100000 habitants/ an chez l'homme et de 2,03 nouveaux cas/100000 habitants/ an chez la femme (RCRC 2004). Elle est de 3,15 nouveaux cas/ 100000 habitants/ an chez l'homme et 2,86 nouveaux cas/100000 habitants/an chez la femme (RECRAB).

2. Age :

Le glioblastome peut survenir à tout âge avec un âge médian compris entre 46 et 64,5. Sa fréquence augmente avec l'âge. Dans notre série, l'âge médian était de 53,3 ans et la tranche d'âge la plus touchée était entre (50 et 60 ans) ce qui concorde avec les données de la littérature.

Tableau 5 : Age de survenue du glioblastome dans la littérature.

Auteurs	Nombre	Extrême d'âge	Age médian	Tranche d'âge la plus touchée
Bauchet (65)	952	----	63,9	----
Elfane (68)	55	11-84	59	50-69
Rogger stupp 2005 (55)	573	18-70	56	----
Lonjon (72)	20	19-64	52	----
Bartolomei(73)	73	29-77	52	----
Notre série	37	18-73	53,3	50-60

3. Sexe :

La majorité des études rapporte la prédominance masculine. Dans notre série, le sexe masculin était atteint dans 67,57% et le sexe féminin dans 32,43%.

Tableau 6 : Répartition des glioblastomes dans la littérature en fonction du sexe

Auteurs	Homme	Femme	Sexe ratio
Bauchet (65)	61,7%	38,3%	1,6
Elfane (68)	58,18%	41,81%	1,39
Rogger stupp 2005 (55)	62,83%	37,17%	1,69
Lonjon (72)	55%	45%	1,2
Bartolomei (73)	67,13%	32,87%	2,04
Notre série	67,57%	32,43%	2,08

II. Etude clinique :

1. Le délai d'évolution :

Le délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic est généralement court. Il est de 3 mois dans plusieurs études (66) (68) (74), inférieur à 4 mois chez 89% des cas selon Bauchet (65). Dans notre série, le délai d'évolution était compris entre une semaine et 2 ans, avec un délai moyen de 25 semaines.

2. Le motif de consultation :

Le motif de consultation était représenté essentiellement par syndrome d'HTIC dans 70,27%, suivi du déficit moteur dans 64,86%, les crises convulsives dans 27,02%

3. Les signes cliniques :

Etat général :

L'état général était évalué dans notre série sur le score OMS. L'indice de Karnofsky n'était pas disponible dans les observations médicales ni dans les fiches de RCP.

La majorité des patients de notre série avaient un état générale satisfaisant (score OMS<3)

Symptômes liés au caractère expansif de la lésion:

Le syndrome HTIC traduit l'augmentation du contenu crânien secondaire soit au volume tumoral, à l'œdème peritumoral et l'hémorragie intra tumorale.

Le syndrome d'HTIC était retrouvé chez 18% des patients chez Bauchet (65), 18,3% chez Gregory (74) et 60% chez Lonjon (72). Dans notre série il était de 70,27%.

a) Les céphalées :

Les céphalées constituent un symptôme majeur dans le glioblastome qu'elles soient isolées ou associées au vomissement ou au trouble de conscience.

Dans notre série les céphalées isolées étaient présentes chez 8,10% des cas en comparaison avec 28% chez Bauchet (65) et 57,3% chez Chang (75).

b) Les vomissements :

Ils sont caractéristiques du syndrome d'HTIC, en jet, indépendant des repas associés à des céphalées qu'ils peuvent calmer.

Dans notre série, 70,27% de nos malades présentaient des vomissements.

Le syndrome lésionnel focalisé :

Le déficit moteur constitue un symptôme majeur qui traduit l'atteinte corticale par envahissement, compression ou par un biais vasculaire.

Dans plusieurs études, le déficit moteur était le révélateur de la maladie, il était estimé à 38% selon Delion (76), 35,9% selon Chang (75), 45% selon Lonjon (72) et 64,86% dans notre série.

a. Les crises convulsives :

Traduisent l'irritation corticale. Elles peuvent être généralisées comme partielles.

La fréquence de ce symptôme varie selon les études. Il était estimé à 26% selon Bauchet (65), 25% selon Lonjon (72), 21,81% selon Elfane (68), 18% selon Delion (76) et 27,02% selon notre série.

b. Atteinte des nerfs crâniens :

Dans notre série nous avons noté l'atteinte du nerf pathétique chez un seul patient (2,70%) responsable de strabisme. Le nerf pneumogastrique était atteint chez un seul patient (2,70%) responsable de trouble de déglutition.

Les troubles des fonctions supérieures :

Ils regroupent les troubles de langage, les troubles de mémoire et les troubles de comportement. Ils constituent un facteur pronostic majeur.

Dans notre série une aphasie dans 10,81% des cas. 2,70% avait présenté un trouble de comportement, 2,70% avait présenté trouble de mémoire, et 2,70% avait présenté trouble de sommeil.

Dans d'autres études le trouble de langage était estimé à 10% selon Lonjon (72), 20% selon Elfan (68), 24,4% selon Delion (76) et 36,2% selon Chang (75).

III. Les données para clinique :

L'imagerie reste le seul moyen à demander devant tout syndrome d'HTIC ou un syndrome de localisation ou atteinte des fonctions supérieures. Elle a comme objectifs :

- faire le diagnostic d'une tumeur cérébrale, et élimine les diagnostics différentiels.
- Préciser la localisation de la tumeur.
- Décrire les caractéristiques morphologiques (structure, limite, volume, extension)
- Guider l'indication du geste chirurgical.
- Assurer la surveillance post-thérapeutique.

1. Les examens paracliniques :

1.1. Tomodensitométrie :

La TDM a été réalisée chez 28 patients. Elle met en évidence une tumeur unique, hétérogène, hypodense dans 70%, hyperdense dans 20%, isodense dans 10% des cas.

La nécrose est notée dans 95% des cas. L'hémorragie est présente dans 5% des cas.

Présence des calcifications dans 5,40% des cas.

Les limites sont floues (48%), nettes irrégulières (50%) ou plus rarement nettes régulières (2%).

Après injection de produit de contraste iodé, le rehaussement est hétérogène, variable tant pour la forme que pour l'intensité : modéré à intense sous forme d'un

anneau épais irrégulier délimitant une nécrose centrale dans 50% des cas, faible à modéré au niveau de la composante charnue dans les autres cas.

Une hypodensité périlésionnelle plus ou moins importante est observée dans l'ensemble des cas.

L'engagement est fréquent (75%) ; l'hydrocéphalie est plus rare (10%).

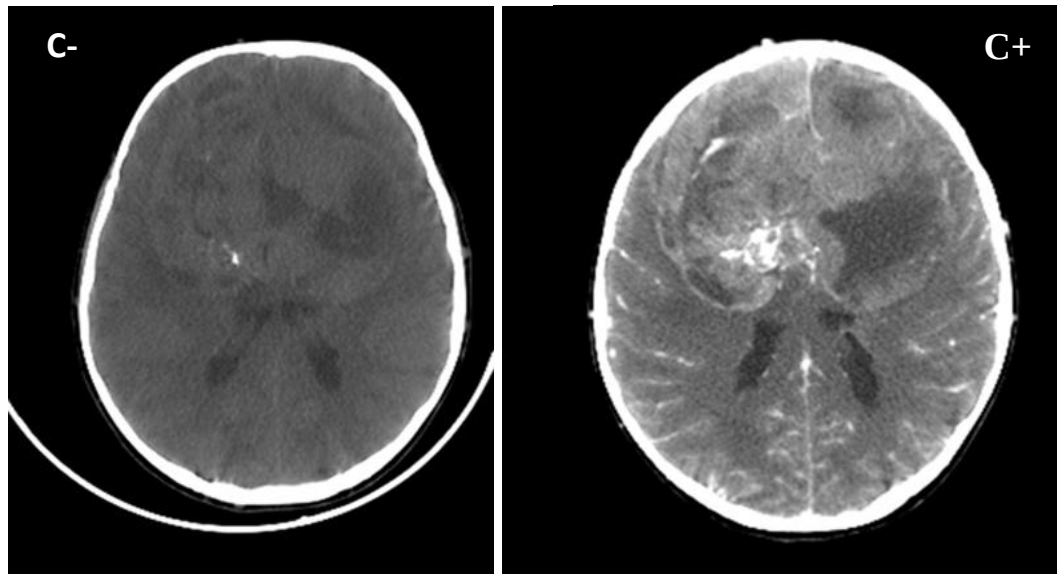


Figure 31 : Aspect scannographique du glioblastome objectivant un volumineux processus tumoral frontal bilatéral contenant des calcifications frontales droites hyperdenses. Hétérogène après le contraste.

1.2. Imagerie par résonnance magnétique :

Dans notre série L'IRM a été faite chez 28 patients. Elle objective une masse de nature tissulaire (80%), plus rarement mixte solido-kystique (10%), ou kystique (10%).

En pondération T1, elle est hypointense 83% des cas, hyperintense dans 17%. En pondération T2 et en FLAIR, elle apparait en hypersignal dans 90% des cas, hyposignal dans 10% des cas.

La nécrose est observée dans 90% des cas ; l'hémorragie dans 45% des cas.

Les contours sont nets irréguliers (90%), plus rarement réguliers (10%).

L'oedème périlésionnel est constamment noté.

En diffusion, la tumeur apparait en hypo-isosignal (60%), en hypersignal (40%).

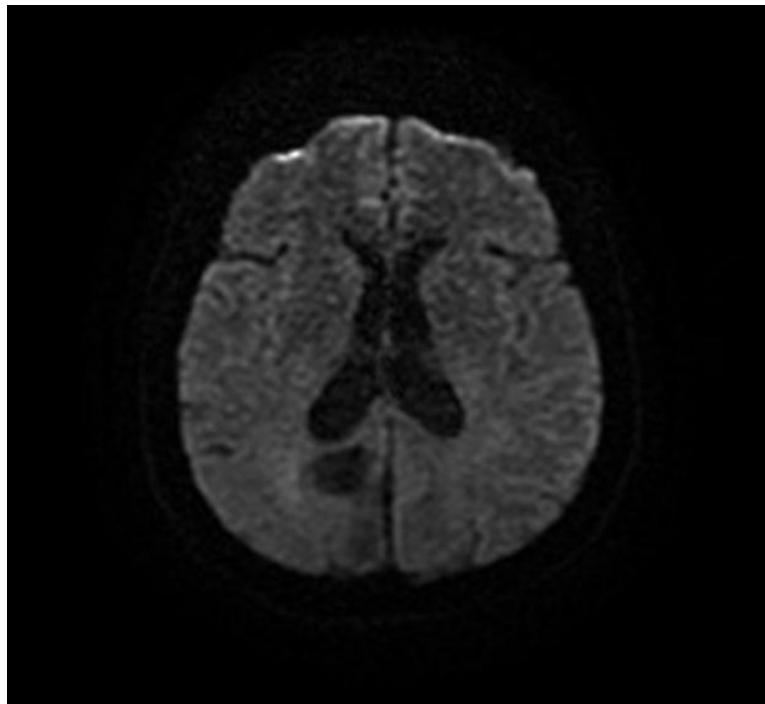


Figure32 : IRM en séquence de diffusion, montrant un processus tumorale pariétal droit hypointense

2. La localisation tumorale :

Le GBM se développe à l'étage sus-tentorial, le plus souvent dans la substance blanche des hémisphères au niveau du lobe frontal, temporal et pariétal (77).

Le siège des GBM est généralement unilatéral et unique. La localisation préférentielle se révèle avec un taux de 40% au niveau du lobe temporal dans l'hémisphère dominant. Ils siègent rarement au niveau du tronc cérébral et du cordon spinal (77).

Dans notre série, la localisation tumorale était à prédominance temporal (21,43%), suivi de la région temporo-pariétal (14,28%), dans d'autre étude la localisation temporo pariétale était de 25,45% selon Elfane (68) et de 32,39% selon Atiqui (66).

IV. Les données anatomopathologiques :

Sur le plan histologique, la densité cellulaire est très élevée. La prolifération tumorale est diffuse et envahit les structures environnantes. Les cellules sont très polymorphes ou au contraire monomorphes et peu différenciées. Elles peuvent comporter des prolongements fibrillaires et s'organiser en structures microkystiques. Une composante gémistocytaire peut prédominer et s'associer à des infiltrats lymphocytaires périvasculaires. Parfois, les cellules tumorales sont globuleuses ou fusiformes avec des limites cytoplasmiques nettes simulant une prolifération d'allure métastatique. Cet aspect épithéloïde est d'autant plus trompeur que les cellules de ce type expriment peu ou pas la GFAP (78). Des cellules tumorales géantes multinucléées peuvent également s'observer dans les formes communes de glioblastome. La prolifération tumorale peut également renfermer des cellules peu différenciées à noyaux hyperchromatiques et monomorphes comparables aux cellules de carcinome neuroendocrine ou de PNET.

Les atypies cellulaires sont classiques, avec un rapport cyto-nucléaire élevé, des noyaux hyperchromatiques de taille et de forme variables, souvent nucléolés.

Les mitoses sont en nombre variable souvent de morphologie anormale.

Le glioblastome se caractérise par un grand pouvoir angiogénique qui se traduit à l'échelle microscopique par l'existence d'une prolifération endothéliocapillaire. A un stade plus avancé, cette prolifération microvasculaire devient plus marquée réalisant des aspects dits pseudo-glomérulés. Ces derniers s'organisent en cocarde ou en front vasculaire autour d'une zone nécrotique ce qui correspond en imagerie à la zone de prise de contraste annulaire. La nécrose pseudo-palissadique est plus fréquente et plus spécifique. La mise en évidence au sein d'un glioblastome de foyers néoplasiques de bas grade est assez fréquente (79).

La détermination du grade histopronostique se fera alors en prenant en considération les aspects les plus anaplasiques (80 ; 81).

En IHC, dans les formes classiques de glioblastome, le diagnostic repose sur des critères cytologiques et architecturaux et l'immunomarquage à la GFAP est peu utile. Elle est néanmoins inconstamment positive et souvent en patchwork. Elle n'est pas exprimée dans les formes à petites cellules ou épithéloïdes, et l'est faiblement en cas de surcharge graisseuse. L'expression de la p53 est assez habituelle. La détermination de l'index de prolifération cellulaire n'a pas d'intérêt dans le glioblastome (82).

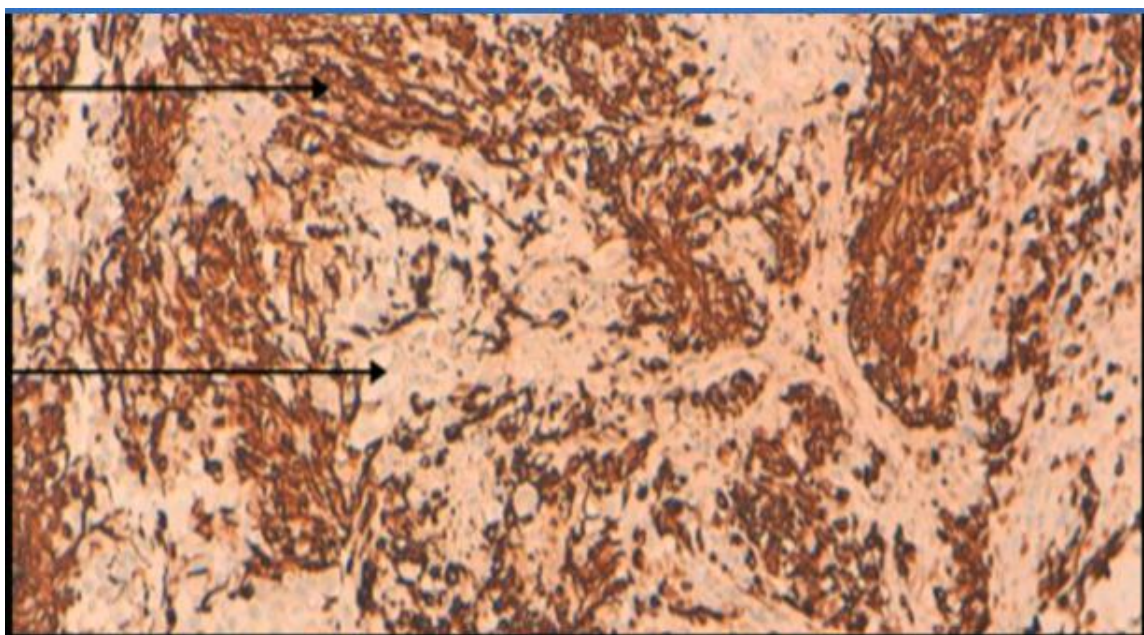


Figure 33: Les cellules tumorales expriment l'anticorps anti-GFAP (400).

(Service d'anatomopathologie du CHU Hassan II).

Dans notre série aucun de nos malades n'a bénéficié d'une étude IHC.

V. Facteurs pronostiques :

1. Age :

L'âge est le facteur pronostique le plus fréquemment cité dans la plupart des études concernant les gliomes de haut grade.

Dans une analyse multivariée portant sur plus de 650 glioblastomes, l'âge apparaît comme le principal facteur pronostic, son impact étant bien supérieur à celui des autres facteurs cliniques et biologiques (83)

Tableau 7 : taux de survie relative d'un, deux, trois, quatre et dix ans pour certaines tumeurs malignes du cerveau et du SNC, par groupe d'âge entre 1973–2001.

HISTOLOGY	AGE GROUP	# CASES	1-YR	2-YR	3-YR	4-YR	5-YR	10-YR
Glioblastoma	0-14	176	47.2	23.9	19.6	18.3	17.0	15.5
	0-19	265	50.5	27.7	21.3	19.6	18.8	16.2
	20-44	1,787	59.4	30.0	21.1	16.5	13.6	8.9
	45-54	2,517	41.9	11.7	6.0	3.9	3.5	1.7
	55-64	3,918	31.1	5.9	2.6	1.7	1.4	0.5
	65-74	4,125	16.6	2.6	1.0	0.6	0.4	0.2
	75+	2,486	7.9	1.4	0.6	0.4	0.4	0.2

Dans notre étude : Vu le nombre limité des cas de notre série, l'évaluation de la place d'âge comme facteur pronostic n'est pas possible.

2. L'état clinique et cognitif :

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que l'existence d'un déficit neurologique est un facteur péjoratif (83). Le déficit neurologique peut correspondre à des atteintes fonctionnelles et des degrés de sévérité variables en fonction des séries.

Le score de Karnofsky supérieur à 70 ou 80, est corrélé à une longue survie (83, 84).

L'indice de Karnofsky n'était pas disponible dans les observations médicales ni dans les fiches de RCP.

3. La méthylation du promoteur de la méthylguanine méthyltransférase

(MGMT) :

Dans le glioblastome, la relation entre le statut de MGMT et la chimiosensibilité aux alkylants a été clairement montrée dans la littérature. La réponse à la chimiothérapie, évaluée radiologiquement était significativement différente en fonction du statut méthylé ou non de la région promotrice de MGMT : respectivement 66,7% versus 25% (84), 63% versus 4% (85) ou 91% versus 35,7% (86) (Figure 34).

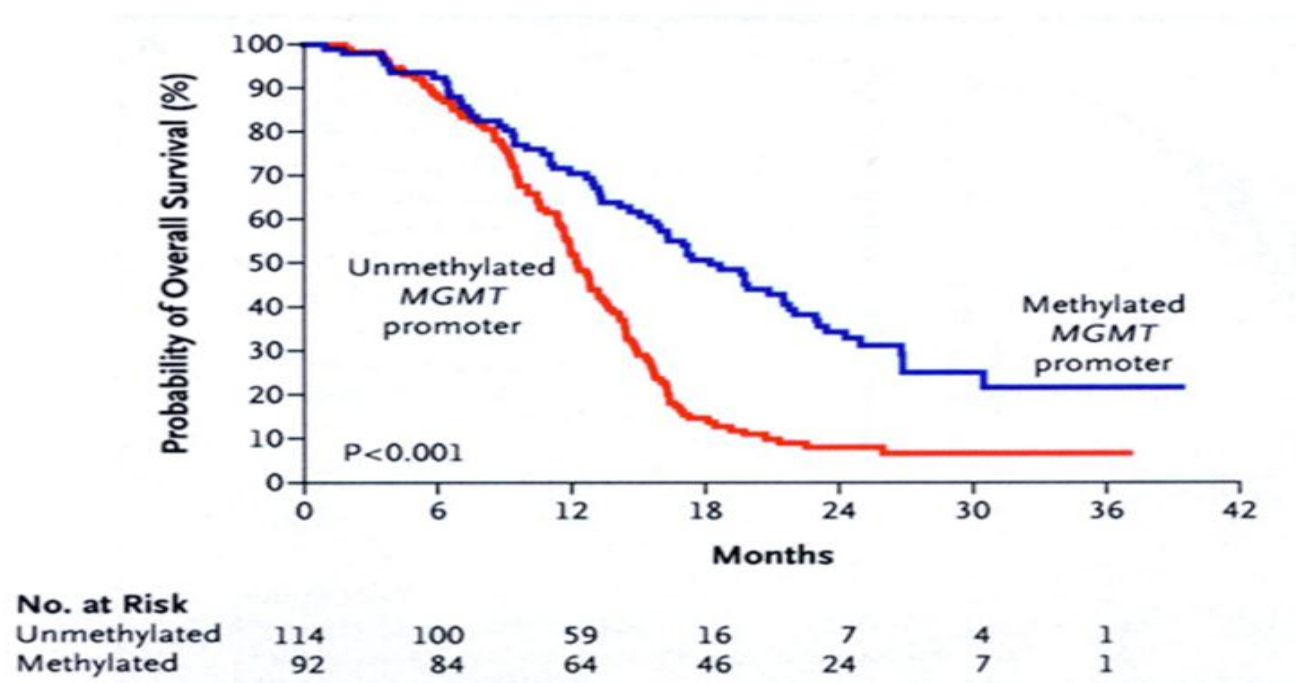


Figure 34 : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale selon le statut méthylation du promoteur MGMT(63)

Dans une étude prospective randomisée étudiant radiothérapie plus témozolomide versus radiothérapie seule, la chimiothérapie a été évaluée en fonction de la méthylation de MGMT dans 206 GBM. Le délai sans progression après traitement par radiothérapie plus témozolomide était significativement plus long en méthylation (10,3 versus 5,3 mois) mais ne différait pas en cas de traitement par radiothérapie seule.

Dans cette étude, la survie était également significativement plus longue en cas de méthylation de MGMT (21,7 versus 12,7 mois) dans le groupe traité avec témozolomide. D'autres études ont objectivé les mêmes résultats en utilisant des régimes de chimiothérapie par nitrosourées (87 ; 88).

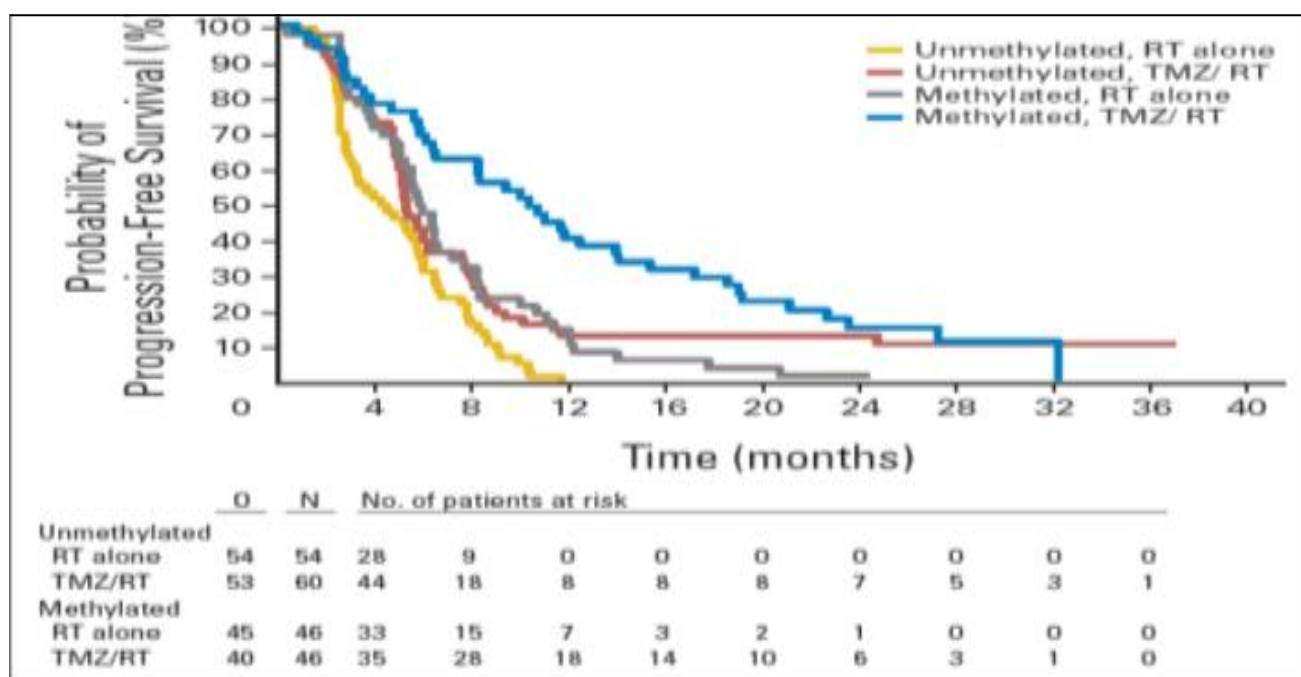


Figure 35 : Estimation de Kaplan Meier de la survie globale et sa progression selon le statut de méthylation du promoteur MGMT et l'assignation aléatoire au témozolomide plus la radiothérapie ou la radiothérapie seule (90).

La MGMT n'a été réalisé chez aucun patient de notre série, car l'étude de la mutation ne se fait pas en pratique dans notre établissement.

4. Profil de mutation des gènes IDH1 et IDH2 :

La recherche documentaire a permis de retenir 3 méta-analyses ayant évalué la valeur pronostique du profil de mutation des gènes IDH1 et IDH2 des patients atteints d'un glioblastome.

Les publications retenues sont les suivantes :

- Dai et ses collaborateurs (2016) : 20 études traitant IDH1 dans les cas de glioblastomes.
- Thuy et ses collaborateurs(2015) : 174 études traitant de marqueurs moléculaires et génétiques, dont IDH1 et IDH2 (7 études) dans les cas de glioblastome.
- Cheng et ses collaborateurs (2013) : 9études traitant d'IDH1 dans les cas de glioblastomes.

Les analyses de survie réalisées, relativement à l'ensemble des patients atteints d'un gliome diffus (grade II, III, IV), ont montré que la présence d'une mutation dans l'un des gènes IDH est associée à une réduction du risque de décès variant de 61% à 67% comparativement à l'absence d'une mutation dans l'un de ces gènes.

Une mutation dans un gène IDH a également été associée à une réduction du risque de progression tumorale variant de 58% à 62% comparativement à l'absence d'une mutation dans l'un de ces gènes.

Indépendamment du profil de mutation des gènes IDH, les médianes de survie globale étaient moindres dans les cas de gliomes de grade plus élevés (tableau 8) ; toutefois relativement à chacun des grades II, III et IV. Wang et ses collaborateurs (2014) ont montré qu'une mutation dans un gène IDH est associée à une survie globale significativement plus longue, comparativement à l'absence de mutation, et ce, de façon plus marquée dans les cas de tumeurs de grades II et III (tableau 8).

Concernant la survie sans progression, des données similaires ont été rapportées (tableau 9)

Tableau 8 : Médiane de survie globale des patients atteints de gliomes en fonction du profil de mutation des gènes IDH

Grade des gliomes	Présence d'une mutation dans un gène IDH			Valeur P+
	Non évaluée*	Positive §	Négative §	
	Médiane de survie globale (Mois)			
II	121,9	136,5	67,0	<0,0001
III	41,7	136,9	20,1	<0,0001
IV	14,5	26,6	14,2	0,0004

*Survie déterminée chez 1305 patients

§ Survie déterminée chez 1407 patients ayant obtenue un résultat positif ou négatif
+ valeur P calculée entre les médianes de survie globale des patients ayant obtenu un résultat positif comparativement à un résultat négatif

Tableau 9 : Médiane de survie sans progression des patients atteints de gliomes en fonction du profil de mutation des gènes IDH

Grade des gliomes	Présence d'une mutation dans un gène IDH			Valeur P+
	Non évalué*	Positive §	Négative§	
	Médianes de survie sans progression (mois)			
II	38,8	41,3	28,5	0,0363
III	19,5	31,9	10,4	<0,0001
IV	8,2	10,0	8,1	0,0008

Les auteurs rapportent que la présence d'une mutation dans un gène IDH est associée à une réduction de 64% du risque de décès et de 53% du risque de progression.

Aucune étude n'a été retenue sur ce sujet parce que la recherche de mutation dans les gènes IDH1 et IDH2 n'a pas pour objectif de prévoir la réponse à un traitement ou d'en évaluer l'efficacité.

Dans notre série aucun de nos patients n'a bénéficié d'une recherche de mutation des gènes IDH.

5. L'étendue de la résection chirurgicale :

L'étude de la qualité de la résection chirurgicale évaluée par l'IRM post-opératoire précoce suggère fortement que la résection totale ou subtotale est un facteur majeur de meilleur pronostic (91).

Dans le rapport d'étude pour l'Institut National du Cancer portant sur 952 cas de glioblastomes incidents en 2004 en France, la médiane de survie est de 14 mois, 11 mois et 5,2 mois après respectivement résection complète de la prise de contraste IRM, résection partielle et biopsie (92).

Dans notre série, la médiane de survie des patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical était de 8,5mois en cas de résection complète, de 6,6 mois en cas d'exérèse partielle et de 2,6 mois en cas de biopsie.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. But :

- Obtenir un contrôle local avec le minimum de complications.
- Réduire le risque de récurrence et améliorer la survie.

2. Moyens :

Trois axes de traitement sont actuellement utilisés pour tenter de prolonger la survie des patients tout en leur garantissant une qualité de vie acceptable. Il s'agit tout d'abord de réaliser une chirurgie la plus large possible. Ensuite le patient est traité par radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante et adjuvante.

2.1. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique a pour but de limiter les symptômes induits par la croissance tumorale. En général, il repose sur une corticothérapie efficace dans la levée du syndrome compressif et utile dans la prévention des nausées, les nouvelles recommandations proposent le dexaméthasone à raison de 1mg/kg ou plus si nécessaire en fonction de l'état clinique, avec adjonction d'un traitement protecteur gastrique bloqueur de récepteurs H2 (93).

Dans notre série tous les patients ont reçu une corticothérapie à base de la méthylprednisolone à la dose variante de 60mg à 120mg.

Un traitement antiépileptique est systématiquement indiqué en cas de crise et en période péri-opératoire à titre prophylactique(94), des nouvelles recommandations proposent le levotiracetam (93).

Dans notre série 27,02% des patients ont reçu un traitement anticonvulsivant à base de valproate de sodium.

2.2. Traitement spécifique :

2.2.1. Le traitement chirurgical :

La chirurgie est souvent le premier temps thérapeutique, qu'elle soit une exérèse ou une simple biopsie. Son but est d'obtenir un diagnostic histologique précis, de décompresser le cerveau et de pratiquer une exérèse tumorale aussi large que possible quand les conditions le permettent (95).

2.2.1.1. biopsie :

Les biopsies sont réalisées selon 3 principales modalités :

- La biopsie stéréotaxique dite avec cadre (utilisant scanner ou IRM)
- La biopsie stéréotaxique dite sans cadre (sous neuronavigation)
- La biopsie à ciel ouvert sous neuronavigation (éventuellement associée à l'exérèse de la lésion en fonction des données préopératoires) pour les lésions corticales (95).

La biopsie avec cadre permet de s'affranchir de l'anesthésie générale. Par ailleurs, la brièveté de la procédure la rend facilement tolérable. La mortalité liée à cette technique reste faible à 0,7% et la morbidité est à 3,5%.

2.2.1.2. la chirurgie d'exérèse :

Elle s'intègre dans la prise en charge optimale des glioblastomes (96). Elle peut se pratiquer de façon (classique), mais également sous neuro-navigation. Là encore, le déplacement des structures cérébrales (ou brain shift) peut gêner l'appréciation des repères au cours de la résection tumorale.

Le risque chirurgical général n'est pas clairement établi dans la littérature (97,98). La morbi-mortalité ne serait pas négligeable chez le sujet de plus de 65 ans de l'ordre de 4 à 5%.

Les nouvelles recommandations définissent la résection complète sur l'imagerie postopératoire immédiate (48 heures après), TDM ou plus volontiers IRM

en séquence T1 avec injection de gadolinium, par la disparition de toutes les prises de contraste (99).

Les premières études cliniques dans la chirurgie des glioblastomes ont été réalisées en Allemagne à la fin des années 90 (100). La chirurgie guidée par fluorescence a réellement montré son intérêt à la suite d'une étude prospective randomisée de phase III comparant la qualité de l'exérèse chirurgicale avec ou sans utilisation de la fluorescence. La fluorescence 5-ALA a permis une disparition complète de la prise de contraste chez 65% des patients contre seulement 37,5% chez ceux opérés en technique classique. Le pourcentage de patients sans récurrence à 6 mois était significativement plus élevé dans le groupe ALA que dans le groupe opéré classiquement. En revanche la survie globale n'était pas significativement modifiée : 14,3 mois dans le groupe ALA contre 13,7 mois dans le groupe témoin (91).

Pour évaluer la fiabilité de cette technique des études ont comparé les caractéristiques histologiques des biopsies réalisées dans des zones de fluorescence d'intensité variable. Celles-ci ont montré que la sensibilité de cette technique (probabilité d'observer de la fluorescence en présence de cellules tumorales) était de 0,75 et la spécificité (probabilité de ne pas observer de fluorescence en l'absence de cellules tumorales) était de 0,71. La valeur prédictive positive était toujours supérieure à 95% en zone de faible et forte fluorescence pour une valeur prédictive négative de 26 à 67% en zone saine (101, 102, 103).

Pour améliorer la sensibilité et surtout la spécificité de la fluorescence, certaines équipes ont proposé de mesurer la concentration de protoporphyrine IX par spectrophotométrie dans différents échantillon tumoraux et de la corrélérer au taux de prolifération cellulaire reflété par l'étude IHC du Ki 67. La mesure de concentration de protoporphyrine IX est directement proportionnelle à la quantité de

cellules et beaucoup plus sensible que la fluorescence visible dans le microscope opératoire qui est celle de l'œil humain (104). Des sondes miniaturisées spectrophotométriques permettant de mesurer en per opératoire la concentration de protoporphyrine IX dans les zones non fluorescentes sous microscope opératoire sont à l'étude (104).

Keles et al prouvent dans une étude menée en 2004 sur 119 patients atteints de GBM récurrents (figure 36). Plus le volume résiduel de la tumeur est faible, plus la réponse au traitement par témozolomide est importante et le taux de survie est amélioré (105).

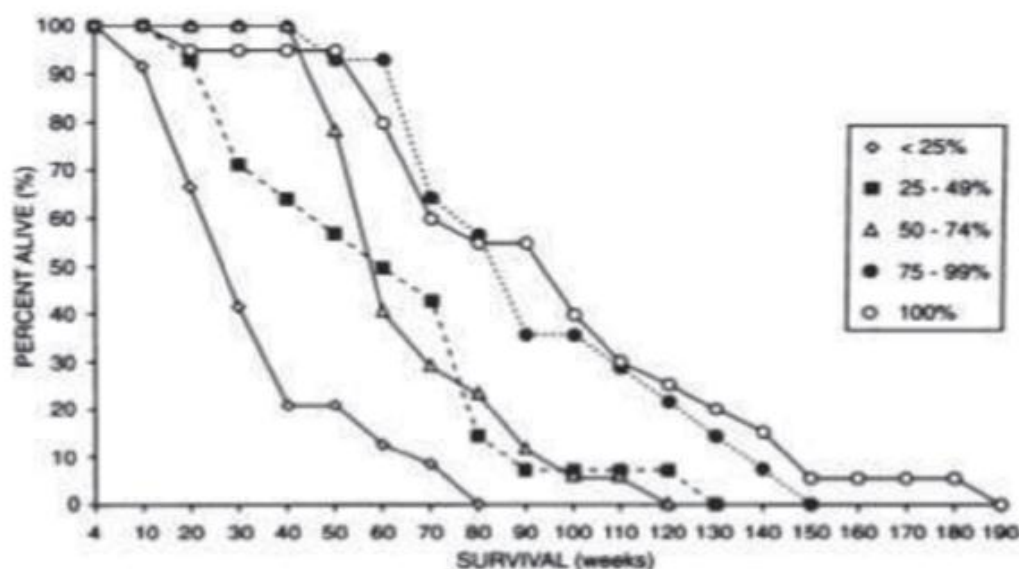


Figure 36 : Effet du pourcentage de résection sur la survie des patients. D'après

Keles et al. 2004 (99)

→ Les complications de la chirurgie :

La mortalité :

La mortalité opératoire des GBM se situait autour de 25% jusqu'aux années 1965-1970, Elle est passée à 5 % dans les années 1980 et à moins de 2% dans les séries modernes (106).

La morbidité :• Les complications infectieuses :

– **Infection de la plaie opératoire** : C'est une complication précoce entre le 7ème et le 12ème jour en post-opératoire. Elle régresse sous simple traitement antibiotique, elle est responsable d'un lâchage des points de suture avec retard de cicatrisation (107).

– **Méningites post-opératoires** : Elles sont rencontrées dans trois situations étiologiques (107). Au cours d'une infection de la plaie opératoire, après mise en place d'une dérivation interne du LCR ou de façon apparemment isolée.

• Les complications non infectieuses :

– **Hématomes sous durs** : Ils résultent de la libération du blocage de la circulation du LCR. Les ventricules se vident brusquement et le cerveau en s'affaissant, altère alors quelques veines cortico-durales, l'hématome ainsi crée.

– **Les complications thrombo-emboliques** : Les patients ayant des GBM ont un risque élevé de développer une thrombose veineuse périphérique (TVP) à cause de hypercoagulabilité généralisée, avec un risque de 3 à 60% de TVP après la chirurgie. L'incidence avec laquelle l'embolie pulmonaire (EP) se produit est de 5% après l'exérèse chirurgicale avec un taux de mortalité entre 5 et 50% (108).

– **L'hydrocéphalie** : est une complication relativement rare qui se produit un mois après l'exérèse chirurgicale. Elle semble être due à la diffusion leptoméningée de cellules tumorales où à la diminution de la résorption du liquide céphalo-rachidien (109).

Aucun des patients de notre série n'a présenté ces complications

2.2.2. Traitement complémentaire :

2.2.2.1. La radiothérapie :

La radiothérapie (RT) fait partie du traitement de référence pour les patients atteints d'un glioblastome. Elle est réalisée après la chirurgie ou la biopsie dans un délai de 4 à 6 semaines sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue.

a. Simulation :

Le scanner de dosimétrie avec injection de produit de contraste et IRM FLAIR avec T1 Gadolinium refaite au moment du centrage pour la fusion d'image doivent être faites en coupes axiales transverses de 3 mm; format DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie (110 ; 111).



Figure 37 : Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé (112).

b. Le contourage :

En se basant sur la TDM-IRM, l'oncologue radiothérapeute arrive à définir les volumes cibles ainsi que les organes à risque (le tronc cérébral, le chiasma, le cristalin, la rétine, les nerfs crâniens et l'hypophyse).

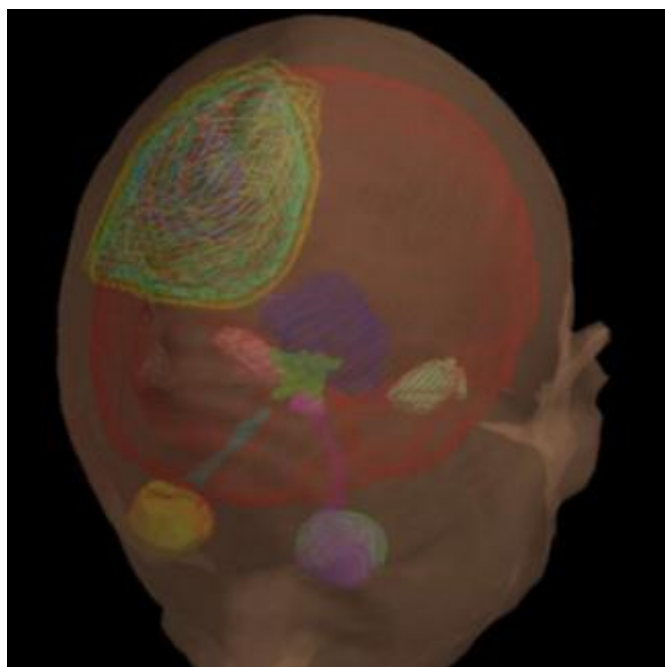


Figure 38 : Détection du volume cible et les organes à risque.

Les règles de contourage sont discutées dans l'article de Noël et Guillevin (2011)

- **le GTV** (Gross Tumor Volume) correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou au lit opératoire,

- **le CTV** (Clinical Target Volume) correspond au GTV auquel on ajoute une marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume est adapté pour chaque patient en fonction de la situation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque et aux structures voisines et en tenant compte des voies d'extension possibles et des barrières anatomiques (standard). Pour les gliomes de haut grade, le CTV est souvent défini comme le GTV + 10 mm. Le CTV sera, si nécessaire, modifié pour satisfaire aux critères suivants :

- CTV = CTV flair + CTV gado
- CTV gado = GTV + 10 mm
- CTV flair = flair = la totalité de l'oedème péri tumoral (IRM T2 flair)
- le CTV est limité aux limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau...) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.
- le **PTV** (Planning Target Volume) correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement (standard). Il est de l'ordre de 3 à 5 mm (110).

Deux notions importantes :

- Points de faiblesse : « je poursuis mon contourage »
- Barrière anatomique : « je stoppe mon contourage »

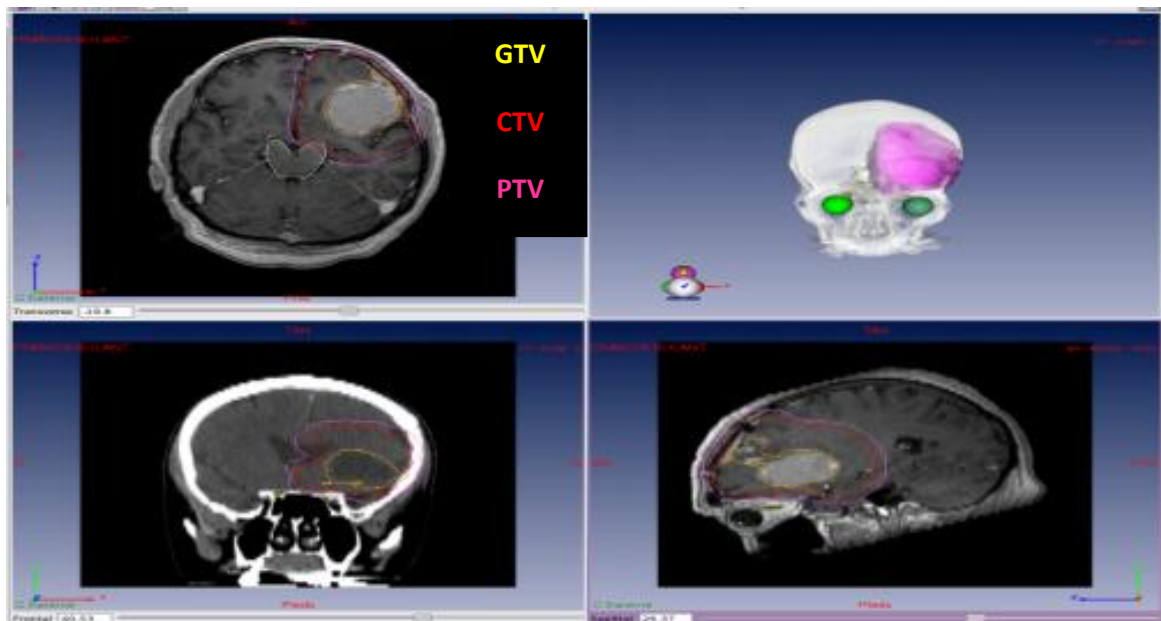


Figure 39 : Détermination des volumes cibles.

c. La dosimétrie :

La dose recommandée en gray dans le protocole de Stupp, est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine en association avec une chimiothérapie concomitante à base de témozolomide.

Aucune règle mais plusieurs faisceaux (3-4min) +/- non coplanaires.

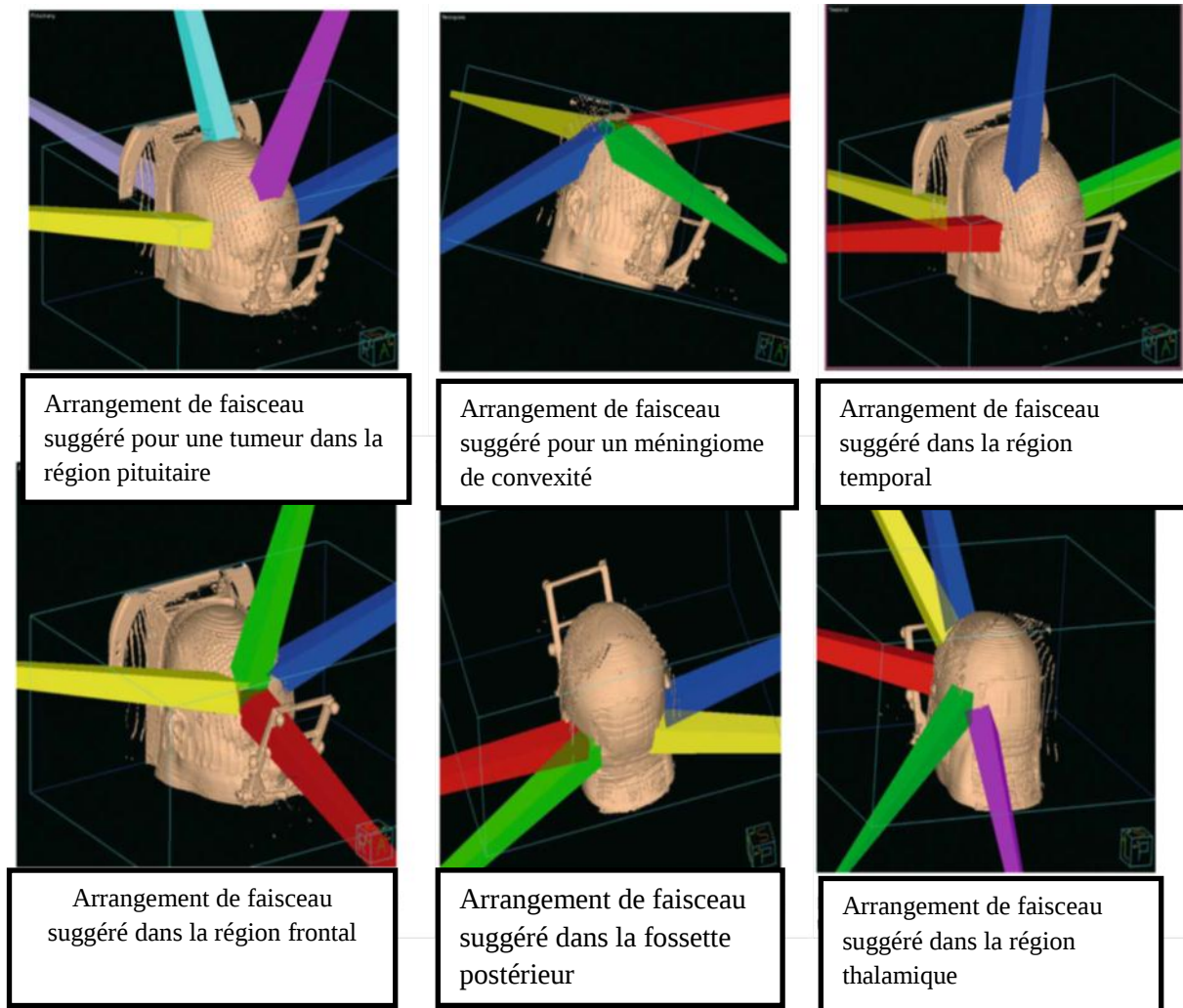


Figure 40: arrangement des faisceaux suggéré dans différentes régions.

La dose délivrée doit tenir compte des organes à risque dont la dose d'irradiation ne doit pas dépasser une dose maximale.

Tableau 10 : la dose maximale des organes à risque.

Les organes à risques	complications	La dose maximale
Encéphale (113)	nécrose	60Gy
Tronc (113)	Nécrose	55Gy
Chiasma(113)	Névrite optique	50Gy
Moelle(113)	Myélite	45Gy
Rétine(113)	Rétinopathie	45Gy
Cristallin(113)	Cataracte	12Gy

Une étude réalisée par Walker & al, IJROBP en1979, mesurant l'efficacité de la RT chez 621 patients selon différent dose, sur la survie des patients.

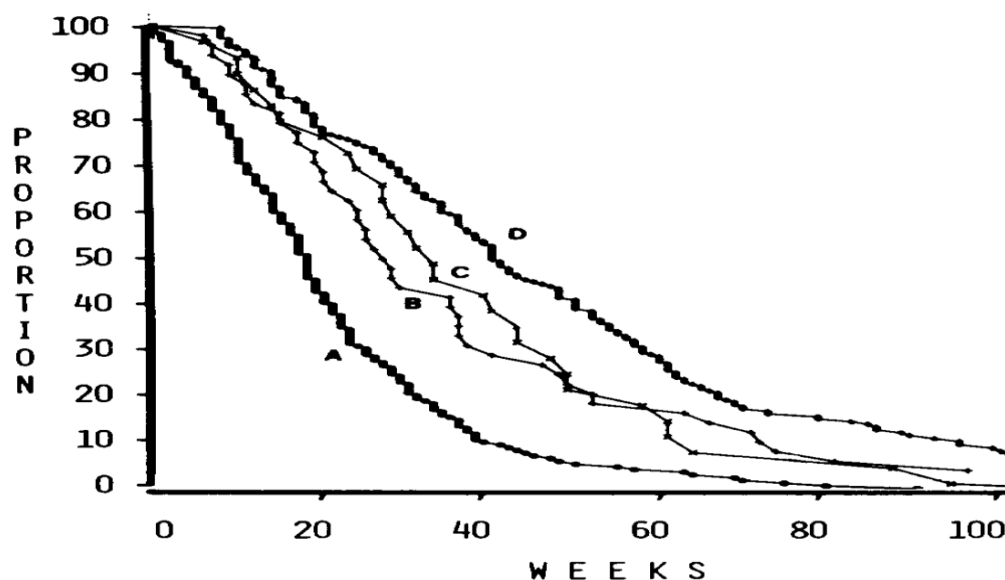


Figure 41 : courbe de survie de tous les patients ayant un glioblastome multiforme(A) n'ayant pas subi de radiothérapie, (B) 5000rad, (C) 5500rad et (D) 6000rad.

Une autre étude réalisée en 2007 par KEIME-Guibert et al (114), ont montré que la radiothérapie à une dose modérée sur une période de 5 semaines (fractions quotidiennes de 1,8 Gy 5 jours par semaine, pour une dose totale de 50 Gy) associé à des soins de confort a été supérieur aux soins de confort seuls.

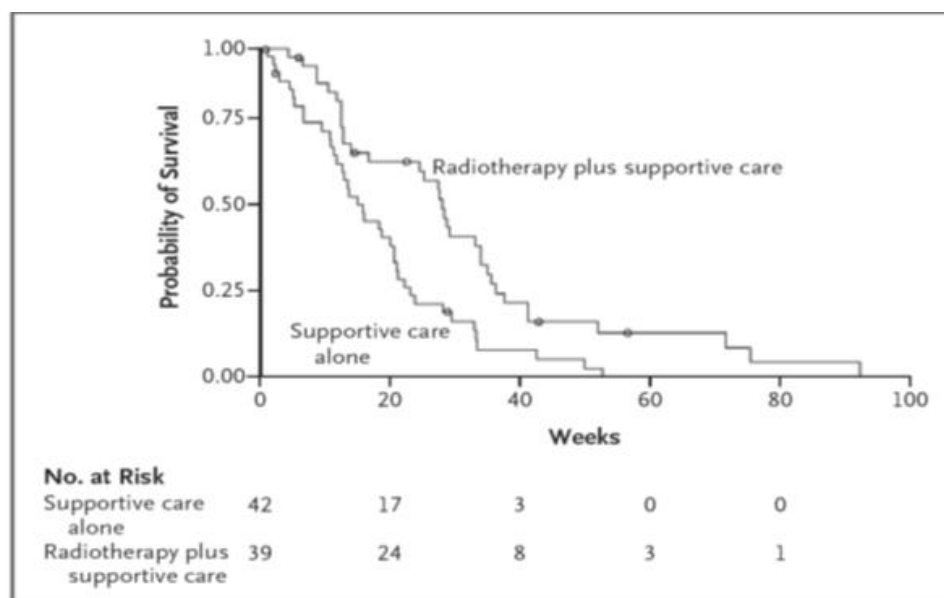


Figure 42 : Estimations de la survie globale selon le groupe de traitement.

Les deux études ont démontré l'efficacité de la radiothérapie sur la survie des patients atteint de glioblastome.

→ Les complications de la radiothérapie

Aigues:

Apparaissent pendant la première semaine après le début du traitement.

- **Alopécie** : vers S3, dose dépendante, récupération après 4 à 5 mois
- **Œdème**
- **Fatigue**
- **Pseudo-progression**

Tardives :

- **L'atrophie cérébrale** et la calcification tissulaire qui se manifestent par une détérioration intellectuelle et des troubles post-rolandiques .

- **Nécrose cérébrale** survient après de fortes doses d'irradiation
- **Divers** : cécité, surdité, nécrose du tronc, hypopituitarisme

Au cours de la radiothérapie, nos malades n'avaient présenté aucune complication.

Une étude réalisée par Emami & al, IJROBP, en1991, (115) a démontré que la probabilité d'apparition d'une complication sur le 1/ 3 de l'encéphale augmente lorsqu'on dépasse 60Gy.

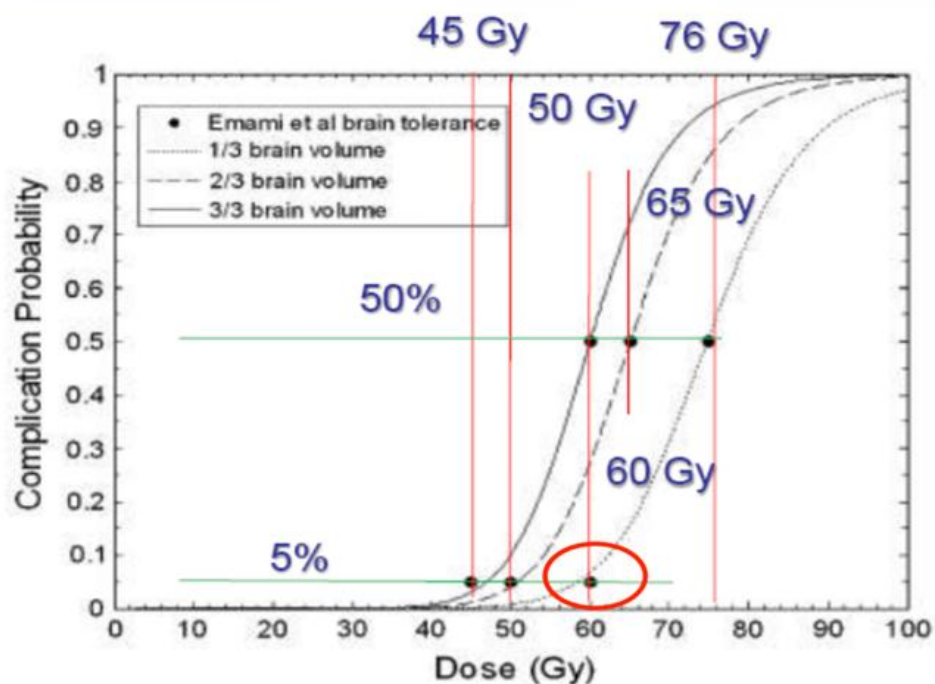


Figure 43 : la probabilité d'apparition des complications (115)

2.2.2.2. La chimiothérapie :

a. Chimiothérapie concomitante de la radiothérapie :

Fait partie du traitement standard des GBM. L'utilisation concomitante de la radiothérapie et de la chimiothérapie compte sur :

- une coopération spatiale entre l'effet local de la radiothérapie et systémique de la chimiothérapie afin de toucher toutes les cellules tumorales résiduelles.
- sur une mise en jeu de mécanismes de destruction différents afin de limiter les voies de résistance cellulaire
- un effet anti-tumoral additif pour améliorer l'efficacité de traitement sans majorer la toxicité.

Son utilisation dans des conditions idéales. Des délais plus courts entre chirurgie et radiothérapie ont amélioré la médiane de survie à 15 mois (55). Cependant, en routine clinique, ce chiffre n'est pas toujours atteint. Le protocole standard de traitement décrit par Stupp et al. propose une radiothérapie conventionnelle fractionnée en 2 Gy/jour pendant 5 jours par semaine, sur 6 semaines pour une dose totale de 60 Gy plus une prise journalière de temozolomide 75 mg/m² 7 jours par semaine pendant toute la durée du protocole d'irradiation, suivi de 6 cycles de thérapie adjuvante allant de 150 à 200 mg/m² par cycle de 5 jours pendant 28 jours.

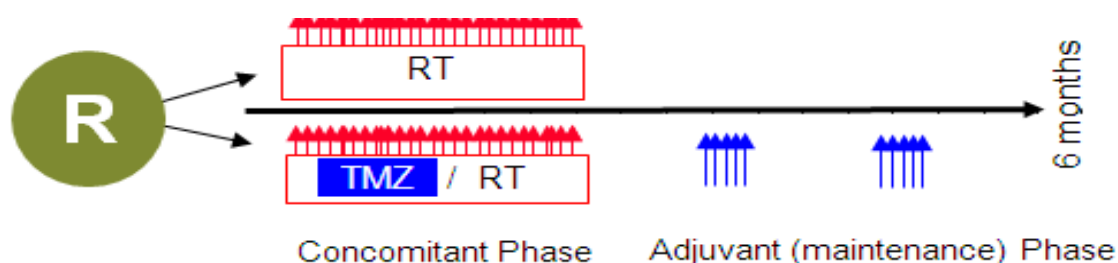


Figure 44 : schéma thérapeutique du TMZ concomitant à la radiothérapie et en adjuvant : Schéma de Stupp.

Les résultats ont montré un taux de survie à 2 ans de 10,4 % avec la RT seule et de 26,5 % avec RT et TMZ (figure 45), ainsi qu'une médiane de survie de 12,1 et 14,6 mois respectivement. Ces différences significatives ont fait du TMZ le traitement de référence pour les GBM (55).

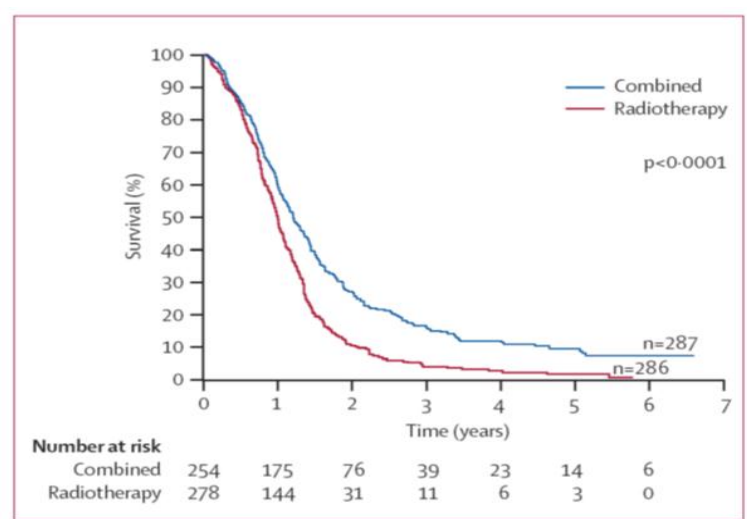


Figure 45 : Taux de survie globale des patients traités par radiothérapie seule (courbe rouge) ou par radiothérapie et témozolomide (courbe bleue).

b. La chimiothérapie adjuvante :

Elle est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie.

Le témozolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et du repas suivant) à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être portée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours lors de la 2ème cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles.

Beaucoup d'équipes poursuivent le témozolomide sur un rythme mensuel au-delà de 6 mois, notamment en cas de résidu tumoral stable sur l'imagerie. Cette attitude est confortée par une étude rétrospective canadienne qui montre une survie médiane de 16.5 mois quand le traitement adjuvant est arrêté après six cures contre 24.6 mois quand le traitement adjuvant est poursuivi plus longtemps (116). La

prolongation du traitement adjuvant n'est pas associée à une toxicité accrue. Le risque de myélodysplasie paraît faible même en cas de traitement prolongé.

Une autre étude rétrospective monocentrique allemande montre une corrélation entre la durée d'administration du témozolomide, la survie sans progression et la survie globale (117). La tolérance du témozolomide a été bonne, les accidents survenant surtout en début de traitement adjuvant.

• **Les complications de la chimiothérapie :**

Après l'instauration du traitement à base de témozolomide, des effets secondaires d'ordre hématologique : thrombopénie, lymphopénie, neutropénie, anémie

D'ordre non hématologique : Une éruption cutanée peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du témozolomide selon son importance.

Tableau 11 : la toxicité observée au cours de la chimiothérapie.

Les effets secondaires	Notre série	Stupp 2002 (58)	Stupp 2005 (54)	Malkoun (118)
Anémie	8,10%	3%	<1%	0%
Neutropénie	2,70%	6%	4%	2%
Lymphopénie	10%	79%	--	4%
Thrombopénie	8,10%	6%	3%	2%
Neuropathie périphérique	2,70%	--	--	--

2.2.2.3. Les thérapies ciblées :

Les glioblastomes sont des tumeurs très vascularisées qui expriment fortement le VEGF et son récepteur, ce qui justifie l'utilisation d'agents inhibiteurs de l'angiogénèse tel que le bevacizumab.

Le bevacizumab (Avastin®) est le médicament de thérapie ciblée le plus évalué et utilisé actuellement en association avec le traitement standard. Il a été reconnu par les autorités de santé américaines (Food and Drug Administration) comme traitement dans les GBM récurrents.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à VEGF et l'empêche d'activer VEGFR et donc l'angiogénèse.

Vredenburgh et al. ont mené la première étude évaluant l'efficacité du bevacizumab en association avec l'irinotécan. Cette étude a montré une PFS-6 de 36 % (59). Les résultats de l'imagerie médicale sont encourageants (figure 46). Cependant, la légitimité de l'irinotécan en association avec le bevacizumab a été mise en cause.

Dans une étude, Prados et al. ont conclu à une efficacité limitée de l'irinotécan utilisé seul avec une PFS-6 de 15,7 % et une toxicité importante (119). De plus, Kreils et al. ont montré des résultats similaires à Vredenburgh mais en évaluant le bevacizumab seul (PFS-6 de 29%) (120).

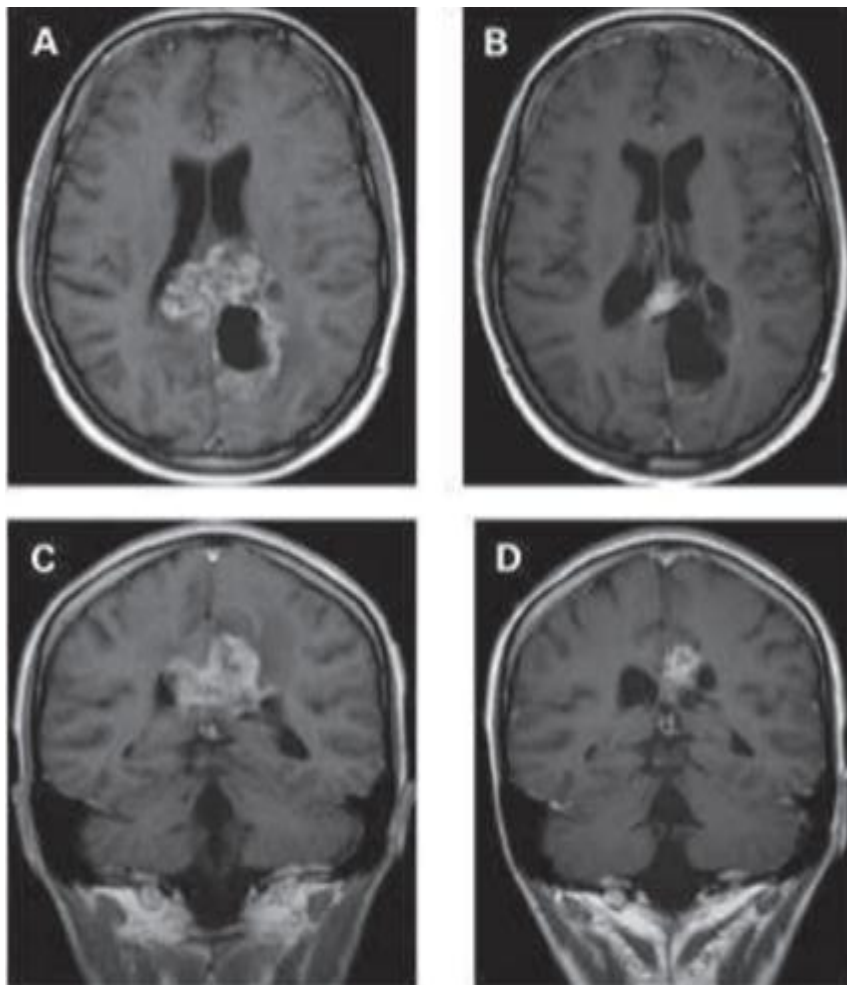


Figure 46 : IRM d'un patient atteint d'un glioblastome multiforme et traité par bévacizumab et irinotécan. IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste avant traitement (A et C) et après 4 cycles de traitement (B et D). D'après Vredenburgh et al., 2007 (59).

Parmi tous les médicaments de thérapie ciblée, seul le bevacizumab a été reconnu comme traitement contre le glioblastome. Les autres sont tous encore dans différentes étapes de la recherche clinique, de la phase I à la phase III. Sept autres médicaments donnent des résultats satisfaisants et sont actuellement en phase III, à savoir le cediranib, l'enzastaurine, le cilengitide, l'imatinib, le nimotuzumab, le rindopepimut et le trabedersen.

→ Les complications de la thérapie ciblée :

Le bévacizumab est généralement bien toléré.

- Une hémorragie intratumorale est la complication la plus redoutée (environ 3 %)
- la survenue de thromboses veineuses, avec ou sans embolie pulmonaire, est fréquente (10 %) mais n'empêche pas la poursuite du bévacizumab associé à une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire.
- La leuco-encéphalopathie postérieure est rare (< 1 %) et de diagnostic difficile dans le contexte de tumeur cérébrale.
- Les épistaxis sont fréquentes et généralement bénignes.
- Une hypertension artérielle (30 %) doit être dépistée et traitée.
- La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire est systématique avant chaque cure. L'administration d'AVASTIN® peut être poursuivie tant que la protéinurie ne dépasse pas 2 g/jour.

3. Indication :

3.1. Le traitement chirurgical :

La chirurgie lorsqu'elle est possible, constitue le traitement de première intention. Elle consiste en une biopsie en cas de non-opérabilité pour établir un diagnostic anatomopathologique, sinon, en une résection chirurgicale qui permet, entre autre, de lever le syndrome compressif, diminuer la corticothérapie et améliorer les fonctions neurologiques.

Les critères d'opérabilité dépendent des données cliniques du patient et de la localisation tumorale.

Tableau 12: Type de chirurgie du glioblastome dans la littérature.

Auteurs	Résection complète	Résection partielle	Biopsie
Délion(76)	50%	18,1%	31,9%
Rogger Stupp 2002 (69)	42%	34%	23%
Rogger Stupp 2005 (55)	39,44%	44,33%	16,23%
Notre série	48,65%	35,14%	16,21%

3.2. Le traitement complémentaire :

Plusieurs options thérapeutiques, sont discutées en réunions de concertation pluridisciplinaires.

L'examen clinique, un mini-mental test et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des classes RPA (recursive partitioning analysis)

Tableau 13: Définition des classes RPA.

Classe III	Age <50ans et PS (performance status) OMS=0.
Classe IV	Age <50ans et PS OMS 1-2 ou âge >50ans et chirurgie complète ou partielle et MMSE>27.
Classe V	Age >50ans et MMSE<27 ou biopsie seule et PS OMS 1-2.
Classe VI	Age>50 ans et PS OMS 3-4.

Selon cette classification, les patients appartenant aux classes RPA III et IV doivent être traités selon le schéma de Stupp associant une radiothérapie conformationnelle à un traitement concomitant par le témozolomide oral (TEMODAL®).

Les patients appartenant à la classe RPA V –VI ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) de l'association témozolomide + radiothérapie (56). Il peut donc leur être proposé :

- soit l'association témozolomide + radiothérapie pour les patients les plus jeunes ayant un statut général et neurologique suffisant,
 - soit une radiothérapie seule en fractionnement classique ou sous une forme hypofractionnée concentrée, notamment pour les patients âgés, selon l'état général,
 - soit la mise en place de soins palliatifs sans traitement spécifique à visée oncologique,
 - soit l'inclusion dans un essai thérapeutique stratégique de première ligne.
- L'essai TEMOBEVA va tester l'association témozolomide-bévacizumab en néo-adjuvant chez les patients en classe RPA V–VI avec une radiochimiothérapie décalée chez les patients répondeurs.

Dans notre série le protocole de Stupp a été indiqué chez 14 malades

La RT seule a été indiquée chez 16 malades.

Tous les patients de notre série qui ont bénéficié d'une RT, était une RT conformationnelle 3D

3.3. Particularités des patients âgés :

La chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP et évaluation gériatrique. Des facteurs pronostics défavorables en pré-opératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale : indice de Karnofsky < 80, BPCO, déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm (121).

En complément de la chirurgie ou de la biopsie, il peut être proposé pour les patients de plus de 70 ans, selon leur état général et neurologique :

- soit le schéma de Stupp standard avec témozolomide et radiothérapie en schéma classique (60 Gy en 30 fractions) pour les patients âgés sélectionnés, en bon état général et neuro-cognitif. Une alternative est de contracter la radiothérapie (40 Gy en 15 fractions) avec le témozolomide concomitant et adjuvant qui donne des résultats satisfaisants en phase II (122).

- soit une radiothérapie seule :

- soit 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy qui se révèle plus efficace que les soins palliatifs (114)
- soit 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy ce qui paraît équivalent en termes de résultat à 60 Gy en 30 fractions (54)

- soit du témozolomide seul :

L'étude TAG a évalué en phase II une chimiothérapie par Témzolomide dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus, présentant un état fonctionnel altéré avec IK <70 (123). La tolérance a été satisfaisante ; une amélioration des symptômes a été observée chez 33 % des patients. La survie semble prolongée par rapport à une série historique utilisant les seuls soins palliatifs.

Le statut MGMT peut aider à choisir entre la radiothérapie et le témozolomide. L'essai NOA-08 comparait la radiothérapie seule au TMZ administré selon un protocole intensifié ; l'étude a montré que les patients méthylés tiraient bénéfice du TMZ, alors que les patients non méthylés répondent mieux à la radiothérapie (124). Dans notre série les patients >70ans ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle 3D.

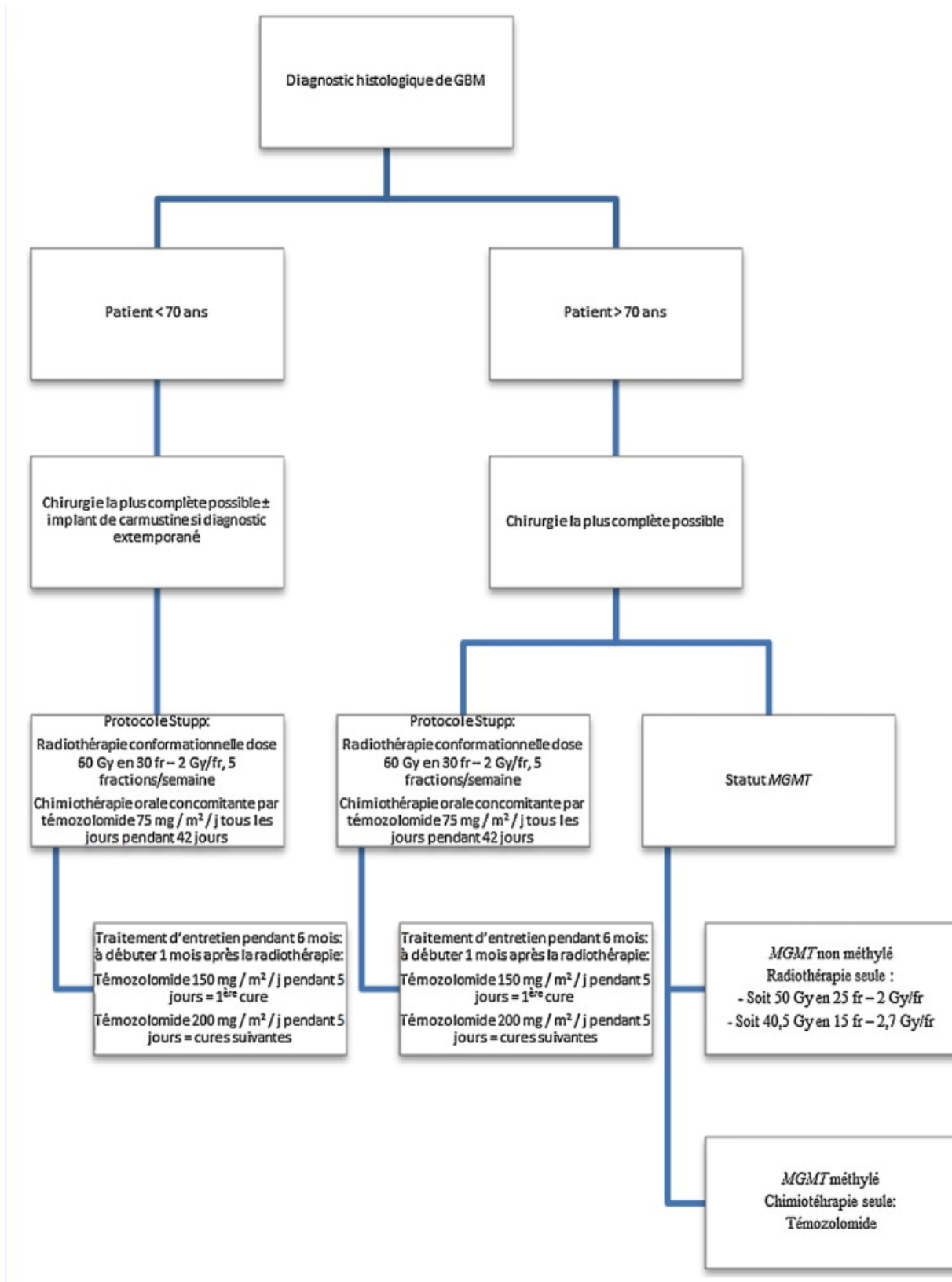


Figure 47 : Algorithme de la PEC d'un glioblastome selon l'âge.

3.4. Traitement des récides :

Une récide vraie se définit comme une progression tumorale vraie. Celle-ci est à différencier d'une pseudoprogression, pouvant survenir dans un délai de 1 à 12 semaines après la radiochimiothérapie. Cette distinction est importante.

En effet, la pseudo-progression n'est pas un facteur de mauvais pronostic (125). En cas de doute diagnostique entre une pseudo-progression et une vraie récide, l'imagerie permet de les distinguer.

L'IRM avec séquence de perfusion est non augmentée en cas de pseudo-progression a contrario d'une récide (126).

La tomographie par émission de positons (TEP) montre une faible activité métabolique dans les pseudoprogressions, attestée par une faible assimilation du 18-fluorodesoxyglucose (126).

La spectroscopie n'a en revanche pas montré son efficacité dans le diagnostic différentiel entre pseudo-progression et récide (126).

Une fois la récide authentifiée, la stratégie thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. Plusieurs options thérapeutiques sont alors proposées.

3.4.1. Une reprise neurochirurgicale :

Une seconde exérèse chirurgicale est possible chez approximativement un quart des patients en récide (127). La survie globale médiane après une réintervention est d'environ 36 semaines. Si un autre traitement adjuvant est associé, cette médiane de survie est augmentée à 57 semaines environ.

Si certaines études concluent à une plus longue survie en cas de seconde chirurgie, elles sont difficilement probantes. Il faut en effet considérer le biais de sélection des patients candidats à une réintervention qui sont en général plus jeunes et qui présentent un IK plus haut.

Aucun essai clinique randomisé n'a encore prouvé l'intérêt de réopérer les patients en cas de récurrence de GBM.

3.4.2. L'insertion d'implants de carmustine (GLIADEL®)

Dans une étude randomisée portant sur 222 patients ayant bénéficié d'une réintervention, la survie médiane a été significativement plus longue pour les patients traités par le polymère chargé de carmustine (31 semaines) que pour les patients recevant le polymère chargé de placebo (23 semaines) (128).

3.4.3. Une ré-irradiation :

Elle peut être discutée, en conditions stéréotaxiques, en tenant compte de la dose déjà délivrée et du délai (129, 130, 131, 132).

La radio-chirurgie stéréotaxique (ou SRT, Stereotactic RadioTherapy) permet de délivrer de hautes doses dans de petits volumes tumoraux en épargnant le tissu sain autour. Elle offre également la possibilité de guidage par imagerie.

L'intérêt se limite par contre aux tumeurs de petits volumes. Cette méthode présenterait une haute toxicité sachant qu'aucune dose limite de tolérance n'a été définie pour les centres nerveux les plus sensibles tels que les chiasmas optiques.

Le bénéfice de cette ré-irradiation doit néanmoins être évalué par une étude randomisée.

3.4.4. Chimiothérapie et traitements ciblés de 2^{ème} ligne :

Si l'état général et le statut neurologique le permettent, on peut proposer un traitement de seconde ligne en reconnaissant qu'il n'y a pas de standard :

- **Reprise du témozolomide** s'il y a eu un intervalle libre entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence

- soit à dose standard = 150–200 mg/m²/j x 5 jours toutes les 4 semaines,

- soit sous forme intensifiée. Ces schémas ont été proposés dans le but de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au témozolomide (133). Cependant

la preuve de leur efficacité supérieure au schéma standard n'a pas été apportée par une étude randomisée (134).

- ✓ Témzolomide : 75–100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique.
- ✓ Temozolomide = 150 mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28 (135).
- ✓ Temozolomide continu : 50 mg/m²/jour (136).

- **Bélustine**, nitroso-urée en monothérapie per os : 130 mg/m² à J1 :

Une prise orale toutes les 6 semaines. Le taux de réponse est faible (environ 15 %). La toxicité hématologique cumulative est marquée, notamment sur les plaquettes. Une toxicité pulmonaire est redoutée (fibrose). L'effet sur la survie à 6 mois n'est pas démontré par rapport aux soins palliatifs.

- **Carmustine IV (BICNU, BCNU)**

- soit 30 mg/m²/j x 3 jours toutes les 6 semaines

Le taux de réponse et l'impact sur la survie de cette nitroso-urée injectable sont les mêmes que ceux de la Bélustine,

- soit 200 mg/m² sur 1 heure par voie intraveineuse toutes les 6 semaines chez les sujet non prétraités, en attendant le retour des plaquettes et des leucocytes à un taux suffisant avant le deuxième cycle (137).

- **Fotémustine IV (MUPHORAN®) :**

–Elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m² à J1, J7 et J14 puis repos thérapeutique de 4–5 semaines puis entretien par 100 mg/m² toutes les 3 semaines. Il y a alors 20 % de survie sans progression à 6 mois; la médiane de survie est de 6 mois (138).

–Addeo (2011) a proposé un autre schéma : fotémustine, 80 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 5 fois puis toutes les 4 semaines. Ce schéma semble induire moins de thrombopénies et pourrait être plus efficace avec une survie sans progression de 61 % à 6 mois et une médiane de survie à 11.1 mois mais ces résultats n'ont pas été reproduits par d'autres équipes.

- **Bevacizumab (Avastin®)** : 10 mg/kg en IV sur 90 min tous les 15 jours.

Il permet d'obtenir de 30 à 50 % de réponses chez les patients porteurs de GBM en rechute après radiochimiothérapie. La survie sans progression à 6 mois est de l'ordre de 40 % (59). Ce taux élevé de réponses a été confirmé par une méta-analyse (139).

- **L'association irinotécan/bévacizumab**

(CAMPTO® 125 mg/m² tous les 15 jours et AVASTIN® 10 mg/kg tous les 15 jours) n'apporte pas d'avantage en survie par rapport au bévacizumab seul (10 mg/kg tous les 15 jours) et paraît plus mal tolérée, notamment sur le plan digestif (140).

Dans notre série les patients qui ont présenté des récurrences, ont bénéficié d'un traitement palliatif, qui n'a pas été détaillé dans le dossier médical.

VII. Evolution et pronostic :

1. Evaluation et suivi post thérapeutique :

L'évaluation et le suivi post thérapeutique doivent être réalisés en alternance avec le neurologue, le neurochirurgien, l'oncologue radiothérapeute et l'oncologue médical. Ainsi, une évaluation radiologique est nécessaire pour étudier la réponse au traitement a été proposés par le RANO working group (Annexe 3).

L'évaluation clinique est essentielle. Elle apprécie à la fois l'état général (échelle OMS ou indice de Karnofsky), le statut cognitif avec au minimum un Mini-Mental Status (MMS), les déficits neurologiques, au mieux en utilisant l'échelle du MRC, la qualité de vie et le retentissement social et familial de la maladie

Dans notre série, l'évolution était marquée par une stabilisation chez 10 malades (27,03%), une aggravation chez 1 malades (2,70%), une récurrence chez 3 malades (8,10%) et le décès chez 23 malades (62,17%).

2. Survie :

Plusieurs auteurs ont étudié la médiane de survie et les résultats ont été compris entre 9 et 15,8 mois. La médiane de survie de nos cas était de 7,6mois, et de 9mois selon Délion (76), 16mois selon Stupp 2002 (69), 12,3 mois selon Malkoun (118), et de 15,8 mois selon Takahiro (141).

Pour les malades traités uniquement par la radiothérapie, la médiane de survie varie entre 3 et 12,1 mois selon différentes études. Dans notre série, la médiane de survie des malades traités seulement par la radiothérapie était de 8,6mois. Selon Ackerl 2012 (142) la médiane de survie était de 3mois. 4,5 mois selon Tanakka 2012 (143), 5 mois selon Sharp 2011 (144). 6,9 mois selon Smith 2012 (145) et de 12,1 mois selon Stupp 2005 (55).

La médiane de survie des patients ayant reçu une radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante après la chirurgie, est comprise entre 11 et 14,5 mois selon différentes études. Les 14 malades de notre série qui ont reçu ce protocole, avaient une survie qui varie entre 2 et 18 mois, avec une médiane à 7 mois.

La médiane de survie était de 11 mois selon Ozkan 2004 (146), de 12,5 mois selon Beauchesne 2003 (147), 13 mois selon Anders2000 (148) et de 14,5 mois selon Fazeny–Dörner2003 (149).

3.La probabilité de survie :

La probabilité de survie à long terme semble différente selon les études. Dans notre série, la probabilité de survie à 12, 18, 24 mois était respectivement de 48,64%, 8,10% et 5,40%.

Tableau 14 : La probabilité de survie à 12, 18 et 24 mois selon la littérature.

Auteurs	12mois	18mois	24mois
Délion 2010 (76)	46,10%		18,40%
Stupp 2005(55)	61,10%	39,40%	26,50%
Malkoun(118)	45%	26%	22%
Dans notre série	48,64%	8,10%	5,40%%

CONCLUSION

Le glioblastome est une tumeur de haut grade au pronostic sombre, Malgré les progrès actuels en matière de prise en charge et connaissance des différents mécanismes biologiques.

La dérégulation des mécanismes moléculaires conduisant à l'apoptose est un phénomène récurrent dans les cancers et plus spécifiquement dans les glioblastomes. L'angiogenèse joue un rôle important dans le développement de ces tumeurs. La compréhension de ces dérèglements moléculaires et génétiques a permis, d'une part, l'apparition de nombreuses molécules de thérapies ciblées permettant d'augmenter la durée de vie des patients. Ces thérapies ciblées sont très variées et vont des molécules synthétiques aux médicaments biologiques. D'autre part, la notion de traitement biologique ciblé en fonction d'un profil moléculaire et génétique tumoral particulier a émergé de la connaissance de ces mécanismes.

Le rôle du clinicien est d'évoquer le diagnostic précocement avant la détérioration fonctionnelle, de demander les investigations appropriées ainsi que d'accompagner le malade et sa famille dans le cadre d'une approche multidisciplinaire, ainsi que l'éducation sur l'intérêt du suivi.

La prise en charge est basée sur un traitement multimodale et surtout multidisciplinaire associant neurochirurgien, radiologue, anatomopathologiste, oncologue, psychiatre et psychologue.

Le traitement doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic histologique. A toutes les étapes de la prise en charge la stratégie thérapeutique pour chaque patient repose sur la décision d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement de première ligne consiste en une association de radiothérapie et chimiothérapie puis chimiothérapie adjuvante (protocole Stupp) pendant 6 cycles, constitue un nouveau progrès dans la prise en charge de cette tumeur en matière de survie et qualité de vie.

L'évaluation et le suivi post thérapeutique doivent être réalisés en alternance avec le neurologue, le neurochirurgien, l'oncologue radiothérapeute et le l'oncologue médical, dont le but est de rechercher les complications thérapeutiques et de détecter les récives.

RESUMES

Résumé

Les glioblastomes sont les tumeurs les plus communes et les plus agressives du système nerveux central et de mauvais pronostic. Du fait de son caractère agressif et infiltrant. Notre étude a comme objectif de préciser le profil épidémioclinique thérapeutique et évolutif du glioblastome, chez 37 malades, colligés dans le service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 3ans (2012–2015).

L'âge de nos malades était compris entre 18 et 73 ans avec un âge médian de 53,3 ans, une prédominance masculine à 67,57% était notée avec un sexe Ratio de 2,08.

Cette tumeur s'est manifestée par un syndrome d'hypertension intracrânienne dans 70,27%, un déficit moteur dans 64,86%, des crises convulsives dans 27,02% et des troubles des fonctions supérieures dans 18,91%.

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont été réalisés chez nos malades la localisation la plus fréquente était temporal chez 24,32%.

Le geste chirurgical avait consisté à une exérèse totale chez 48,65%, une exérèse partielle chez 35,14% et une biopsie chez 16,21%. 30 malades de notre série parmi 37 avaient reçu un traitement post-opératoire, 16 malades ont reçu une radiothérapie seule, 14 une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante et adjuvante avec témozolomide selon le schéma de stupp.

La médiane de survie de nos malades était de 7,6 mois. L'évolution était marquée par une stabilisation chez 27,03%, une aggravation chez 2,70%, récurrence chez 8,10%, le décès chez 62,17%.

La probabilité de survie globale était de 48,64% à 12 mois, 8,10% à 18 mois et 5,40% à 24mois.

Mots clés : Glioblastome–chirurgie–radiothérapie– chimiothérapie–survie.

ABSTRACT

Glioblastome are the most common and aggressive tumors of the central nervous system and have poor prognosis. Because of its aggressive and infiltrating nature. Our study aims to define the epidemiological and clinical profile, the treatment and the evolution of this disease about 37 cases collected at the department of radiotherapy in Hassan II university hospital of Fes, during 3 years (2012–2015).

The age was ranged from 18 to 73 years old, with an average of 53,3years old. The sex ratio was 2,08. The clinical symptoms included intracranial hypertension 70,27%, motor dysfunction 64,86%, seizures 27,02% , superior functions disorder 18,91%.

The CT (computed tomography) and the MRI (Magnetic Resonance Imaging) was made, Temporal location was the most frequent.

The tumor's surgical excision was macroscopically complete in 48,65%, and partial in 35,14%. 16,21% of the patients had undergone a biopsy. 30 patients received a postoperative treatment : radiotherapy for 16 patients, radiotherapy with concomitant and adjuvant chemotherapy for 14 patients and 18 of cases were lost sight.

The median survival was 7,6 months. The evolution was marked by a stable state in 27,23% of the cases, a deterioration in 2,70%, recurrence in 8,10% and 62,17% were die.

The probability of overall survival was 48,64% in 12 months, 8,10% in 18 months and 5,40% in 24 months.

Key words: Glioblastoma – surgery– radiotherapy – chemotherapy– survival.

ملخص

الأورام الدبقية هي الأورام الأكثر شيوعا والعدوانية في الجهاز العصبي المركزي ولديها سوء التكهن. بسبب طابعها العدواني والمتسلل. وتهدف دراستنا إلى توضيح الشخصية العلاجية والتطورية السريرية الوبائية للورم الدبقي، في 37 مريضا، التي تم جمعها في قسم العلاج بالاشعة، في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، على مدى 3 سنوات (2012-2015).

كان عمر مرضانا بين 18 و 73 سنة مع متوسط عمر 53,3 سنة، وسجل الذكور غلبة 67,57٪ مع نسبة الجنس من 2,08.

وتتجلى هذا الورم من خلال متلازمة ارتفاع ضغط الدم داخل الدماغ بنسبة 70,27٪، العجز الحركي بنسبة 64,86٪، ونوبات تشنجية بنسبة 27,02٪ واضطرابات وظائف العليا بنسبة 18,91٪.

تم إجراء التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي، وكان الموقع الأكثر شيوعا الزمانية بنسبة 24,32٪.

ثم استئصال الورم كليا لدى 48,65٪، استئصال جزئي لدى 35,14٪ اخذ عينة عند 16,21٪. تلقى 30 مريضا في سلسلتنا العلاج ما بعد الجراحة، 16 العلاج الإشعاعي وحده، و 14 العلاج الإشعاعي المصاحب للعلاج الكيميائي المصاحب.

وصل معدل الحياة 7.6 أشهر. تطور تميز بالاستقرار لدى 27,03٪، وتدهورها لدى 2,70٪، وعودة المرض لدى 8,10٪، والوفاة لدى 67,17٪.

كما وصل احتمال البقاء الكلي 48,64٪ في 12 شهرا، 8,10٪ في 18 شهرا و 5,40٪ في 24 شهرا.

الكلمات الرئيسية: الأورام الدبقية- الجراحة-العلاج الإشعاعي-العلاج الكيميائي-معدل الحياة.

ANNEXES

Annexe 1: Mini Mental State Examination

Test	Question ou instruction	Cotation	Nombre maximum de points
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : - année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5
Orientation dans l'espace	Demander : - nom du cabinet - de la ville - du département - de la région - étage	1 point par bonne réponse	5
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3
Soustraction de 7	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5
Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2
Répéter une phrase	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit "fermez les yeux" et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1

Annexe2:Echelle de performance neurologique ou statut neurologique (SN)

STATUT NEUROLOGIQUE SN	CRITERES CLINIQUES
SN 0	Pas de symptômes neurologiques. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance.
SN 1	Symptômes neurologiques mineurs. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance.
SN 2	Symptômes neurologiques modérés. Activités possibles à la maison avec assistance.
SN 3	Symptômes neurologiques marqués. Activité diminuée à la maison. Assistance nécessaire.
SN 4	Symptômes neurologiques sévères. Absence complète d'autonomie.

Annexe 3 : Critères de réponse de RANO.

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM
Réponse complète (RC)	Demande tous les critères suivants : amélioration ou stabilité clinique sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)	Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR Pas de nouvelles lésions.
Réponse partielle (RP)	Demande tous les critères suivants : amélioration ou stabilité clinique dose stable ou diminuée des corticoïdes	Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes.
Stabilité	Demande tous les critères suivants : absence de réponse complète, partielle ou de progression dose stable ou diminuée des corticoïdes	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes
Progression	Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection) augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique	Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse) augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications post-opératoires, autres effets des traitements Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170(5):1445–53.
2. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu–Daude H, Darlix A, Bessaoud F et al. French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects. *Neurochirurgie*. 2012; 58(1): 4–13.
3. Larjavaara S, Mäntylä R, Salminen T, Haapasalo H, Raitanen J, Jääskeläinen J, Auvinen A. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol*. 2007 Jul;9(3):319–25.
4. Sadetzki S, Zach L, Chetrit A, Nass D, Hoffmann C, Ram Z, Zaaroor M, Umansky F, Rappaport ZH, Cohen A, Wald U, Rothman S, Hadani M. Epidemiology of gliomas in Israel: a nationwide study. *Neuroepidemiology*. 2008;31(4):264–9.
5. BRANDES, A, et al. Glioblastoma in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2008, Vol. 67, pp. 139–52.
6. Guillamo JS , Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1)A retrospective study of 104 patients. *Brain* (2002) 126 (1): 152–160.
7. Baldwin RT, Preston–Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Sep 1; 199(2):118–31.
8. Deirdre A. Hill DA , Peter D. Inskip PD , William R. Shapiro WR , Robert G. Selker RG ,Howard A. Fine HA , et al. Cancer in First–Degree Relatives and Risk of Glioma in Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1443–8.
9. Hemminki K, Li X. Familial Risks in Nervous System Tumors *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Nov;12(11 Pt 1):1137–42.
10. Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed–care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol*. 2004 May;68(1):57–69

11. Brown M, Schrot R, Bauer K, Letendre D Incidence of first primary central nervous system tumors in California, *J Neurooncol.* 2009 Sep;94(2):249–61
12. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Nov 1;98(21):1528–37.
13. Khuder SA, Mutgi AB, Shaud EA: Meta-analyses of brain cancer and farming *Am J Ind Med.* 1998 Sep;34(3):252–60
14. Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H, Brain tumours and exposure to pesticides: a case control study in southwestern france. *Occup Environ Med.* 2007 Aug;64(8):509–14
15. KUNDI M. The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer. *Environ Health Perspect.* 2009 Mar;117(3):316–24.
16. VAN WIJNGAARDEN E, DOSEMECI M: Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979–1989. *Int. J. Cancer* 2006 ; 119 : 1136–44.
17. SCHLEHOFER B, HETTINGER I, RYAN P, BLETNER M, PRESTON–MARTIN S, et al. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours. *Int J Cancer.* 2005 Jan 1;113(1):116–25.
18. Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V; Million Women Study Collaborators: Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort *Br J Cancer.* 2008 Jul 8;99(1):185–90
19. Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Sison J, Wiemels J, History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella–zoster virus and three other herpes viruses among adults with glioma and controls. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161 : 929–38.

20. TAILLIBERT, S, PEDRETTI, M et SANSON, M. Classification actuelle des gliomes. Presse Med, 2004, Vol. 33, 18, pp. 1274–77.
21. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007;114:97–109. Erratum in: Acta Neuropathol. 2007;114:547.
22. Kelly PJ, Hunt C. The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. Neurosurgery. 1994;34:62–7.
23. Figarella-Branger, C. Bouvier, J. Moroch, S. Michalak, and F Burel-Vandenbos. [morphological classification of glioblastomas]. Neurochirurgie, 56(6) :459463, Dec 2010a. doi : 10.1016/j.neuchi.2010.07.014
24. WenPY et Kesari S. Malignant gliomas in adults. N Engl J Med. 2008; 359: 492–507.
25. Hadjipanayis CG et Van Meir EG. Brain cancer propagating cells: biology, genetics and targeted therapies. Trends Mol Med. 2009; 15 (11): 519–530.
26. Chen J, McKay RM et Parada LF. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. Cell. 2012; 149 (1): 36–47.
27. Hanahan D et Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell.2011; 144: 646–674.
28. Tohma Y, Gratas C, Biernat W, Peraud A, Fukuda M, Yonekawa Y, et al. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol 1998; 57:684–689.
29. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma : a population-based study. Cancer Res 2004;64:6892–6899
30. Watanabe K, Tachibana O, Sato K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. Brain Pathol 1996; 6:217–224.

31. Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efird JT, Von Deimling A, Louis DN. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res* 1996;56; 150–153.
32. Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol* 1997; 94:303–309.
33. Nakamura M, Watanabe T, Klangby U, Asker CE, Wiman KG, Yonekawa Y, et al. P14Arf deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain Pathol* 2001; 11:159–168.
34. CHATEL M, FRENAY M, LEBRUN C, FAUCHON F. Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes. *EMC-Neurologie* 2005 ;2 : 257–78.
35. LONJON M, MONDOT L, LONJON N, CHANALET S. Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie. *Neurochirurgie* 2010; 56 : 449–54.
36. OLSON JJ , FADUL CE, BRAT DJ, MUKUNDAN S, RYKEN TC.N Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application. *J Neurooncol* 2009; 93:1–23.
37. MUKUNDAN S, HOLDER C, OLSON JJ. Neuroradiological assessment of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2008 ; 89: 259–69.
38. Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J. Preliminary Evaluation of Fluid–Attenuated Inversion–Recovery MR in the Diagnosis of Intracranial Tumors *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996 Jun–Jul;17(6):1081–6.
39. LAW M, YANG S, WANG H, BABB JS, JOHNSON G, CHA S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *J Neuroradiol.* 2003; 24 : 1989–98.
40. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec* 2001 ; 265(2) : 54–84.

41. Moumna kawthar. Tumeurs intracrâniennes, corrélation anatomo-radiologiques à propos de 109 cas, Fès, N° 158.
42. D. Le-Bihan, "Diffusion mri : what water tells us about the brain," EMBO Molecular Medicine, vol. 6, pp. 569-73, 2014.
43. P. W. Schaefer, P. E. Grant, and R. G. Gonzalez, "Diffusion weighted mr imaging of the brain," Radiology, vol. 217, pp. 331-45, 2000.
44. SUGAHARA T, KOROGI Y, KOCHI M, IKUSHIMA I, SHIGEMATU Y, HIRAI T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging. 1999; 9(1) : 53-60.
45. Takeshi Sugahara¹Yukunori Korogi¹ Masato Kochi², Ichiro Ikushima¹ Toshinori Hir Correlation of MR Imaging Determined Cerebral Blood Volume Maps with Histologic and Angiographic Determination of Vascularity of Gliomas. AJR Am J Roentgenol. 1998 Dec;171(6):1479-86
46. Wenz F, Rempp K, Hess T, Debus J, Brix G, Engenhart R, et al. Effect of Radiation on Blood Volume in Low-Grade Astrocytomas and Normal Brain Tissue: Quantification with Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging. AJR Am J Roentgenol. 1996 Jan;166(1):187-93.
47. Alexandra Benouaich-Amiel. La tomographie par émission de positons dans l'évaluation des gliomes : place actuelle et impact des nouveaux traceurs. Neurologie.com 2009; 1 (6) : 182-6.
48. Kim S, Chung JK, Im SH, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, et al. ¹¹C ¹¹C-METHionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with ¹⁸F-¹⁸-FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32(1) : 52-9.
49. KEHRLI P. Tumeurs intracrâniennes. Faculté de Médecine U.LP. Strasbourg-France Enseignement 2003.
50. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. Lancet Oncol 2006;7:392-401.

51. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E, Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269-75.
52. Bondiau PY, Mazeron JJ. Guide des Procédures de Radiothérapie Externe 2007 www.has-sante.fr/portail/jcms/c.../guide-de-radiotherapie-des-tumeurs. Consulté le 02 janvier .2014.
53. S. Taillibert, M. Pedretti, and M. Sanson, "Strategies et perspectives therapeutiques des gliomes," *Presse Medicale*, vol. 33, pp. 1278-83, 2004.
54. W. Roa, P. Brasher, G. Bauman, M. Anthes, E. Bruera, A. Chan, B. Fisher, D. Fulton, S. Gulavita, C. Hao, S. Husain, A. Murtha, K. Petruk, D. Stewart, P. Tai, R. Urtasun, J. Cairncross, and P. Forsyth, "Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme : A prospective randomized clinical trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, pp. 1583-88, 2004.
55. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352:987-96.
56. 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;10:459-66.

57. NORDEN, A, DRAPPATZ, J et WEN, P. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol*, 2008, Vol. 7, 12, pp. 1152–60.
58. Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ. Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 ; 47 : 779–84.
59. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25:4722–9.
60. Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:704–710.
61. GUIU, S, et al. Bevacizumab/Irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas : preliminary results of an ANOCEF multicenter study. *Revue Neurologique*, 2008, Vol. 164, pp. 588–94.
62. PSIMARAS, D et DELATTRE, JY. Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas. *Cancer / Radiothérapie*, 2008, Vol. 12, pp. 695–700.
63. HEGI, M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine*, 2005, Vol. 352, pp. 997–1003.
64. HOTTINGER, AF et STUPP, R. Stratégies thérapeutiques pour le traitement des gliomes. *Revue Neurologique*, 2008, Vol. 164, pp. 523–30.
65. Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al. Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004 *Neuro Oncol*. 2010 Jul; 12(7):725–35.
66. M. Atiqui: Thèse : Prise en charge des glioblastomes sus tentoriels de l'adulte au sein de CHU Med VI ; 2011, N 14.

67. Dutertre G, Hoang-Xuan K, Ricard D. Tumeurs intracrâniennes de l'adulte. EMC 5-1001.
68. ELFANE M. Les glioblastomes (à propos de 55 cas). Thèse de médecine, Casablanca, 2006, n° 94.
69. Stupp R, Dietrich YR, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomid. J Clin Oncol 20:1375-1382.
70. BENOUAICH-AMIEL A, SIMON JM, DELATTRE JY. Chimioradiothérapie concomitante des glioblastomes Bull Cancer 2005 ; 92 (12) : 1065-72.
71. Almairac F, Frenay M, Paquis P. Génétic disease and glioblastomas. Neurochirurgie. 2010 Dec;56(6):455-8.
72. Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P, Segnarbieux F, Paquis P, et al Second surgery for glioblastoma. A 4-year retrospective study conducted in both the Montpellier and Nice Departments of Neurosurgery. Neurochirurgie. 2010 Feb;56(1):36-42.
73. Bartolomei M, Mazzetta C, Handkeiwicz-Junak D, Bodei L, Rocca P, Grana C, et al Combined treatment of glioblastoma patients with locoregional pre-targeted y-biotin radioimmunotherapy and temozolomide. Q J NUCL MED 2004; 48:220-8.
74. GREGORY A, CHRISTOFORIDIS JC, GRECUA HERBERT NB, ALLAHYART KG, AMIR AM. Visualization of microvasculature in glioblastoma multiforme with 8-T-high-spatial-resolution MR imaging. Am J Neuroradiol.2002 ; 23 : 1553-6.
75. Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA Jr, Asher AL, Bernstein M, et al. Patterns of Care for Adults With Newly Diagnosed Malignant Glioma JAMA. 2005;293:557-64.

76. Delion M, Moraru C, Almayrac F, Von Langsdorff D, Paquis P, Menei P. Etude des glioblastomes incidents de mai 2006 à Mai 2007, Angers and Nice neurochirurgie 56 (2010) 499–502.
77. ASRI F. Les glioblastomes. Thèse Méd Casa, 1995 ; N°274.
78. RODRIGUEZ FJ, SCHEITHAUER BW et al. Epithelial and pseudoepithelial differentiation in glioblastoma and gliosarcoma. A comparative morphologic and molecular genetic study. Cancer 2008; 113: 2779–89.
79. BURGER PC, SCHEITHAUER BW et al. Tumors of the central nervous system– AFIP Atlas of tumor pathology. Washington: ARP, 2007
80. BURGER PC, VOGEL FS et al. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 1985; 56: 1106–11.
81. BURGER PC, SCHEITHAUER BW et al. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Central Nervous System. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993.
82. BRAT DJ, PRAYSON RA et al. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. J Neurooncol 2008; 89: 287–31.
83. ALDAPE K, BALLMAN K et al. Immunohistochemical detection of EGFRvIII in malignant astrocytomas and evaluation of prognostic significance. J Neuropathol Exp Neurol 2004 ; 63 : 700–07.
84. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. J Neurosurg. 2003 Sep;99(3):467–73.
85. Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G, Pollan M, Aguirre-Cruz L, et al. CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. Clin Cancer Res. 2004 Aug 1; 10(15):4933–8.

86. Esteller M, Herman JG. Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer. *Oncogene*. 2004 Jan 8; 23(1):1-8. Review.
87. Balaña C, Ramirez JL, Taron M, Roussos Y, Ariza A, Ballester R, et al. O6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolamide plus cisplatin in glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res*. 2003 Apr; 9(4):1461-8.
88. Anda T, Shabani HK, Tsunoda K, Tokunaga Y, Kaminogo M, Shibata S, et al. Relationship between expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase, glutathione-S-transferase pi in glioblastoma and the survival of the patients treated with nimustine hydrochloride: an immunohistochemical analysis. *Neurol Res*. 2003 Apr; 25(3):241-8.
89. Kamiryo T, Tada K, Shiraishi S, Shinojima N, Kochi M, Ushio Y Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy. *Neurosurgery*. 2004 Feb; 54(2):349-57.
90. Stupp & al, silviac, Formeti Daniela F. Rose, Amber Guth, Barry S. Rosenstein Keith j . Dewy ngaert. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the best optimally spate normal tissue Jun 2007 *Journal of Clinical Oncology*.
91. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006 May;7(5):392-401.

92. Bauchet L, Mathieu-Daudé H, Rigau V, Fabbro-Verray P, Fabbro M, Pallusseau L et al. Etat des lieux des pratiques chirurgicales, radiothérapiques et chimiothérapiques dans la prise en charge des glioblastomes en France en 2004, analyse effectuée sur 952 cas incidents en 2004. Rapport de l'étude pour l'Institut National du Cancer. 2008 :1-77.
93. PAQUIS P, MENEI P. Conclusions – Les glioblastomes. Standards, options, recommandations. Neurochirurgie 2010 ; 56(6) : 503-7.
94. TAILLIBERT S, PEDRETTI M, SANSON M. Stratégies et perspectives thérapeutiques des gliomes. Presse Méd 2004 ; 33, 18.
95. J.-M Delmas, M Lalutte: gliomes de haut grade du sujet âgé: place de la chirurgie. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie (2012) 12,57-61.
96. Yovino S, Grossman SA. Treatment of Glioblastoma in “Elderly” Patients. Curr Treat Options Oncol. 2011 Sep;12(3):253-62.
97. Muacevic A, Kreth FW. Quality-adjusted survival after tumor resection and/or radiation therapy for elderly patients with glioblastoma multiforme J Neurol. 2003 May;250(5):561-8.
98. Mukerji N, Rodrigues D, Hendry G, Dunlop PR, Warburton F, Kane PJ. Treating high grade gliomas in the elderly: the end of ageism? J Neurooncol. 2008 Feb;86(3):329-36.
99. MENEI P, CAPELLE L, GUYOTAT J, FUENTES S, ASSAKER R, BATAILLE B, et al. Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from biodegradable microspheres for the radiosensitization of malignant glioma: a randomized phase II trial. Neurosurgery. 2005; 56(2) : 242-8.
100. Stummer W, Stocker S, Wagners, Steep H, Fritsch C, Goetz ZC et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-Aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. Neurosurgery 1998: 42518-26.

101. Diez Valle R, Tejada Solis S, Idoate Gastearena MA et al. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma : Volumetric analysis of extent of resection in single center experience. J Neurooncol 2011, 102: 105–13.
102. Idoate MA, Diez VR, Echeveste J, Tejada S pathological characterization of glioblastoma border as show during surgery using 5-Aminilevulinic acid induced fluorecence Neuropathology 2011; 31: 575–82.
103. Roberts DW, Valdes PA, Harris BT, Fontaine KM et al. Coregistered fluorescence enhanced tumor resection of malignant glioma relationships between delta aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence magnetic resonance imaging enhancement and neuropathological parameters. J Neurosurg. 2011; 114: 595–603.
104. Valdes PA, Leblond F Kim A Harris BT, Wilson BC et al. Quantitative fluorescence in intracranial tumor: Implications for ALA induced PPIX as an intraoperative biomarker J. Neurosurg. 2011; 115: 11–7
105. Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS. Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. J Neurosurg 2004; 100:41–6.
106. MENEI P, METELLUS P. Traitement chirurgical des glioblastomes. Neurochirurgie 2010, 56(6) : 477–82.
107. SARJI K. Les gliomes hémisphériques. Thèse Méd Casa, 1992 ; N°130.
108. ROLDN-VALADEZ E, SOLAZAR-LANDA, ALVA-LOPEZ LF. A pulmonary thromboembolism associated with glioblastoma multiforme. Rev Neurol 2003 ; 37 (9) : 831–6.
109. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Orii M, et al. Postoperative communicating hydrocephalus in patients with supratentorial malignant glioma. Clin Neurol Neurosurg 2003 ; 106 (3) : 9–15.

110. Chauffert B, Bauchet L, Noel G, Faillot T, Guillemin R, Benoach Amiel A et al. Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte 2012. http://www.chu-rouen.fr/page/doc/DOC_7617. Consulté le 02 janvier 2014.
111. Kantor G, Loiseau H, Vital A, Mazeron JJ Gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) in adult gliomas. *Cancer Radiother.* 2001 Oct;5(5):571–80.
112. Institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau. Le CLCC Nantes Atlantique René Gauducheau dispose l'un des trois premiers accélérateurs de tomothérapie en France http://www.centregauducheau.fr/article.php3?id_article=338.
113. Haberer S, Assouline A, Mazeron JJ. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy : brain and hypophysis *Cancer Radiother.* 2010;14(4–5):263–8.
114. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S et al Association of French-Speaking Neuro-Oncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527–35.
115. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(1):109–22.
116. Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2012;108(1):173–7.
117. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, et al. Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136:1691–1695.

118. Malkoun N, Fotso M-J, Cartier L, Forest F, Auberdiaac P, Chargeri C, et al. interet d'un traitement d'entretien prolongé par temozolomide dans la prise en charge des patients atteints de glioblastome. *Cancer Radiother.* 2011 Jun;15(3):202-7.
119. Prados MD, Lamborn K, Yung WK, Jaeckle K, Robins HI, Mehta M, et al. North American Brain Tumor Consortium. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.*2006;8(2):189-93.
120. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.*2009;27(5):740-5.
121. Chaichana K, Chaichana K, Olivi A, Weingart J et al.
Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *J Neurosurg* 114:587-594, 2011(a).
122. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, et al. Phase II Study of Short-Course Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients With Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):93-9.
123. Gállego Pérez-Larraya J, Lahutte M, Petrirena G, Reyes-Botero et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated with irinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the Macdonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria *Neuro-oncology*, 2012.
124. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, et al. NOA-08 Study Group of Neuro-oncology Working Group (NOA) of German Cancer Society. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15.

125. Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, Morrison M, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastomamultiforme. *Can J Neurol Sci* 2010;37:36–42.
126. Tran DK, Jensen RL. Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called "pseudoprogression" vs. tumor progression: review and future research opportunities. *Surg Neurol Int* 2013;4: S129–35.
127. NIYAZI, M, et al. Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiotherapy and Oncology*, 2011, Vol. 98, pp. 1–14.
128. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet*. 1995;345(8956):1008–12.
129. Noel G, Ben Ammar CN, Feuvret L, Valery CA, et al. Results of salvage stereotactic radiosurgery in 14 patients with grade III or IV gliomas *Rev Neurol*. 2004 ;160(5 Pt 1):539–45.
130. Combs SE, Thilmann C, Edler L, Debus J, et al. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution. *J Clin Oncol*. 2005. 1;23(34):8863–9.
131. Patel M, Siddiqui F, Jin JY, Mikkelsen T, et al. Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival. *J Neurooncol*. 2009; 92:185–91.
132. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2010;28:3048–53.
133. Neyns B, Chaskis C, Joosens E et al. A multicenter cohort study of dose-dense Temozolomide *Cancer Invest*. 2008;26:269–277.

134. Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, et al. for the Canadian Glioblastoma Recommendations Committee*. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol.* 2011;18(3):e126–e136.
135. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U et al. Efficacy and tolerability of Temozolomide in alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol.* 2007;25:3357–61.
136. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, et al.
Phase II trial of continuous dose–intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):2051–7.
137. Levin VA, Wara WM, Davis RL, Vestnys P, et al
Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. *J Neurosurg.* 1985;63(2):218–23.
138. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, et al.
Fotemustine as second–line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro–Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(4):769–75.
139. Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, et al.
Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme : a meta–analysis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:403–7.
140. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, et al.
Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 ; 27:4733–40.
141. Takahiro Oike, Yoshiyuki Suzuki, Ken–ichi Sugawara, Katsuyuki Shirai, Shin–ei Noda
Radiotherapy plus Concomitant Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma: Japanese Mono–Institutional Results. *PLoS ONE* 8(11): e78943.

142. Ackerl MS, Flechl B, Dieckmann K, Preusser M, Widhalm G, et al. (2012) Outcome evaluation in glioblastoma patients older than 65 years: A retrospective single center study. *Neuro Oncol* 14 (suppl. 3): i46–i47.
143. Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, Uhm JH, Yan ES, et al. (2012) Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients. *J Neurosurg*. DOI:10.3171/2012.10.JNS112268.
144. Sharp HJ, Skinner HD, Chang EL, Settle SH, Sulman EP, et al. (2011) Concurrent temozolomide and radiation in elderly patients with glioblastoma: A retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 (suppl. 1): S278–S279.
145. Smith S, Heron NA, Wheeler HR, Back M (2011) Management of glioblastoma in NSCCH elderly patients between 2006 and 2010. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 7 (suppl. 4): 76.
146. Ozkan M, Altinbas M, Er O, Kaplan B, Coskun HS, Karahacioglu E, et al. Postoperative sequential chemoradiotherapy in high-grade cerebral gliomas with fotemustine. *J Chemother* 2004 ; 16 : 298–302.
147. Beauchesne P, Soler C, Boniol M, Schmitt T. Response to a phase II study of concomitant-to-sequential use of etoposide and radiation therapy in newly diagnosed malignant gliomas. *Am J Clin Oncol* 2003 ; 26: 22–7.
148. Anders K, Grabenbauer GG, Schuchardt U, Fahlbusch R, Fietkau R, Sauer R, et al. Accelerated radiotherapy with concomitant ACNU/Ara-C for the treatment of malignant glioma. *J Neurooncol* 2000 ; 48 : 63–73.
149. Fazeney-Dorner B, Veitl M, Wenzel C, Rossler K, Ungersbock K, Dieckmann K, et al. Survival with dacarbazine and fotemustine in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 496–501.