

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 avril 2018

Par Hélène ORLIAC

Né(e) le 26 mars 1987 à Cahors (46)

Gliomes de haut grade traités par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus arcthérapie dynamique :

Etude prospective bicentrique de la tolérance aiguë, des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie.

Thèse dirigée par Mme le Docteur Marie CHARISSOUX

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVERE	Président
Mme le Docteur Marie CHARISSOUX	Directrice
M. le Professeur François CAIRE	Juge
M. le Professeur François LABROUSSE	Juge
M. le Professeur Jacques MONTEIL	Juge
Mme le Docteur Elise DELUCHE	Juge



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 6 avril 2018

Par Hélène ORLIAC

Né(e) le 26 mars 1987 à Cahors (46)

Gliomes de haut grade traités par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus arcthérapie dynamique :

Etude prospective bicentrique de la tolérance aiguë, des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie.

Thèse dirigée par le Docteur Marie CHARISSOUX

Examineurs :

M. le Professeur Pierre CLAVERE	Président
Mme le Docteur Marie CHARISSOUX	Directrice
M. le Professeur François CAIRE	Juge
M. le Professeur François LABROUSSE	Juge
M. le Professeur Jacques MONTEIL	Juge
Mme le Docteur Elise DELUCHE	Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE



DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE



MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE



MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE (Retraite au 31-07-2018)
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)



PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE



CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVRARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE



LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine
O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)



MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)



A Louise.



Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours.

Louis Pasteur



Remerciements

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Au Professeur Pierre CLAVERE

Professeur des Universités de Radiothérapie, Praticien Hospitalier

Chef de service de Radiothérapie, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse et je vous en remercie.

Je vous remercie pour votre implication et votre soutien lors de mes différents projets réalisés pendant mes années d'internat.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE JUGE ET DIRECTRICE DE THESE

Au Docteur Marie CHARISSOUX
Praticien hospitalier en Radiothérapie, Institut régional du Cancer de Montpellier

Tu m'as fait l'honneur d'avoir accepté de me confier et surtout d'encadrer ce travail.
Je te remercie pour tout le temps que tu m'as consacré, pour tes conseils ainsi que pour ta
gentillesse et ta patience.

Je suis heureuse de t'avoir rencontrée et d'avoir passé ce semestre à Montpellier avec toi.

Merci encore d'être venue jusqu'à Limoges aujourd'hui.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur François CAIRE
Professeur des Universités de Neurochirurgie, Praticien hospitalier
Chef de service de Neurochirurgie, CHU de Limoges

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie pour cette précieuse collaboration entre nos deux spécialités.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur François LABROUSSE
Professeur des Universités d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Praticien hospitalier
Chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Limoges

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.
Je vous remercie pour vos réponses à mes nombreuses interrogations au cours des RCP de
Neurochirurgie.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE

Au Professeur Jacques MONTEIL
Professeur des Universités de Médecine Nucléaire, Praticien hospitalier
Chef de service de Médecine Nucléaire, CHU de Limoges

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pendant ces 6 mois.

Merci également pour votre implication et votre soutien pour nous aider à proposer des examens adaptés à la radiothérapie, je serai ravie de mettre en place ces projets avec vous.

Vous me faite l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.



A NOTRE JUGE

Au Docteur Elise DELUCHE,
Chef de clinique en Oncologie Médicale

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Je te remercie pour ta gentillesse, ton sens de l'organisation exceptionnel et de partager tes connaissances avec moi.

Je suis ravie de travailler avec toi et bientôt de créer un duo de choc !

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.



A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir soutenue pendant toutes mes études et d'être toujours là pour moi.

A ma sœur, Sophie, merci pour tes conseils et pour être toujours si attentionnée, ainsi qu'à Benjamin pour m'accueillir les week-ends à Bordeaux qui m'ont fait oublier un peu la thèse et bien sûr, à la merveilleuse Louise.

A mon frère, Pierre, merci pour tes conseils et ton aide précieuse. Tu es bien le seul dans cette famille à avoir le sens de l'esthétisme pour les power point et à Marion, j'ai hâte de venir vous rendre visite à Toulouse.

A Antoine et Corine, Estelle, Agathe et Maxime, merci pour ces moments partagés en famille.

A Florian, pour m'avoir soutenu pendant cette longue période de thèse. Tu as su être gentil, attentionné et finalement bon cuisiner.

Merci d'avoir rendu ces 5 années d'internat plus belles et pour toutes celles à venir.

A ta famille.

A Estelle, pour m'avoir apporté tes compétences afin de mettre en place ce projet, pour m'avoir formée ainsi que les autres internes à la réalisation des tests, pour m'avoir encouragée et corrigé mes erreurs avec tant d'investissement. Je suis très chanceuse de t'avoir rencontrée.

A Sophie, pour ton aide inestimable et tes réponses les week-ends et à minuit. Je pense que tu es la seule statisticienne qui porte un diadème au travail, d'ailleurs, j'espère que tu as tenu le pari aujourd'hui...

A Anaïs, Gladys, Xavier, Sylvain et Benjamin, sans vous, je n'aurais jamais pu réaliser ce travail de thèse. J'ai pu compter sur vous tout au long de ce projet et je vous en suis extrêmement reconnaissante. Je vous souhaite le meilleur pour la suite et vous assure de mon soutien si vous avez un jour besoin de mon aide.

Au Professeur David Azria, pour m'avoir accueillie dans votre service. Ce stage a été très enrichissant.

Aux amis de toujours, parce même lorsqu'on se voit peu, c'est toujours comme si on ne s'était jamais quittés...

A Margaux, pour ce célèbre duo « jacqu' et Bernadette », on a partagé les bancs du collège et du lycée ensemble, je suis heureuse que l'on soit toujours aussi proches depuis tout ce temps.

A Camille, pour tes petites attentions permanentes (surtout quand tu passes par la gare de Limoges...), je suis heureuse d'avoir été là pour tes 30 ans.

A Marine, pour ton optimisme sans faille, j'espère venir très vite à Nouméa.



A Béa, pour le bonheur de se retrouver lors de tes escales Mayotte-Cahors.

A Jam, Pierrot, Nog, Quentin et Nath !

A Amandine, ma super coloc ! Pour tous ces moments exceptionnels partagés à Toulouse et après et à Gaby, je vais enfin avoir le temps d'organiser nos futures vacances entre copines qui seront mémorables, comme toujours.

Aux Limougeaids,

L'équipe Briviste, pour ce premier semestre qui restera dans les annales (et sur les murs de l'internat),

A Fanny et Soso, je vous souhaite un bel avenir à Brive, j'ai hâte de venir chez vous !

A la Prech, tu m'as offert mes plus grands fou rire, à Faustine, bon courage quand même.

A Papy Chazot, Fabien, Ludi et Aymeric, l'éternel président.

La coloc' de la place Wilson,

A Cécilia, pour tous les moments passés ensemble à Toulouse, Limoges et surtout à explorer le monde (et à refaire le monde...). Tu es toujours présente et attentionnée et je ne te lâcherai pas de sitôt quel que soit l'endroit où tu décides d'aller avec Mr Riedl...

A Mathieu, pour notre amitié depuis ce 2^{ème} semestre, les week-ends à Noirmout' et à Hossegor dans ton bateau qui fuit, ce sont toujours des supers moments et je sais que ça durera longtemps.

A Anne, pour toutes tes petites attentions et pour avoir géré cette coloc (sans toi, j'aurais fini sans chauffage ni électricité)... et pour ton soutien quant à l'autorisation de diner en pyj polaire dans cet appartement.

A Clem, parce que grâce à toi, j'avais presque l'air ordonnée et adaptée à la vie en communauté. J'adore les soirées à discuter avec toi, même si c'est entre 23h et minuit quand tu rentres de l'hôpital.

A Barbou, pour les soirées de chasse à la souris dans ta chambre où tu avais la brillante idée de stocker de la polenta et du chocolat.

A Loulou, merci pour tous tes petits plats, enfin, merci pour les salades carottes-choux rouges...

A Marie, pour tous les moments passés ensemble depuis qu'on se connaît, les dimanches à la Foir'Fouille, au parc du Reynou et les soirées au coin du feu. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Et à Claire pour ce sérieux groupe sportif de « pilates » qui, on y croit encore, va nous rendre belles et musclées...

A Pompom, pour avoir rendu mon DU passionnant grâce aux soirées passées avec toi à Paris. Je suis contente que tu t'y plaises, mais tu me manques beaucoup ici.

A Nedjma, pour ta bonne humeur, ton enthousiasme permanent et les moments exceptionnels que l'on passe à chaque fois ensemble (tant que tu ne m'obliges plus jamais à aller au Vaniti...).



A Marion, pour les moments passés toutes les deux, les soirées sushis, les appels qui durent longtemps depuis que tu es partie. A François, j'ai hâte de venir passer un week-end chez vous !

A Aude, pour ce semestre passé ensemble où l'on est devenues amies (car avant tu ne m'aimais pas, si si...) et pour toutes les années qui ont suivi. Tu as décidé de m'abandonner pour aller à la Réunion, je n'aurai donc pas d'autre choix que de venir te voir là-bas !

A Lolo, pour les rocks endiablés aux soirées internat et ton cynisme qui me fait mourir de rire.

A Lulu, notre génie d'externe préférée devenue enfin interne de choc.

A Lionel et Juliette, les futurs mariés de l'année !

A Paul, reviens vite de ton escapade dans les caraïbes !

A Sandra, pour m'avoir supportée pendant mes masters, j'en ai raté des western blott ! Pour ton amitié depuis cette époque, les soirées chez toi et au Kopé (bizarrement, on voyait beaucoup plus de cellules au microscope les lendemains). Je te souhaite le meilleur pour tes études de médecine et espère enfin pouvoir te rendre la pareille.

A Fred, mon cointerne de luxe, on a passé un semestre vraiment chouette qui m'a surtout permis de rencontrer un ami.

A Amel, tu m'as appris les bases de la radiothérapie et tu es toujours là quand j'ai besoin de toi. Les journées avec toi étaient toujours géniales, les courses de chaises roulantes et les afterwork mojito pour ne citer que ça. Je suis heureuse de continuer à te voir si souvent.

A Thomas et Audrey, pour cette belle parenthèse Limougeaude.

A Claire, Olivia, Odile, Aurélie, Thomas et Clémence, David et Camille, Thomas et Géraldine.

La fine équipe de la Chabroulie, ma deuxième maison,

A Antoine, mon chouchoux de Brive et pour m'avoir fait découvrir les joies du Roche Mazet.

A Victor, pour tes idées toujours si « originales », j'espère retrouver le trône de bois dans ta nouvelle maison.

Au Py Nobel, pour me faire sentir moins seule quand je dis des bêtises. Courage Mathou.

A Rémi, pour m'avoir tolérée pendant que je te parlais des heures devant la télé, tu es inépuisable.

A Barthé, pour le « jet coca », le coca qu'on ne boit que dans un jet privé... et j'en passe des meilleures, à MMA.

A Jéjé, le grand cuistot de la maison, je me vois déjà cet été à faire des barbeuc dans votre jardin.

A Matthieu, le superman des pneumologues.

A Manu et Rapha, vous nous manquez déjà...

A la team « onco »,

A Aurélie, de Toulouse à Limoges, on a passé de supers moments ensemble, je te souhaite le meilleur pour la suite.



A Gladys et Anaïs, j'ai hâte que vous rentriez pour travailler avec vous, je pense qu'on fera une chouette équipe !

A Alex, même si on n'a toujours pas eu l'occasion d'être dans le même service, j'ai appris à te connaître en soirée et pendant les cours, ce n'était pas triste ! (Amel n'a pas oublié...). J'ai hâte de travailler avec toi.

A Fabien et Yannick (Pr Simounou) pour nos discussions qui rendent les journées bien plus drôles et notre passion commune pour les Mac Do ou food truck en tout genre. Merci Fabien de m'avoir aidée alors que je t'empêchai continuellement d'écrire ton fameux article !

A Tiffany, pour ne (presque) jamais m'oublier pour tes soirées. J'attends toujours l'invite pour une après-midi piscine ;-),

A Clem, Julia et Sophie (et oui, tu es un peu oncologue maintenant), Kévin et Raphaël.

A toute l'équipe de radiothérapie du CHU,

A Nadira Saidi, pour tes précieux conseils qui vont me permettre de débiter mon clinat sereinement.

A Christos Christopoulos et Djamel Aouad. A l'équipe de physique, à Patricia, aux manip', aux secrétaires et aux ASH, je compte sur vous pour m'aider dans mes premiers pas de docteur.

A toute l'équipe d'oncologie,

Au Professeur Tubiana-Mathieu, Valérie Lebrun-Ly, Laurence Venat et Frédéric Thuillier, à Pioupiou, aux infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires.

A Sabrina.

A toutes l'équipe de médecine nucléaire,

A Asmaa, pour ta gentillesse et les pauses tisanes en fin de journée, je te souhaite beaucoup de bonheur à venir.

A Sandrine, pour moments de papotage entre deux corrections de scinti.

Aux manip', aux secrétaires et aux infirmières.

A toute l'équipe de l'ICM,

A mes cointrines et chefs Montpelliérains, vous m'avez accueillie à bras ouverts, j'ai passé un semestre exceptionnel avec vous.

A Benji, pour ton humour légendaire,

A Morgane, pour ta gentillesse exacerbée,

A Morgan, pour m'avoir appris à fermer ma boîte mail ;-),

A Fabrice, pour toutes nos discussions, parce que « la vie, c'est pas ça »,

A Arianne, pour m'avoir coachée sur les consult d'ORL et pour nos afterwork,

A Carole, pour tes petits cours que je garde précieusement dans mon carnet et l'organisation des soirées bar à vin, bonne continuation à Lyon.



A Elodie, pour les petits dej à la cafétaria,

A Narith, pour m'avoir montré ta cachette personnelle de café.

A tous, je crois que je vous dois encore une soirée tartiflette...

Aux médecins, Christine Kerr, Angélique Duceil, Olivier Lauche, Olivier Riou, Carmen Llacer, Céline Bourcier, Pierre Boisselier, Claire Lémanski, vous m'avez appris énormément de choses pendant ces 6 mois, je n'oublierai pas les discussions épiques du vendredi aprem en salle de dosi.

A Christine Garenaux, pour m'avoir aidée si efficacement dans mes démarches d'inter-CHU.

A Carole et Sophie, pour m'avoir tant aidée dans la logistique de mon projet de thèse.

Aux manip', aux infirmières et aux secrétaires.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Table des Illustrations.....	30
Table des Tableaux.....	32
Liste des Abréviations	33
Introduction	35
I. Epidémiologie.....	36
II. Diagnostic	39
II.1. Clinique.....	39
II.1.1. Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC).....	39
II.1.2. La comitialité	39
II.1.3. Les manifestations déficitaires focales.....	39
II.2. Imagerie cérébrale	40
II.3. Anatomico-pathologie.....	41
II.3.1 Classification OMS 2007	42
II.4. Les marqueurs moléculaires	42
II.4.1. Méthylation du promoteur du gène de la MGMT (O6MethylGuanineMethylTransferase).....	43
II.4.2. Mutations IDH1 et IDH2 (Isocitrate déshydrogénase)	44
II.4.3. Co-délétion 1p19q	44
II.4.4. Mutation du promoteur du gène de TERT (Telomerase reverse transcriptase)....	45
II.4.5. Mutation des histones H3K27M.....	45
II.4.6. Amplification de l'EGFR.....	45
II.4.7. La mutation TP53	46
II.4.8. La perte d'expression de l'ATRX (Alpha Thalassemia/mental retardation syndrome X-linked)	46
II.4.9. Classification OMS 2016	46
III. Traitement	48
III.1. Chirurgie	48
III.2. Radio-chimiothérapie	48
III.3. Traitements de supports	51
III.4. Pseudo-progression	51
III.5. Indications de la radiothérapie	52
III.6. Mise en place de la radiothérapie	53



III.6.1. Validation du plan de traitement :	54
III.6.2. Les zones sub-ventriculaires (SVZ)	55
III.6.3. Les hippocampes	56
IV. Techniques d'irradiation	57
IV.1. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D)	57
IV.2. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)	58
IV.3. L'arcthérapie dynamique	59
IV.4. Comparaison de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	60
IV.5. Radiothérapie en condition stéréotaxique	62
V. Qualité de vie des patients atteints de gliomes	63
V.1. Cause des altérations cognitives	63
V.2. Toxicité aiguë, qualité de vie et gliomes de hauts grades	65
VI. Rationnel de l'étude	67
Patients et Méthodes	69
I. Sélection des patients	70
II. Tests et échelles d'évaluation	71
III. Réalisation des tests	73
IV. Etude dosimétrique	74
IV.1. Définition des volumes cibles	74
IV.2. Evaluation du plan de traitement	75
V. Evaluation de la survie sans progression et de la survie globale	76
VI. Analyses statistiques	77
VII. Consentement	78
Résultats	79
I. Patients et traitements	80
II. Performances au test MoCA	85
II.1. Comparaison avec la population générale sans déficit neurocognitif	85
II.2. Comparaison des scores aux tests et questionnaires en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	86
III. Scores au questionnaire MFI-20	90
IV. Scores au questionnaire QLQ-C30	92
V. Scores au questionnaire QLQ-BN20	95



VI. Toxicités aiguës	99
VII. Dose de corticoïdes	101
VIII. Survie sans progression et survie globale	102
IX. Données dosimétriques	104
IX.1. Dose aux organes à risque	104
IX.2. Dose aux volumes cibles	105
IX.2.1. Couverture du PTV, indice d'homogénéité et de conformation	105
IX.2.2. Les zones subventriculaires	105
X. Recherche de facteurs pronostiques en analyse univariée.....	108
Discussion	109
Conclusion et perspectives	117
Annexes	119
Références bibliographiques	128
Serment d'Hippocrate.....	137



Table des illustrations

Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde)	36
Figure 2 : Glioblastome pariétal droit en IRM	40
Figure 3 : Classification OMS 2007 des gliomes	42
Figure 4 : Mutation du promoteur de la MGMT	43
Figure 5 : Co-délétion 1p19q	45
Figure 6 : Shedding Light on the 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System	47
Figure 7 : Protocole Stupp	49
Figure 8 : Options thérapeutiques selon la nouvelle classification des gliomes anaplasiques et glioblastomes (François Ducray, Hôpital Neurologique Lyon).....	51
Figure 9 : Critères RANO	52
Figure 10 : Contraintes de dose aux organes à risques cérébraux	55
Figure 11 : Scanner dosimétrique d'un patient du CHU de Limoges traité pour un glioblastome pariétal droit en technique RC-3D	58
Figure 12 : Principales différences entre RC-3D et RCMI (HAS 2015)	60
Figure 13 : Exemple de TPS réalisé en RC-3D (à gauche) et en VMAT (à droite) chez un patient de l'ICM traité pour un glioblastome temporal gauche. Optimisation de la protection des organes à risque en VMAT chez un patient présentant un anévrisme cérébral.....	61
Figure 14 : Diagramme de flux représentant la réalisation dans le temps des tests et auto-questionnaires et l'analyse des toxicités aiguës	73
Figure 15 : Diagramme de flux des patients porteurs d'un gliome de haut grade inclus et exclus de l'analyse des toxicités aiguës, de la réalisation des tests et auto-questionnaires et de l'analyse dosimétrique au CHU de Limoges et à l'Institut régional du Cancer de Montpellier	84
Figure 16 : Pourcentages moyens des patients ayant un score pathologique au test MoCA en fonction du temps (à l'initiation de la radiothérapie, à 6 semaines et à 12 semaines après la fin de la radiothérapie) selon le type de radiothérapie reçue (RC-3D versus VMAT).....	86
Figure 17 : Comparaison des scores moyens obtenus au test MoCA en fonction du temps (initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	87
Figure 18 : Comparaison de la perte de points moyenne au test MoCA entre l'initial et 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	87
Figure 19 : Comparaison des scores moyens aux sous-échelles du test MoCA, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT) et du temps (au temps initial, à 6 semaines et 12 semaines post-radiothérapie)	89
Figure 20 : Comparaison du nombre de points moyen obtenus pour les fonctions visuospatiales au test MoCA initialement	89



Figure 21 : Comparaison des scores moyens obtenus au questionnaire MFI-20 en fonction du temps (initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	90
Figure 22: Comparaison des scores moyens obtenus aux sous-échelles du MFI-20, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT) et du temps (au temps initial et à 6 et 12 semaines post-radiothérapie)	91
Figure 23 : Comparaison des scores globaux obtenus au QLQ C-30, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT) et du temps (au temps initial et à 6 semaines et 12 semaines post-radiothérapie)	92
Figure 24: Comparaison des scores fonctionnels moyens obtenus au QLQ-C30 en fonction du temps (au temps initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	93
Figure 25: QLQ-C30 : Comparaison des scores symptomatiques moyens obtenus au QLQ-C30 en fonction du temps (au temps initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	94
Figure 26: QLQ-BN20 : Comparaison des scores symptomatiques moyens obtenus au QLQ-C30 en fonction du temps (au temps initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	96
Figure 27 : Comparaison du gain ou de la perte moyenne en % du score symptomatique du prurit entre l'initial et 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)	96
Figure 28 : Courbes de survie sans progression : patients traités en RC-3D comparativement aux patients traités en VMAT	102
Figure 29 : Courbes de survie globale : patients traités en RC-3D comparativement aux patients traités en VMAT	103



Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.....	82
Tableau 2 : Comparaison des Delta entre les scores obtenus initialement et à 6 semaines après la fin de la radiothérapie (T0-T1) et initialement et à 12 semaines après la fin de la radiothérapie (T0-T2), RC-3D versus VMAT.....	97
Tableau 3 : Comparaison des résultats moyens aux tests et auto-questionnaires, RC-3D versus VMAT.....	98
Tableau 4 : Comparaison des résultats moyens pour les toxicités aiguës, RC-3D versus VMAT: A S1, S3 et S6 de la radiothérapie et à S6 et S12 post-radiothérapie.....	100
Tableau 5 : Comparaison des doses de corticoïdes (équivalent prednisolone) entre les patients traités en RC-3D et VMAT à S1, S3 et S6 de la radiothérapie et à S6 et S12 post-radiochimiothérapie.....	101
Tableau 6 : Comparaison des résultats dosimétriques entre RC-3D et VMAT pour les organes à risques et organes cibles.....	107



Liste des Abréviations

ATRX : Alpha Thalassemia/mental retardation syndrome X-linked
CDK : Cyclin-dependent kinase
CIMP : CpG Islands Hypermethylated Phenotype
CSC : Cellules souches cancéreuses
CTV : Clinical target volume ou volume cible anatomo-clinique
Dmax : Dose maximale
Dmoy : Dose moyenne
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC : European Organization on Research and Treatment of Cancer
GBM : Glioblastome
GHG : Gliome de haut grade
GTV : Gross tumor volume ou volume tumoral macroscopique
Gy : Gray
HAS : Haute autorité de santé
HDV : Histogramme dose-volume
HTIC : Hypertension intracrânienne
IC : Index de conformité
ICM : Institut régional du Cancer de Montpellier
ICRU : Radiation Units and Measurements
IDH : Isocitrate déshydrogénase
IH : Index d'homogénéité
IMRT : Intensity-Modulated Radiation Therapy
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LGS : Limoges
MDM : Murine double Minute
Mv : Méga-volt
MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory
MGMT : Méthyl Guanine Méthyl Transférase
MMSE : Mini mental status Examination
MOCA : Montreal Cognitive Assessment
MPL : Montpellier
OMS : Organisation mondiale de la santé
PTEN : Phosphatase and tensin homolog
PTV : Planning target volume ou volume cible prévisionnel



QoL : Quality of life

QLQ BN20 : Quality of life questionnaire with primary brain neoplasms

QLQ C-30 : Quality of Life Questionnaire

RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

RC-3D : Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

RANO : Revised Assessment in Neuro-Oncology

RPA : Recursive partitioning analysis

RT : Radiothérapie

RTCT : Radiochimiothérapie

SVZ : Subventricular zone ou zone subventriculaire

TERT : Telomerase reverse transcriptase

TMZ : Témzolomide

TPS : Treatment *planning* system (Système de planification de traitement)

TP53 : Tumor Protein 53

VEGF-R : Récepteur du Vascular Endothelial Growth Factor

VMAT : Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par arcthérapie



Introduction



I. Epidémiologie

Les gliomes de haut grade (grades III et glioblastomes) sont des tumeurs malignes primitives du système nerveux central issues des cellules gliales. Les tumeurs dérivant des cellules gliales sont regroupées sous le terme de gliomes et représentent 81% des tumeurs cérébrales malignes avec une prévalence de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants par an et une incidence de 4,67 à 5,73 cas pour 100 000 personnes [1] [2].

Le glioblastome est la tumeur maligne primitive cérébrale la plus fréquente et la plus agressive, touchant généralement des personnes entre 50 et 70 ans avec un âge médian de 64 ans et une incidence qui augmente avec l'âge [3] [4]. On peut estimer à 2000 le nombre de nouveaux cas histologiques en France par an [5] avec une incidence de 0,59 à 3,69 cas pour 100 000 habitants [2]. Les glioblastomes prédominent chez l'homme avec un rapport de 1,5 à 1,8/1 selon les études [6] [7].

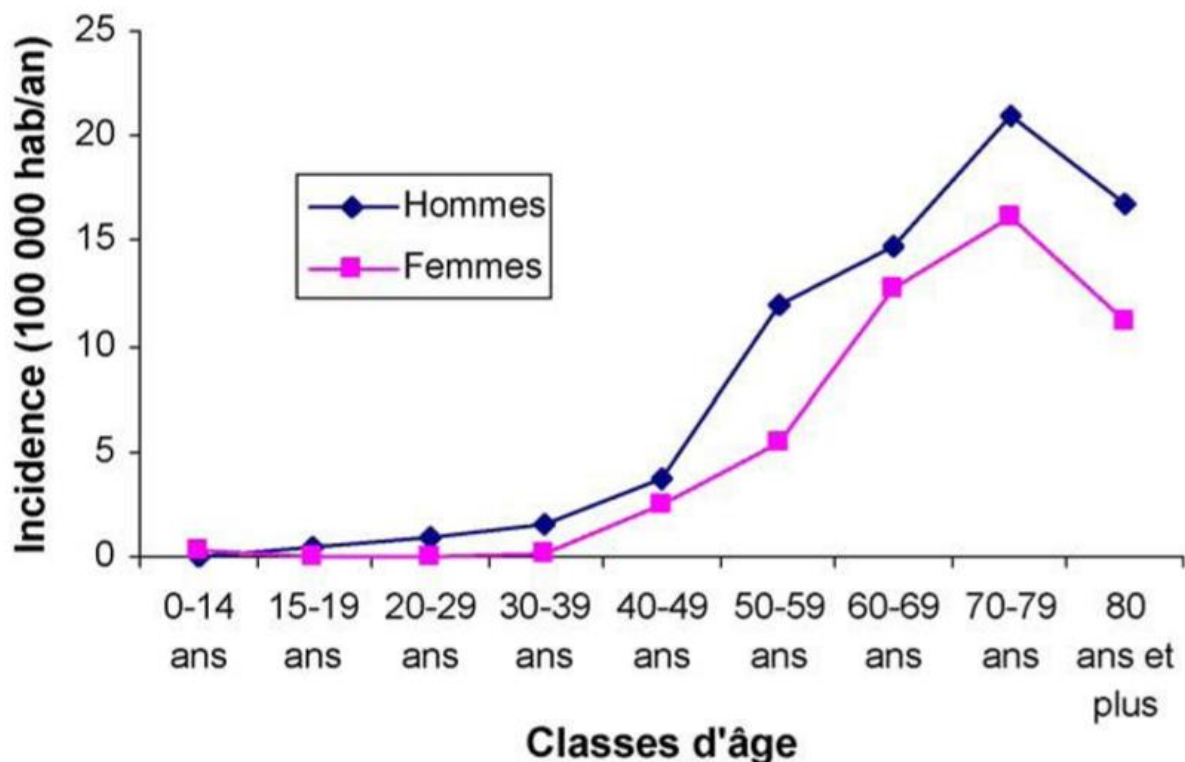


Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde) [8]

L'incidence des glioblastomes augmente avec un rythme annuel de l'ordre de 1 %. Cette augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population. L'amélioration de



l'accès à l'imagerie et le développement des biopsies stéréotaxiques expliquent aussi en partie l'augmentation des cas enregistrés. Les gliomes de grade III surviennent en moyenne chez l'adulte autour de 45 ans et représentent environ 20 % des cas de gliomes selon le recensement national des tumeurs primitives du système nerveux central [8].

Des facteurs de risque environnementaux sont suspectés et les données de la littérature retiennent comme hypothèses le régime diététique avec une importante consommation de viande et d'aliments contenant des composants nitroso-urées, l'obésité ainsi que le manque d'exposition solaire dans les régions du nord de la France [9] [10]. Cela viendrait alors en contradiction avec l'hypothèse selon laquelle l'exposition aux radiations ionisantes serait un facteur de risque de gliomes [11]. D'autres facteurs tels que l'appartenance ethnique, l'âge, le sexe, l'existence d'un syndrome de prédisposition génétique, certains polymorphismes génétiques et une radiothérapie encéphalique ont été identifiés comme facteur de risque de glioblastome [12].

Les glioblastomes sont associés à une dégradation fonctionnelle et intellectuelle rapide lors de leur progression. La médiane de survie globale est de l'ordre de 9 à 22 mois. Le pronostic est défavorable à plus ou moins long terme selon les critères cliniques du patient tels que l'état général, l'âge, l'indice de performance OMS et de Karnofski ainsi que les caractéristiques histologiques et de biologie moléculaire.

Il existe deux types de glioblastomes présentant un profil évolutif propre : les glioblastomes de novo ou primaires et les glioblastomes secondaires.

Les glioblastomes primaires surviennent en moyenne plus tardivement que les secondaires dérivant de l'évolution d'un gliome de bas grade vers le haut grade et n'empruntent pas les mêmes voies génétiques lors de leur évolution.

Les glioblastomes primaires représentent la majorité des cas (90%) et surviennent majoritairement entre 45 et 70 ans. Ils présentent un pronostic sombre et un profil génique plus complexe que les glioblastomes secondaires comme l'amplification ou la surexpression de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) et MDM2 et 4 (Murine double Minute 2 et 4), un régulateur négatif de TP53 altérant plusieurs voies de signalisation et menant à une importante prolifération, angiogenèse et invasion tumorale.

Les glioblastomes secondaires apparaissent chez des personnes plus jeunes. Ils représentent 5 à 10% des glioblastomes issus de gliomes de plus bas grade tels que des astrocytomes diffus de grade II ou anaplasique de grade III, la classification des gliomes allant du grade I à IV en fonction de sa sévérité selon la classification OMS [13] [14] [15].



L'inactivation de TP53 est impliquée dès les premiers stades d'évolution tumorale et empêche la régulation normale du cycle cellulaire.

Au cours de l'évolution du grade II au grade IV, d'autres acteurs du cycle cellulaire sont touchés : les CDK4/6 menant à un profil de plus en plus agressif de la tumeur.

Les voies de signalisation impliquées dans le développement des glioblastomes primaire et secondaire sont différentes, mais présentent en commun une mutation de PTEN et une altération sur le chromosome 10q [16] [17].



II. Diagnostic

II.1. Clinique

II.1.1. Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC)

L'HTIC est la conséquence du développement de la tumeur au sein d'un tissu cérébral fonctionnel contenu dans une boîte crânienne inextensible. L'importance des symptômes est donc corrélée au volume tumoral, à l'importance de l'œdème associé ainsi qu'à la topographie tumorale. Les symptômes d'HTIC sont plus fréquents pour des tumeurs sous-tentorielles.

L'HTIC associe des céphalées matinales, des nausées et des vomissements ainsi que des troubles de la conscience et de la vigilance.

L'examen clinique peut parfois retrouver un œdème papillaire au fond d'œil et une diplopie par paralysie du VI (abducens) sans valeur localisatrice.

II.1.2. La comitialité

Une crise d'épilepsie partielle ou généralisée est révélatrice dans environ 40 % des tumeurs cérébrales. La survenue d'une première crise d'épilepsie chez un adulte justifie la réalisation d'une imagerie cérébrale injectée en l'absence de contre-indication.

II.1.3. Les manifestations déficitaires focales

Ces symptômes sont la conséquence d'une infiltration du parenchyme cérébral par la tumeur gliale et dépendent de la topographie tumorale. Il peut s'agir d'un déficit moteur hémiplégique, d'un déficit sensitif hémiplégique, d'un syndrome cérébelleux ou d'un déficit neuropsychologique touchant les fonctions supérieures (ralentissement psychomoteur, désorientation temporo spatiale, désinhibition etc...). Ces déficits s'aggravent progressivement lors de la progression tumorale.



II.2. Imagerie cérébrale

Le diagnostic de glioblastome est orienté par des examens d'imagerie cérébrale. Bien que le scanner ne constitue pas l'examen de référence, ce dernier montre lorsqu'il est réalisé pour un gliome de grade III ou un glioblastome, une masse hypodense d'aspect hétérogène, aux contours irréguliers. En cas d'injection de produit de contraste iodé, la prise de contraste est d'aspect hétérogène. En cas de nécrose centrale avec prise de contraste annulaire, l'imagerie est plus souvent évocatrice d'un glioblastome.

L'acquisition IRM repose au minimum sur la réalisation des séquences T1 avec et sans injection de gadolinium, T2 et T2 FLAIR. La tumeur revêt volontiers un aspect hétérogène avec des limites irrégulières. Classiquement le gliome de haut grade possède un hyposignal T1 et un hypersignal T2. Au centre de la tumeur, on distingue la présence d'une zone nécrosée. Autour de la lésion, il existe un œdème cérébral bien visible en séquence T2 FLAIR dont on sait aujourd'hui qu'il contient de nombreuses cellules tumorales.

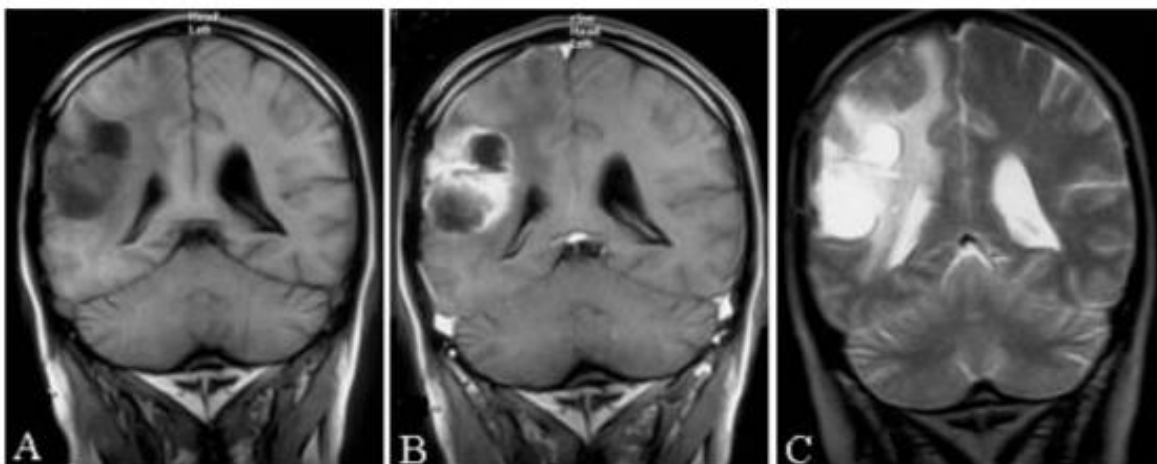


Figure 2 : Glioblastome pariétal droit.

(A) IRM en coupe coronale en pondération T1 sans injection de produit de contraste. (B) IRM en coupe coronale en pondération T1 après injection de Gadolinium. (C) IRM en coupe coronale en pondération T2. La masse tumorale est composée d'une partie nécrotique (hyposignal T1, hypersignal T2). Il existe un important œdème péri-lésionnel avec effet de masse (hypersignal discrètement moins intense en pondération T2). L'injection de produit de contraste met en évidence un rehaussement d'allure hétérogène.

Les glioblastomes siègent le plus souvent au niveau des hémisphères cérébraux, dans le cortex et la substance blanche mais peuvent être localisés partout dans le système nerveux central. Les glioblastomes de novo apparaissent dans 54% des cas dans des zones fonctionnelles et dans 46% des cas dans des zones considérées comme non fonctionnelles. Ils touchent surtout le lobe frontal et temporal [18].



Cependant, le diagnostic ne se confirme que sur l'examen anatomo-pathologique de la tumeur réséquée ou biopsiée.

II.3. Anatomo-pathologie

Au sein du système nerveux central, on distingue deux grands groupes cellulaires : les cellules gliales et les neurones. Les gliomes sont des tumeurs qui dérivent des cellules gliales. Classiquement, on distingue la macroglie composée par les astrocytes, les oligodendrocytes et les épendymocytes de la microglie composée par les macrophages.

Les gliomes sont des tumeurs qui dérivent principalement de la macroglie.

En fonction de leurs caractéristiques morphologiques, on les divise en plusieurs sous-catégories à partir du type cellulaire dont ils découlent.



II.3.1 Classification OMS 2007

Les gliomes se divisent en plusieurs sous-types distincts : les tumeurs astrocytaires, les tumeurs oligodendrogiales et les oligoastrocytomes (gliomes mixtes) selon la classification OMS de 2007.

Type de tumeur, (grade OMS), caractéristiques moléculaires	Espérance de survie médiane
Gliomes de bas grade	
Astrocytome pilocytique (grade I)	> 15 ans
Astrocytome (grade II) <i>IDH</i> muté	7-10 ans
Astrocytome (grade II) <i>IDH</i> non muté	3-5 ans
Oligodendrogliome LOH 1p/19q	> 15 ans
Gliomes de haut grade	
Astrocytome anaplasique (grade III)	3,5 ans
Oligodendrogliome anaplasique (grade III), absence de LOH 1p/19q	3-5 ans
Oligodendrogliome anaplasique (grade III), LOH 1p/19q	> 10-15 ans
Glioblastome (grade IV), <i>MGMT</i> non méthylé	13 mois
Glioblastome (grade IV), <i>MGMT</i> méthylé	23 mois

Figure 3 : Classification OMS 2007 des gliomes [14]

Cette classification présente cependant des limites : son manque de reproductibilité de par l'absence de marqueurs spécifiques et la subjectivité des critères avec 30% de discordance inter-observateur entre un grade II ou III et entre une tumeur d'origine astrocytaire et oligodendrogiale [19], son manque de précision pronostique et de prédiction de la réponse thérapeutique.

II.4. Les marqueurs moléculaires

Actuellement, la recherche de marqueurs moléculaires prédictifs du pronostic et de la réponse aux traitements est de plus en plus pratiquée en routine [20] [21]. Il a été mis en évidence que la transformation maligne des cellules gliales résulte d'une accumulation au cours du temps d'aberrations génétiques qui conduisent à une dérégulation du cycle cellulaire et une dysrégulation de plusieurs voies de signalisation telles que celle du VEGF-R (Vascular



Endothelial Growth Factor-Receptor) [22]. Au niveau thérapeutique, l'apport de la classification histo-moléculaire basée sur des approches associant analyse moléculaire à haut débit et bio-informatique des tumeurs constitue une aide à la prise en charge des patients et éventuellement à la conduite thérapeutique à tenir. Les anomalies génétiques et moléculaires diffèrent selon qu'il s'agit d'un glioblastome primaire ou d'un glioblastome secondaire.

Cinq altérations moléculaires ont permis de mettre en évidence la nouvelle classification diagnostique et pronostique : La méthylation MGMT, la mutation IDH1 et IDH2, la co-délétion 1p19q, la mutation du promoteur du gène télomérase reverse transcriptase TERT et la mutation des histones H3K27M.

II.4.1. Méthylation du promoteur du gène de la MGMT (O6MethylGuanineMethylTransferase)

L'enzyme MGMT permet de retirer les groupements alkyles en position O6 de la guanine et induit une réparation de l'ADN éliminant ainsi les lésions mutagènes et cytotoxiques O6alkylguanine. Une forte expression de la MGMT induit alors une résistance au Témzolomide. L'analyse moléculaire du statut de méthylation du promoteur de la MGMT représente donc un facteur pronostique dans les glioblastomes et possède également une valeur prédictive sur la réponse thérapeutique [23].

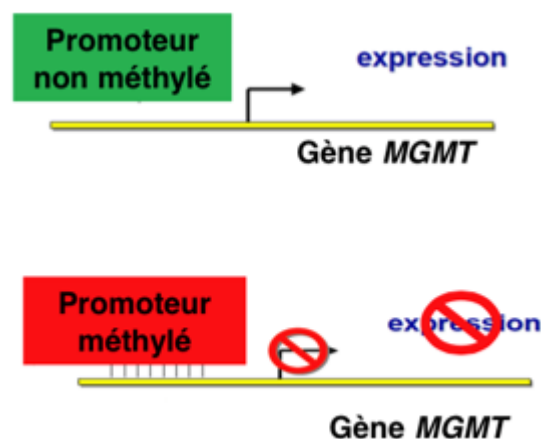


Figure 4 : Mutation du promoteur de la MGMT [25]

En fait, la méthylation du promoteur de MGMT est très étroitement associée à la mutation IDH et à un profil CIMP (Cpg Islands Hypermethylated Phenotype) qui semble être le principal facteur responsable du meilleur pronostic associé aux mutations IDH [24]. La



découverte récente que l'accumulation intracellulaire de D-2-hydroxyglutarate (conséquence métabolique de la mutation IDH) qui induit l'apparition du profil CIMP dans la tumeur [25] plaide en faveur de cette hypothèse.

La méthylation du promoteur de la MGMT ainsi que la mutation IDH1 seraient associées au taux de pseudo-progression observé chez les patient après radiochimiothérapie pour un glioblastome et seraient prédictifs d'une médiane de survie prolongée [26].

II.4.2. Mutations IDH1 et IDH2 (Isocitrate déshydrogénase)

Les mutations IDH1 et IDH2 présentent une valeur diagnostique importante et sont synonymes de gliome diffus avec une valeur pronostique en terme de survie prolongée [27] [28]. La détection est réalisée en immunohistochimie associée à la recherche de mutants rares en biologie moléculaire si l'immunohistochimie est négative.

Elle est pratiquement toujours présente chez les patients présentant une co-délétion 1p-19q mais elle est inconstante chez les patients non co-délétés (32-35% des cas) [29]. Quand la mutation IDH est isolée, elle semble définir au sein des gliomes anaplasiques un groupe pronostique intermédiaire, entre les patients co-délétés 1p-19q-IDH mutés ayant le meilleur pronostic et les patients n'ayant ni co-délétion ni mutation IDH qui constituent le groupe le plus défavorable.

Cette mutation est présente en majorité dans les gliomes de grade II et III (70-80% grade II, 50-60% grade III, 5-10% des glioblastomes secondaires).

II.4.3. Co-délétion 1p19q

La co-délétion 1p19q est un facteur de survie prolongée et de chimiosensibilité au PCV (procarbazine, lomustine et vincristine) et au Témzolomide [30].



La découverte d'une co-délétion 1p-19q chez un patient pris en charge pour un gliome anaplasique indique un pronostic bien meilleur en comparaison avec les tumeurs ne possédant pas cette co-délétion avec une médiane de survie 3 à 5 fois plus longue [31].

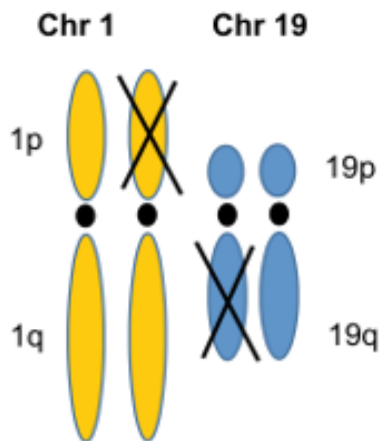


Figure 5 : Co-délétion 1p19q [32]

II.4.4. Mutation du promoteur du gène de TERT (Telomerase reverse transcriptase)

Cette mutation concerne 80% des glioblastomes et 95% des gliomes co-délétés 1p19q. La mutation du promoteur TERT induit un maintien de taille des télomères et de ce fait l'absence de sénescence cellulaire.

II.4.5. Mutation des histones H3K27M

La mutation H3K27M concerne environ 5-10% gliomes IDH Wild Type (non muté) et 90% des MGMT non méthylés, elle est ainsi prédictive d'un mauvais pronostic.

II.4.6. Amplification de l'EGFR

L'amplification de l'EGFR, d'intensité variable est corrélée avec une surexpression protéique et un mauvais pronostic [32] [33]. La plupart des anomalies aboutissent à la formation d'un transcrit mutant appelé EGFRvIII qui s'observe dans des gliomes de haut grade. Les tumeurs surexprimant l'EGFR présentent une chimiorésistance au traitement utilisé, PCV et/ou Témzolomide [34] [35].



II.4.7. La mutation TP53

La mutation TP53 correspondant à la perte du gène suppresseur de tumeur p53 qui permet l'arrêt de la propagation des cellules ayant un génome instable en entraînant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou en activant la mort cellulaire via l'apoptose [36]. La perte de ce gène suppresseur de tumeur est associée à une instabilité génomique qui favorise l'apparition de mutations génétiques successives responsables d'un accroissement entraînant une progression tumorale [37].

II.4.8. La perte d'expression de l'ATRX (Alpha Thalassemia/mental retardation syndrome X-linked)

La perte d'expression de l'ATRX correspond à une altération de la protéine, tronquée, à l'origine de la perte de son expression [38] [39]. Elle présente un intérêt diagnostique en faveur d'un astrocytome diffus.

II.4.9. Classification OMS 2016

La nouvelle classification des gliomes, éditée en 2016, intègre l'analyse des nouvelles modifications moléculaires et génomiques connues dans les gliomes à la classification OMS de 2007 [40]. Elle définit ainsi des groupes diagnostiques plus homogènes en termes de pronostic et de valeur prédictive à un traitement.



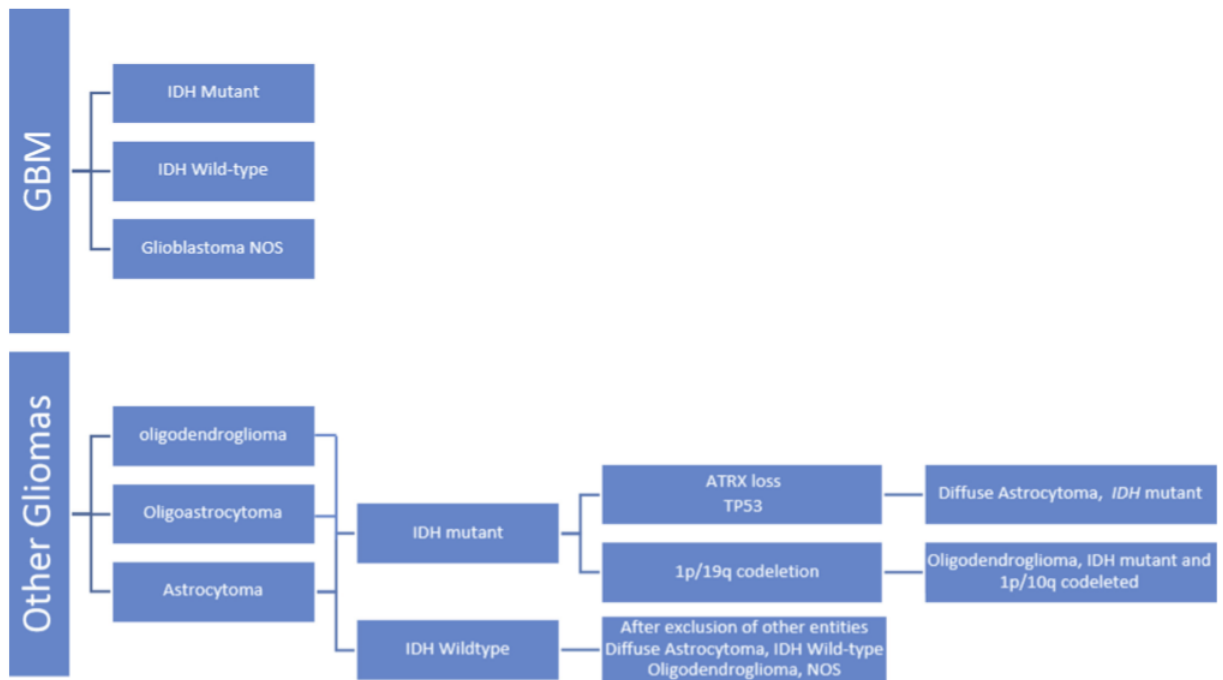


Figure 6 : Shedding Light on the 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System [40]



III. Traitement

III.1. Chirurgie

La prise en charge thérapeutique du glioblastome repose principalement sur une résection chirurgicale la plus complète possible. Une IRM précoce dans les 72 heures après le geste opératoire est réalisée afin d'apprécier le volume du résidu tumoral éventuel.

Les glioblastomes étant des tumeurs infiltrantes, la résection est toujours incomplète à l'échelon cellulaire puisque des cellules tumorales existent au-delà de toute anomalie visible. La résection ne peut être au mieux que macroscopiquement complète lors du geste chirurgical. L'IRM post-opératoire pratiquée dans les 48 heures suivant le geste ne retrouve généralement plus de zone tumorale prenant le contraste.

Si du tissu tumoral reste en place, la résection sera jugée partielle ou subtotale.

III.2. Radio-chimiothérapie

L'examen clinique, l'âge, le performance status ainsi que le compte rendu opératoire (résection complète/subtotale ou biopsie), permettent de déterminer le traitement le plus adapté pour chaque patient. Il existe une classification, nommée RPA (recursive partitioning analysis modifiée par l'European Organization on Research and Treatment of Cancer, EORTC), qui associe le résultat du mini-mental status (MMSE) aux critères classiquement évalués pour le choix thérapeutique [41].

L'étude réalisée par Stupp en 2005 [42] a inclus 573 patients atteints de glioblastome issus de 85 centres. Les patients ont été randomisés pour recevoir une radiothérapie seule par fractions de 2 Gy, 5 jours sur 7 pour 6 semaines à dose de 60 Gy en 30 fractions au total ou une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante par Témzolomide à dose de 75 mg/m² de surface corporelle, 7 jours par semaine du premier au dernier jour de la radiothérapie. Un mois après la fin de la radio-chimiothérapie, le patient poursuit une chimiothérapie seule par Témzolomide en adjuvant pour six cycles à dose de 150 à 200 mg/m²/jour, 5 jours sur 28. Le Témzolomide agit par transfert d'adduit O6-méthylguanine à l'ADN responsable d'un appariement aberrant des bases lors de la réplication de l'ADN provoquant une cassure de l'ADN double brin à l'origine de la mort cellulaire.



Lors du suivi à 28 mois, la médiane de survie était supérieure pour les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante comparativement à une radiothérapie seule (14,6 mois versus 12,1 mois respectivement) avec un taux de survie à deux ans de 26,5% pour les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie versus 10,4% avec une radiothérapie seule. L'étude a ainsi conclu à un bénéfice de la radio-chimiothérapie concomitante sur la survie des patients atteints de glioblastome et représente depuis le protocole standard chez les patients de moins de 70 ans en l'absence de contre-indication. L'étude actualisée après un recul de 5 ans, confirme la supériorité de la radiochimiothérapie par rapport à une radiothérapie seule et confirme le meilleur pronostic pour les patients présentant une méthylation du promoteur de la MGMT avec une médiane de survie à 2 ans de 48,9% versus 14,8% pour les patients ne présentant pas de méthylation de la MGMT [43].

La radio-chimiothérapie 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. L'influence du délai entre la chirurgie et l'instauration de la radiothérapie sur la survie fait l'objet de controverses. Elle serait délétère [44], ou sans influence, voire bénéfique [45]. Un délai plus long ou plus court n'a pas été évalué. Dans la majorité des cas, sera réalisé le protocole de Stupp [42].

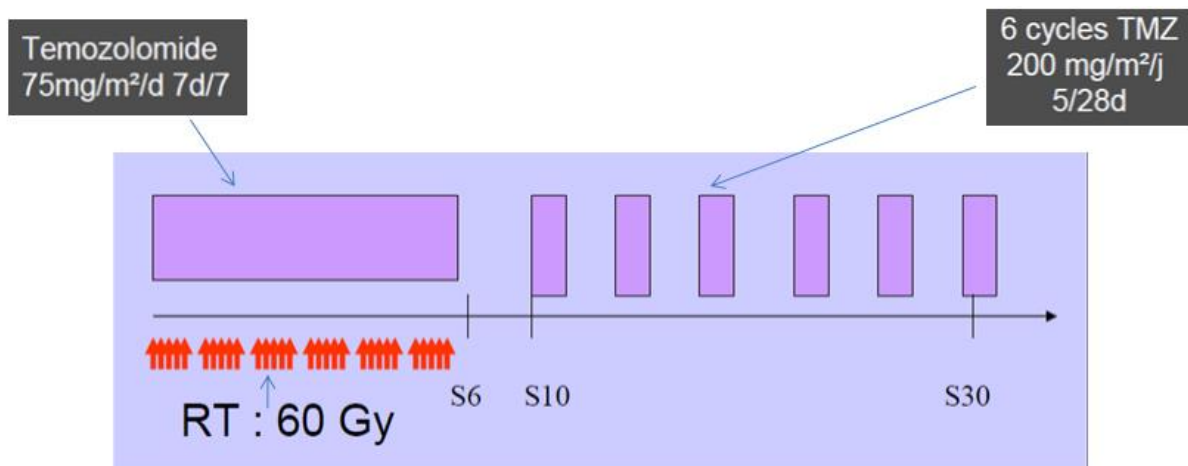


Figure 7 : Protocole Stupp [44]

Cependant, la récurrence est inéluctable et survient majoritairement dans la zone d'irradiation. Afin de la dépister, une surveillance clinique et radiologique est mise en place avec l'oncologue médical, le neurochirurgien et le radiothérapeute. Une IRM cérébrale est



réalisée tous les 3 mois avec une première IRM post-radiothérapie effectuée entre 6 semaines et 3 mois.

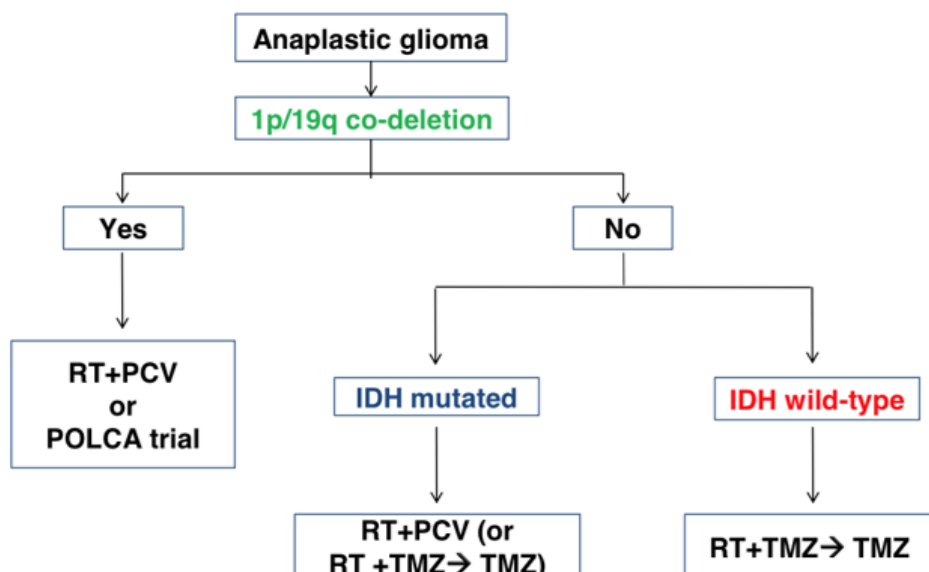
Le Témzolomide oral quotidien doit être pris une heure avant la radiothérapie, à jeun.

Un traitement anti-émétique par sétron peut être proposé, mais peut entraîner une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées.

Le risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée sous Témzolomide justifie une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine pendant la radiochimiothérapie. Une lymphopénie est fréquente mais ne doit pas faire interrompre le traitement. Le risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci* (2 cas/66 patients dans l'étude de phase II de Stupp [46]) a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie également anti-parasitaire orale systématique par cotrimoxazole pendant la période de radiochimiothérapie. Il peut être arrêté pendant la phase adjuvante, sauf si le risque reste important (lymphopénie < 300/mm³, corticothérapie à forte dose).

Beaucoup d'équipes poursuivent le Témzolomide 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 [47].

Il existe différentes options thérapeutiques édités en fonction des analyses histologiques de la tumeur selon la nouvelle classification OMS des gliomes résumés dans les schémas ci-dessous :



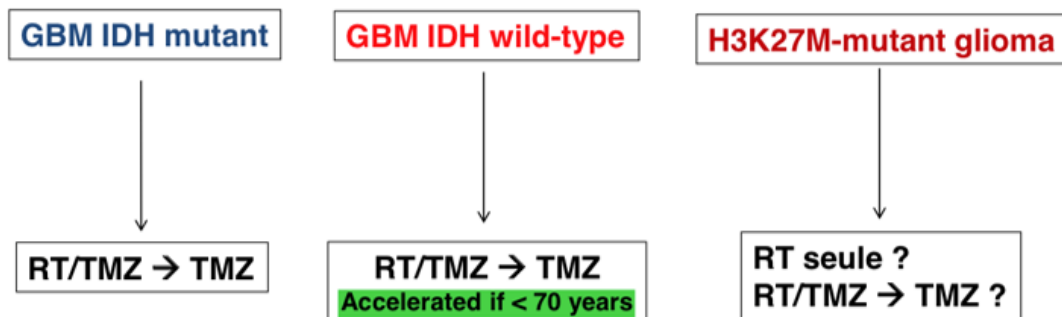


Figure 8 : Options thérapeutiques selon la nouvelle classification des gliomes anaplasiques et glioblastomes (François Ducray, Hôpital Neurologique Lyon)

III.3. Traitements de supports

La corticothérapie à forte dose permet souvent une amélioration clinique rapide de l'hypertension intracrânienne et/ou des déficits neurologiques après chirurgie mais également en cours de radiothérapie. La dose sera adaptée aux symptômes de chaque patient et une décroissance sera réalisée en fin de traitement.

Les médicaments anti-comitiaux sont prescrits s'il y a eu une crise d'épilepsie, initialement ou au cours du suivi.

La prise en charge globale des gliomes de haut grade comporte des soins de support complémentaires tels que la prise en charge par un psychologue, une assistante sociale, un diététicien, une rééducation physique à l'aide d'un kinésithérapeute et psychomotricien et une rééducation orthophonique. La mise en place d'appareillages en cas de perte d'audition ou de troubles visuels ainsi que des aides pour le maintien à domicile (lit médicalisé, fauteuil roulant, infirmier et aides à domicile) est utilisée en fonction des déficits présentés par les patients. Des traitements par anxiolytiques et antidépresseurs peuvent également être prescrits.

III.4. Pseudo-progression

Dans 20 à 30% des cas, l'IRM réalisée au décours de la radiothérapie associée au Témzolomide montre une majoration des dimensions de la lésion sur les séquences IRM après injection en T1 gadolinium, susceptible de s'amender lors de la poursuite du traitement. Ce phénomène a été décrit sous le terme de « pseudo progression ». Il est proposé, à l'instar des recommandations publiées par le groupe de travail RANO [48] que les modifications de la



prise de contraste survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie ne soient pas considérées comme une évolution tumorale, à l'exception des cas où de nouvelles lésions apparaissent en dehors des zones correspondant à l'isodose à 80% de la dose prescrite. Il faut tenir compte également de l'évolution du statut clinique et du niveau de la corticothérapie pour différencier vraie et pseudo-progression.

Réponse	Critères cliniques	Critères IRM	Commentaires
Réponse complète (RC)	-Amélioration ou stabilité clinique - Sevrage complet des corticoïdes	-Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste pdt 4 semaines -Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR - Pas de nouvelles lésions	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Réponse partielle (RP)	-Amélioration ou stabilité clinique - Dose stable ou diminuée des corticoïdes	-Diminution de 50% ou + de la somme des produits des diamètres des lésions prenant le contraste -Pas de nouvelle lésion -Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR	Les patients n'ayant que des lésions mesurables persistantes ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Stabilité	-Absence de réponse complète, partielle ou de progression - Dose stable ou diminuée des corticoïdes	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR	
Progression	-Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur - Augmentation de la dose des corticoïdes	-Augmentation de 25% ou + de la somme des produits des diamètres des lésions prenant le contraste -Pas de nouvelle lésion -Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité (irradiation, démyélinisation, AVC , infection , ect...) - Toutes nouvelles lésions mesurables et non mesurables - Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique	

Critères RANO

Figure 9 : Critères RANO [48]

III.5. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie a une place centrale dans le traitement des gliomes.

Le traitement est difficile à mettre en œuvre du fait de la proximité d'organes nobles mais également du fait du caractère très infiltrant de ce type tumoral.

La dose délivrée sera fonction de plusieurs facteurs tels que l'âge et l'état général du patient.



Pour les sujets de moins de 70 ans avec un bon état général OMS 0 à 2, on réalise une radiothérapie adjuvante à dose de 60 Grays (Gy) en 30 séances fractionnées en 2 Gy/séance sur 6 semaines associée à la chimiothérapie Témzolomide à dose de 75 mg/m² de J1 à J42.

Le traitement par Témzolomide est poursuivi à dose de 150 mg/m² pour la première cure puis 200 mg/m², de J1 à J5 tous les 28 jours selon le protocole STUPP [42].

Dans le cas où le sujet est âgé de plus de 70 ans avec un état général conservé, la radiothérapie cérébrale hypofractionnée est une option à dose de 40,05 Gy en 15 fractions (2,67 Gy/fraction) sur 3 semaines [49] associée ou non au Témzolomide [50], voire Témzolomide seul si le patient présente un statut de méthylation du promoteur MGMT [51] [52].

Si le patient est âgé ou présente un mauvais état général, en dehors de l'abstention thérapeutique, les mêmes modalités de traitement peuvent être proposées soit par radiothérapie hypofractionnée, (40 à 50 Gy, respectivement 15 et 25 fractions) ou par chimiothérapie seule par Témzolomide [53].

III.6. Mise en place de la radiothérapie

La délimitation de la tumeur est soumise à plusieurs règles de contourage.

Le GTV (Gross tumor volume ou volume tumoral macroscopique) correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou au lit opératoire.

Le CTV (Clinical target volume ou volume cible anatomo-clinique) correspond à la maladie microscopique déterminée par l'extension tumorale (en fonction des données de l'imagerie, du compte rendu opératoire et anatomopathologique). Il correspond au GTV auquel on ajoute une marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie et est souvent défini comme le GTV + 15 à 20 mm et modifié pour inclure l'œdème visible en IRM T2 FLAIR. Il 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 ou volume cible prévisionnel) prend en compte les marges de sécurité qui sont déterminées pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement. Il correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire de 3 à 5 mm en fonction de la contention et de la technique de radiothérapie utilisées.



III.6.1. Validation du plan de traitement

Il est admis que 95% du volume du PTV doit recevoir au minimum 95% de la dose prescrite pour un traitement efficace et que 0% du volume ne doit recevoir plus de 107% de la dose pour éviter les hétérogénéités de dose selon le rapport ICRU 62 [54].

Pour les organes à risques, des contraintes de dose se doivent d'être strictement respectées. Les organes à risques au niveau cérébral sont nombreux et fragiles, ils représentent un enjeu majeur dans la délinéation et la dosimétrie lors de la planification du traitement.

Ces contraintes de dose peuvent éventuellement être dépassées sous réserve d'une justification liée au contrôle local et à la survie du patient, après information et accord de celui-ci. Ils doivent être appliqués en intégrant les comorbidités présentées par le patient et les traitements associés qui peuvent majorer le risque de complication.

Pour les glioblastomes recevant une dose de 60 Gy en 30 fractions, il ne faut donc pas que le volume irradié dépasse 1/3 du cerveau et 2/3 du cerveau ne doit pas recevoir plus de 50 Gy. L'ensemble du cerveau ne doit pas recevoir plus de 45 Gy.

Les principaux organes à risques cérébraux à prendre en compte sont les yeux, les cristallins, les nerfs optiques, le chiasma, l'hypophyse, les oreilles internes et le tronc cérébral.



Organe à risque	Limites dosimétriques associées à un risque potentiel de complication	Contraintes usuelles de planification (à adapter en fonction du contexte)
Cerveau	Risque de complications à 5 ans de 5 % $V_{60 \text{ Gy}} < 33 \%$	$V_{60 \text{ Gy}} < 33 \%$
Chiasma	Risque de cécité si $D_{\text{max}} > 54 \text{ Gy}$	$D_{\text{max}} = 54 \text{ Gy}$ $D1 \% < 45 \text{ Gy}$
Cochlée	Risque de surdité si $D_{\text{max}} > 60 \text{ Gy}$	$D_{\text{moyenne}} \leq 40\text{--}45 \text{ Gy}$ Si conservation audition primordiale : $D_{\text{moyenne}} \leq 35 \text{ Gy}$
Hippocampes		2 hippocampes + 5 mm $D_{\text{max}} < 16 \text{ Gy}$ Sommes des 2 hippocampes $D_{40 \%} < 7,3 \text{ Gy}$ $D_{\text{max}} = 45\text{--}50 \text{ Gy}$
Hypophyse		
Nerf optique	Risque de cécité à 5 ans 0–5 % : $D_{\text{max}} = 50\text{--}60 \text{ Gy}$ 50 % : $D_{\text{max}} = 65 \text{ Gy}$ Risque de 5 % de neuropathie à 10 ans si $D_{\text{max}} > 60 \text{ Gy}$ Risque de névrite inhabituel à 5 ans 3–7 % : $D_{\text{max}} = 55\text{--}60 \text{ Gy}$ 7–20 % : $D_{\text{max}} > 60 \text{ Gy}$	
Œil total		$V_{30 \text{ Gy}} < 50 \%$ $V_{50 \text{ Gy}} < 30 \%$
Tronc cérébral		$D_{\text{max}} = 54 \text{ Gy}$

Figure 10 : Contraintes de dose aux organes à risques cérébraux [55]

D'autres organes non pris en compte dans la pratique courante pourraient présenter un intérêt manifeste sur le plan de l'efficacité et de la toxicité.

III.6.2. Les zones sub-ventriculaires (SVZ)

Elles sont situées aux abords des ventricules latéraux et semblent être constituées en partie des cellules souches cancéreuses permettant aux gliomes un développement accru. Il est admis qu'il existe de nombreuses zones hypoxiques à l'intérieur de la tumeur induisant une baisse de l'efficacité des rayonnements ionisants et favorisant ainsi les phénomènes d'échappement thérapeutique dans le glioblastome [56]. Ces zones d'hypoxie favorisent l'émergence de cellules souches cancéreuses (CSC) qui possèdent des propriétés de radio- et chimio-résistance et sont capables d'induire des récurrences tumorales. L'existence de ces CSC pourrait représenter une des hypothèses afin d'expliquer la radiorésistance des glioblastomes [57]. Pour s'adapter à ce microenvironnement hypoxique, les CSCs développent



des stratégies pour communiquer avec le microenvironnement tumoral. Ainsi, dans des conditions hypoxiques, on observe des changements phénotypiques des cellules endothéliales favorisant la vascularisation tumorale [58].

Des études ont montré que les tumeurs développées au contact des SVZ sont associées au risque de lésions multifocales au diagnostic et au risque de progression à distance [59] [60] mais également avec une diminution du taux de survie globale [60] [61] [62].

Il a été admis qu'une dose de 20 Gy reçue sur les deux SVZ sur moins de 84% du volume serait corrélée à un mauvais pronostic [63] mais également qu'une dose de radiothérapie estimée à 59,4 Gy minimum délivrée dans la SVZ homolatérale à la tumeur permettrait un meilleur contrôle tumoral en détruisant les cellules souches cancéreuses [64] [65].

III.6.3. Les hippocampes

La présence des hippocampes au sein du volume traité entraîne une détérioration des capacités cognitives des patients comme cela a été démontré lors d'irradiation de métastases cérébrales. En effet, les hippocampes appartiennent au système limbique connu pour jouer un rôle majeur dans l'apprentissage et la mémorisation contextualisée, l'attention, la planification, l'orientation visuospatiale, la mémoire événementielle, complexe ou à long terme [66]. Dans les cas des métastases cérébrales, la protection des hippocampes permettrait d'améliorer significativement la probabilité de survie sans dégradation cognitive et sans compromettre le contrôle local [67] [68] ; Toutefois, le bénéfice clinique dans le cas des tumeurs gliales reste controversé [69] [70].



IV. Techniques d'irradiation

IV.1. La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D)

La technique de référence pour les tumeurs gliales est toujours actuellement la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D). C'est la première technique ayant découlé de l'apparition du scanner dosimétrique. Celui-ci a permis la vision tridimensionnelle de la tumeur et des organes.

Dans le cadre de la radiothérapie 3D, la dose est prescrite à l'isocentre.

La balistique doit comprendre au minimum trois faisceaux, fixes, coplanaires ou non, délivrant les photons X de 4 à 25 Mv sur un accélérateur linéaire.

Des collimateurs multilames sont utilisés afin de s'adapter à la complexité du volume et protéger les organes à risque et des filtres sont utilisés pour homogénéiser la dose.

La radiothérapie 3D utilise une dose uniforme d'irradiation avec une distribution de dose qui se conforme à la géométrie de la tumeur.

L'utilisation combinée de l'imagerie tridimensionnelle et des collimateurs multilames motorisés dont le mouvement et la position sont contrôlés par ordinateur a permis l'adaptation de la forme du faisceau de rayonnement à celle de la tumeur de façon reproductible et avec une précision millimétrique.

Le calcul dosimétrique réalisé à l'aide des systèmes de planification de traitement (TPS) a permis la simulation et donc l'optimisation précise de la distribution des doses reçues par le volume cible en fonction des configurations d'irradiations prévues.



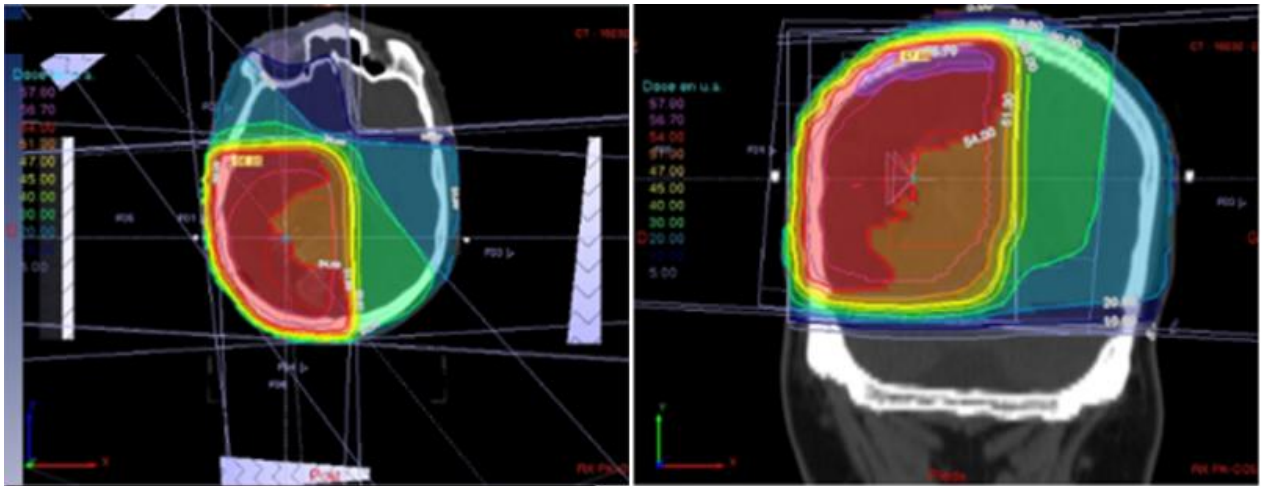


Figure 11 : Scanner dosimétrique d'un patient du CHU de Limoges traité pour un glioblastome pariétal droit en technique RC-3D

IV.2. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI)

Une seconde technique est également utilisée en pratique courante pour le traitement de ce type de tumeur : la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI).

La RCMI est une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle dans laquelle la fluence des faisceaux est modulée en cours de séance. Le collimateur multilame va permettre de segmenter plus ou moins finement chaque champ d'irradiation, ce qui n'est pas le cas en technique 3D où l'ouverture des lames est constante tout au long de l'irradiation.

Le champ d'irradiation est ainsi décomposé en de multiples segments avec de forts gradients de dose entre les différents segments.

Pour obtenir cette segmentation, il est possible de superposer des champs élémentaires statiques ou de déplacer de manière dynamique les lames au cours de l'irradiation ou chaque lame est animée par un moteur indépendant et l'ensemble est piloté par ordinateur qui permet, grâce à un système de dosimétrie inverse, d'affiner la distribution de la dose.

Les intérêts consistent en l'obtention d'une distribution complexe des doses (forme concave adaptée à l'anatomie), à délivrer de façon plus sélective la dose prescrite à la tumeur en augmentant la dose dans l'organe cible et en réduisant la dose aux organes à risque.



IV.3. L'arcthérapie dynamique

L'arcthérapie dynamique ou VMAT (Irradiation avec Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie) est la directe évolution de la RCMI.

Alors que le RCMI utilise des faisceaux fixes et un faisceau modulé par les collimateurs et les variations du débit de dose, l'arcthérapie dynamique se différencie par la rotation du bras au cours de l'irradiation. Ainsi, plusieurs paramètres évoluent pendant l'émission du rayonnement tels que la rotation du bras et sa vitesse, le mouvement des lames, le débit de dose et la vitesse des lames. Ce mouvement du bras permet donc de démultiplier les points d'entrée, multipliant ainsi les possibilités de délivrer la dose et permettant donc de diminuer la dose aux organes à risque en se conformant au maximum au volume à traiter. Les traitements sont faits à l'aide d'arcs, qui peuvent être complets ou partiels. Afin d'homogénéiser la dose dans des volumes complexes, deux arcs complets peuvent être nécessaires.

L'avantage de cette technique est de permettre une protection optimale des organes à risques. Cela pourrait éventuellement permettre l'escalade de dose sur le volume cible.

En effet, le gradient de dose obtenu peut permettre, dans le cadre de certains cancers tel que le cancer prostatique, d'augmenter la dose sur le volume à traiter et donc d'améliorer l'efficacité du traitement sans augmenter les toxicités [71] [72]. Cela n'est pas prouvé pour les gliomes.



IV.4. Comparaison de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

3-D CRT	RCMI
<p>Pas de définition de dose à la tumeur et aux OAR</p>	<p>Objectifs de dose à la cible et contraintes aux OAR Dans un premier temps, sont définis par le radiothérapeute les objectifs de dose pour le volume cible et les contraintes de dose pour les organes critiques. <i>Ceci nécessite une définition précise de la cible et des organes à risque</i></p>
<p>Planification classique « Forward »</p> <p>Dans la dosimétrie prévisionnelle classique, la dose à la tumeur et aux OAR représentent l'objectif final et non le point de départ du plan de traitement. Profil classique des faisceaux connu à l'avance et recherche de l'optimisation de la distribution de la dose par rapport à ce profil ;</p>	<p>Planification inverse</p> <p>Définition de la dose désirée et recherche à postériori du profil optimal des faisceaux, l'ordinateur calcule les paramètres de l'irradiation nécessaires pour parvenir aux objectifs définis par le radiothérapeute. Un logiciel de planification inverse permet par calculs itératifs d'optimiser la balistique et la fluence des faisceaux à partir des contraintes prescrites.</p>
<p>Distribution de dose uniforme</p> <p>Traite tout le volume cible simultanément Dose uniforme de rayonnement avec une distribution uniforme d'intensité appliquée à tous les volumes de la tumeur</p>	<p>Distribution de dose hétérogène et complexe</p> <p>Les techniques de RCMI ne traitent qu'une partie du volume de la cible à un moment donné. La dose est non uniforme, le volume cible peut être traité avec plusieurs fractions simultanées d'intensités différentes. Cette décomposition des champs en multiples segments permet d'obtenir de forts gradients de dose. La RCMI est capable de générer des distributions de dose complexes.</p>

Figure 12 : Principales différences entre RC-3D et RCMI (HAS 2015) [71]



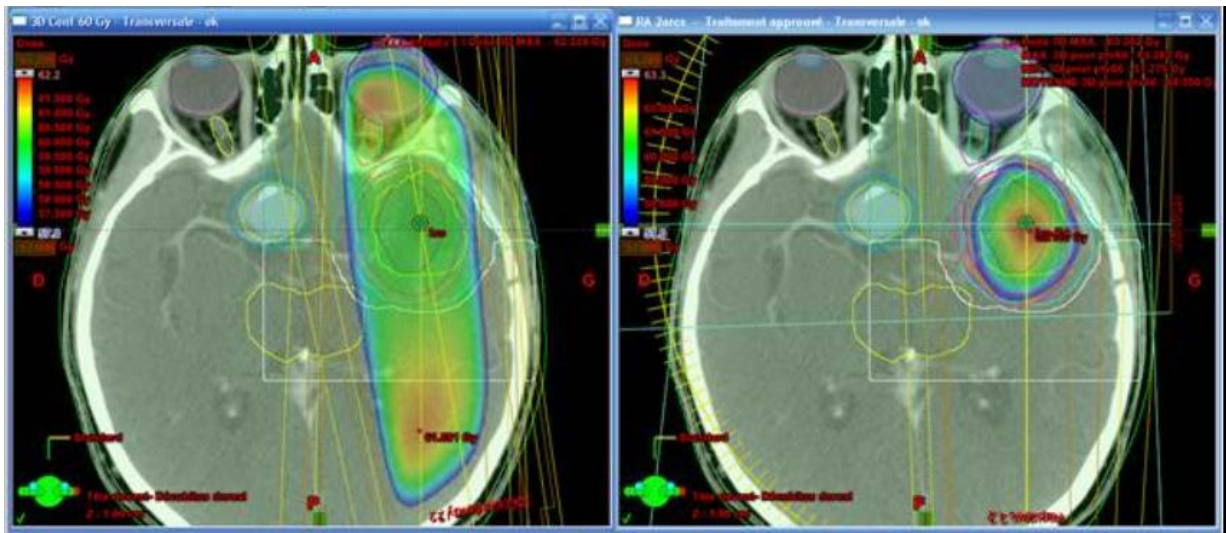


Figure 13 : Exemple de TPS réalisé en RC-3D (à gauche) et en VMAT (à droite) chez un patient de l'ICM traité pour un glioblastome temporal gauche. Optimisation de la protection des organes à risque en VMAT chez un patient présentant un anévrisme cérébral.

Il est maintenant admis que la RCMI tel que le VMAT est supérieur à la radiothérapie conformationnelle 3D pour certaines localisations tumorales telles que le cancer de la prostate, de la sphère ORL, le carcinome du canal anal selon le rapport de l'HAS de 2006 et les cancers gynécologiques et de la base du crâne depuis janvier 2015 [73] avec une meilleure couverture du PTV, une meilleure homogénéité et une meilleure protection des organes à risque, associé à l'amélioration de la qualité de vie des patients [74] [75] [76] [77] [78].

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité n'a à ce jour pas démontré un gain en terme de survie sans progression et survie globale des patients atteints d'un glioblastome malgré sa supériorité dosimétrique concernant la couverture du PTV et l'épargne des organes sains [79] [80] [81] et notamment l'épargne du parenchyme cérébral sain [82].

Les enjeux de la RCMI dans cette indication se place en terme d'épargne des structures cérébrales saines ou pour majorer la dose au sein du volume cible afin d'augmenter le contrôle local [83].

Une étude récente confirme également la supériorité du VMAT comparativement à la RCMI pour le traitement des glioblastomes en terme de protection des organes à risques avec des séances de traitement plus courtes [84].

La protection des organes à risque pourrait apporter un gain en terme de toxicités pour les patients comme cela a été démontré dans d'autres localisations, cependant, les données de la littérature sont pauvres.



L'utilisation de la RCMI est considérée à tort comme plus coûteuse que la technique 3D. Dans les années 2000, au début de la RCMI, il fallait effectivement équiper les machines d'un nouveau logiciel, ce qui a à nouveau été le cas à l'apparition du de l'arcthérapie dynamique, associant aussi le coût de formation des équipes médicales et paramédicales.

Actuellement, tous les accélérateurs vendus disposent de la technique VMAT et de nombreuses pathologies sont traitées quotidiennement avec cette technique. La courbe d'apprentissage du traitement par VMAT est relativement rapide pour une tumeur cérébrale en comparaison avec d'autres localisations (sphère ORL, gynécologique...).

IV.5. Radiothérapie en condition stéréotaxique

La radiothérapie en condition stéréotaxique est utilisée en cas de récurrence de petit volume mais n'a pas d'indication pour le traitement des gliomes en première intention. Elle utilise des mini-faisceaux de haute énergie, avec une grande précision (de l'ordre du millimètre) pouvant autoriser une ré-irradiation cérébrale du fait d'une meilleure épargne des structures saines environnantes à la tumeur comparativement aux techniques standards. Cette technique fait l'objet d'essais thérapeutiques en cours.



V. Qualité de vie des patients atteints de gliomes

V.1. Cause des altérations cognitives

L'étude des troubles neurocognitifs des patients porteurs de tumeurs cérébrales semble indispensable pour la prise en charge oncologique puisque reliée.

Les données recueillies pendant le suivi du patient tels que les résultats d'imagerie cérébrale ne nous informent pas sur la situation clinique du malade et ne permettent pas non plus de conclure sur son statut cognitif et sa qualité de vie.

Les troubles cognitifs auraient un impact sur la qualité de vie mais également sur la survie des patients [85].

La notion de détresse psychologique est également abordée dans plusieurs études traitant de la qualité de vie de patients atteints d'une pathologie cancéreuse et notamment cérébrale. Holland définit la détresse psychologique comme « une expérience désagréable de nature émotionnelle, psychologique ou spirituelle qui interfère avec l'aptitude à gérer le traitement du cancer » [86]. Une évaluation du bien-être et des besoins des patients aurait un impact positif sur leur détresse psychologique évaluée au moyen de tests et scores (score FACT-Br, NCCN's rapid-screening measure ou le Distress Thermometers Scale) [87] avec une majoration des troubles lors de l'évolution de la pathologie [88].

Les altérations cognitives des patients en cours de traitement pour un gliome de haut grade ou un glioblastome sont multifactorielles.

L'étude de Scocciati et al. [89] a cherché à évaluer les changements neurocognitifs et les données de qualité de vie des patients traités par radiothérapie cérébrale pour les gliomes de bas grades, les métastases et le lymphome cérébral. Elle a permis de montrer que les patients présentaient une diminution des fonctions neurocognitives à cause de l'âge, du profil psychologique, des traitements tels que la radiothérapie cérébrale, la chirurgie intra crânienne [90], les médicaments (dérivés morphiniques, corticostéroïdes [91], anti vomitiaux [92]), à la présence de ou des lésions tumorales corrélées à l'importance du volume lésionnel [93] [94] et des taux de réponse au traitement.

Concernant les conséquences neurocognitives à long terme de la radiothérapie, les données de la littérature sont rares et parfois contradictoires, avec un manque d'évaluation prospective. La documentation de l'état cognitif global pré-thérapeutique des patients est pauvre. En outre, l'utilisation de tests tels que le fameux Mini Mental Status examination (MMSE), couramment utilisé [95], manque de sensibilité, ne permet pas d'examiner les



fonctions mnésiques, exécutives et les capacités visuo-spatiales [96] [97] mais également, manque de spécificité dans le cadre de tumeurs cérébrales.

Plusieurs études ont évalué les déficits neurocognitifs de patients traités pour des tumeurs cérébrales (gliomes de bas et de haut grade) mais ne s'intéressaient qu'aux déficits pré- et post-chirurgicaux. Ces déficits cognitifs affectaient préférentiellement la mémoire, les fonctions exécutives, l'attention et le langage. Les patients présentaient des troubles de la mémoire à long terme et épisodique chez environ 50% des patients traités [98] [99] [94], des altérations du langage [100] et des troubles gnosiques [101]. Ces déficits neurocognitifs, notamment des dysfonctionnements exécutifs, des troubles de l'attention et de la mémoire, ont été retrouvés chez 91 % des patients porteurs de tumeur cérébrale avant tout traitement, plaidant en faveur d'un impact négatif du gliome par lui-même [102].

L'évaluation neurocognitive est de plus en plus intégrée comme critère d'évaluation dans les études cliniques chez les patients porteurs de gliomes de grade II [103]. Il faut toutefois reconnaître que dans la littérature, les bilans neuropsychologiques systématiques n'ont été effectués que dans un nombre limité d'études et ce chez peu de patients.

Les patients avec un gliome ont tendance à présenter des déficits cognitifs plus globaux, portant sur différents domaines, contrairement aux patients avec un accident vasculaire cérébral. Notamment, lors de tumeur dans l'hémisphère gauche dominant, des troubles de la mémoire, de l'attention, de la fluence verbale et de l'apprentissage sont plus fréquents que lors de gliomes au sein de l'hémisphère dit "non-dominant" [103].

En raison d'une réduction de la masse tumorale, mais également du fait d'un effet plus global sur les réseaux neuronaux, la chirurgie pratiquée dans des conditions optimales est bénéfique pour les fonctions cognitives [102].

Après la radiothérapie, la sévérité des déficits cognitifs peut varier depuis des troubles modestes de l'attention ou de la mémoire jusqu'à une véritable démence. Un suivi prolongé des fonctions supérieures a permis d'observer l'existence d'une relation entre le statut neuropsychologique et les anomalies radiologiques (atrophie cérébrale et leuco-encéphalopathie) qui se majorent au cours du temps dans le groupe de patients irradiés comparés à un autre groupe sans radiothérapie [104]. Enfin, il est important d'insister sur le fait qu'une étude a démontré que la rééducation cognitive avait un impact favorable sur les plaintes cognitives à court et long-termes ainsi que sur la fatigue mentale, chez des patients porteurs de gliomes [105] [106].



Les fonctions neuropsychologiques ont été évaluées à long terme chez des patients traités pour une tumeur cérébrale primitive par Klein et al [107]. Ils ont ainsi rapporté une série de 195 patients traités par irradiation focalisée (90 %) ou de l'encéphale en totalité pour un gliome de bas grade. Plus d'un an après la fin de la radiothérapie, chez des patients sans signe de progression tumorale, une dose totale forte et une dose par fraction de plus de 2 Gy étaient corrélées avec des troubles des fonctions supérieures, notamment de la mémoire épisodique. L'étude des fonctions cognitives en comparaison de sujets sains témoins mettait en évidence une détérioration.

L'évolution des dysfonctions cognitives radio-induites est imprévisible. Elle peut être très lente ou rapidement évolutive et conduire dans de rares cas jusqu'au décès.

L'évaluation de la fatigue des patients n'est pratiquement pas traitée en dépit de son rôle majeur dans les performances cognitives et la qualité de vie des patients [108]. En effet, elle induit l'apparition de difficultés subjectives de concentration, de motivation et de volume d'activité.

Cependant, ces études n'incluent pas les gliomes de haut grade mais il est licite de penser que les altérations neurocognitives constatées pour des tumeurs de plus bas grade se retrouvent chez les patients atteints et traités pour un gliome de grade III ou un glioblastome.

V.2. Toxicité aiguë, qualité de vie et gliomes de hauts grades

Les gliomes de grade III surviennent en moyenne chez l'adulte autour de 45 ans et représentent environ 20 % des cas de gliomes selon le recensement national des tumeurs primitives du système nerveux central [8]. La survie d'un patient atteint de gliome anaplasique est très hétérogène et peut en effet être similaire à celle d'un glioblastome ou plus longue de plusieurs années.

Les glioblastomes sont eux estimés à 2000 nouveaux cas histologiques en France par an [5]. L'incidence des glioblastomes augmente à un rythme annuel de l'ordre de 1 % avec une médiane de survie à 12 mois. C'est à la fois la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus difficile à traiter, malgré l'évolution des traitements actuels.

Les différents traitements ne permettent pas à ce jour une augmentation significative de l'espérance de vie des patients et la survie globale ne doit donc pas être un critère principal pour l'amélioration des thérapeutiques dans les gliomes de haut grade.



De ce fait, les traitements invasifs avec des toxicités importantes à l'origine de détérioration des fonctions neurologiques et psychologiques ne sont pas acceptables dans le cadre d'une pathologie d'évolution rapide.

Cependant, comme cela a été démontré dans les gliomes de plus bas grade, les traitements anti-tumoraux tels que la chirurgie et la radio-chimiothérapie actuels sont malgré tout à l'origine de toxicités aiguës et chroniques associées à une altération de la qualité de vie de patients.

L'enjeu du traitement des gliomes de haut grade, du fait de leur pronostic sombre à court terme, se discute donc en terme de tolérance aux traitements. La technique de radiothérapie utilisée pourrait avoir un impact en permettant, par l'épargne des organes sains cérébraux et la précision dosimétrique, de minimiser les toxicités aiguës présentées par les patients et ainsi, d'essayer d'améliorer la tolérance et la qualité de vie des patients.

A l'Institut régional du Cancer de Montpellier, depuis 2010 les patients présentant un gliome sont traités en VMAT. L'impression clinique était en faveur d'une meilleure tolérance globale du traitement, ce qui a encouragé la poursuite de l'utilisation de cette technique et la réalisation de ce travail.

Même si les données dosimétriques semblent en faveur de l'utilisation systématique d'un traitement par RCMI par rapport à la RC-3D pour les gliomes de haut grade, l'absence de différence retrouvée en terme de survie globale, de survie sans progression mais surtout le manque d'études évaluant les toxicités et la qualité de vie des patients, en prospectif et à l'aide de questionnaires et tests adaptés, ne permet pas, à ce jour, de justifier de l'utilisation systématique de cette technique par rapport à la référence.



VI. Rationnel de l'étude

Malgré une prise en charge diagnostique et thérapeutique protocolisée, les gliomes de haut grade, qui sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes, présentent une évolution rapide et un pronostic sombre [109] [8] [5]. L'impact de la tumeur elle-même et de la toxicité des traitements sur les fonctions neurocognitives associé à une asthénie des patients entraînent une dégradation de leur qualité de vie et de la survie globale [85]. La reconnaissance de ces troubles permettrait ainsi la mise en place de soins de support adaptés et personnalisés [110] [111]. L'OMS a défini la qualité de vie comme "la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes" [112].

Les études actuelles intègrent de plus en plus les critères de qualité de vie [113] [91] dans la prise en charge des gliomes et deviennent indispensables à l'évaluation d'un traitement. Les autres critères classiquement utilisés tels que la survie globale ou la survie sans progression, évalués sur les résultats des IRM post-thérapeutiques, ne sont désormais plus les seules priorités [114].

Les patients porteurs de gliome ont tendance à présenter des déficits cognitifs à la fois globaux et aussi portant sur différents domaines, notamment des troubles mnésiques, attentionnels, de la fluence verbale et de l'apprentissage [103].

Il a été montré que, parmi les différents facteurs influençant la qualité de vie des patients, la radiothérapie cérébrale avait un impact direct sur la majoration des troubles neurocognitifs [115] [104] [107]. L'évolution des dysfonctions cognitives radio-induites est imprévisible ; elle peut être très lente ou rapidement évolutive et conduire dans de rares cas jusqu'au décès.

Dans cette dynamique actuelle où l'on cherche à apporter un gain en terme de qualité de vie des patients, la technique de radiothérapie utilisée pourrait avoir un impact en épargnant des structures cérébrales saines et la précision dosimétrique et, de fait, permettre de minimiser les toxicités aiguës présentées par les patients.

Il est maintenant admis que la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) telle que l'arthérapie dynamique (VMAT) est supérieure à la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC-3D) pour certaines localisations tumorales telles que le cancer de la prostate, de la sphère ORL, le carcinome du canal anal selon le rapport de l'HAS de 2006 et les cancers gynécologiques et de la base du crâne depuis janvier 2015 [73] avec une meilleure couverture du PTV, une meilleure homogénéité et une meilleure protection



des organes à risque, associée à l'amélioration de la qualité de vie des patients [74] [75] [76] [77] [78].

Même si les données dosimétriques semblent en faveur de l'utilisation d'un traitement par RCMI par rapport à la RC-3D pour les gliomes de haut grade, l'absence de différence retrouvée en terme de survie globale et survie sans progression [79] [80] [81] [82] ne permet pas de justifier l'utilisation systématique de la RCMI. Une étude rétrospective française récente a montré la supériorité de l'IMRT comparativement à la 3D-RTC en terme de couverture du volume cible et de neurotoxicités aiguës dans le glioblastome [116].

A ce jour, aucune étude prospective randomisée ou non randomisée comparative de ces 2 techniques de radiothérapie n'évalue les toxicités et la qualité de vie des patients, à l'aide de questionnaires et tests adaptés.

L'objectif principal de notre étude est l'évaluation des toxicités aiguës de la radiothérapie, de la dégradation des fonctions neurocognitives, de la majoration de la fatigue et de la qualité de vie des patients traités en technique RC-3D chez les patients du CHU de Limoges comparativement au VMAT chez les patients de l'Institut régional du Cancer de Montpellier.

Nous avons évalué les données dosimétriques aux organes à risques et de la couverture tumorale en critère secondaire.



Patients et Méthodes



I. Sélection des patients

Entre le 1^{er} février 2017 et le 1^{er} septembre 2017, trente-deux patients ont été inclus de manière prospective entre les institutions de Montpellier et du CHU de Limoges.

Les critères d'inclusion étaient : 1/ des patients atteints d'un gliome de haut grade (grade III ou glioblastome) histologiquement prouvés et 2/ des patients traités par chirurgie ou biopsie diagnostique puis radiothérapie ou radiochimiothérapie selon le protocole STUPP [42] [43]. La radiothérapie était réalisée à dose standard 60 Gy en 2 Gy/séance ou 40,05 Gy en 2,67 Gy/séance selon le protocole hypofractionné en fonction de l'âge et de l'état général [49] [50]. Le traitement par Témzolomide associé en concomitant à la radiothérapie était administré à la dose de 75 mg/m²/jour puis 200 mg/m² 5j/28 pendant 6 cycles minimum un mois après la fin de la radiochimiothérapie.

Les patients de l'ICM étaient traités en VMAT et les patients de Limoges en RC-3D.

Les critères d'exclusion étaient : un état neurologique ne permettant pas une passation satisfaisante des tests et auto-questionnaires (capacités d'attention conservées, absence d'aphasie, d'apraxie ou de troubles visuels sévères) et un performance status à 4 au début de la radiothérapie (dépendance totale, état quasi grabataire).



II. Tests et échelles d'évaluation

Nous avons réalisé le test MoCA (Montreal Cognitive Assessment) [117] (Annexe 1) afin d'évaluer les fonctions neurocognitives globales des patients, mais aussi, de manière plus spécifique, en terme de mémoire à court terme, de fonction visuo-spatiale, exécutive, d'attention et de concentration, de langage et d'orientation. Le MoCA a montré sa supériorité par rapport au classique MMSE [96] afin de dépister des troubles neurologiques légers et a été validé dans les tumeurs cérébrales [97].

Le test a été rigoureusement administré par un à deux internes dans chaque centre formé préalablement par une neuropsychologue.

Le test MoCA était associé à des auto-questionnaires d'évaluation de la qualité de vie (à compléter par le patient) et à envoyer par lettre postale une semaine avant les consultations.

L'inventaire multidimensionnel de fatigue, le MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory), échelle validée en Français [118] [119] [120], a permis de quantifier les aspects physiques et psychiques de la fatigue. Elle est divisée en 5 sous-échelles contenant chacune 4 items évaluant le degré de fatigue, côté de 0 à 100 (un haut score étant péjoratif) : la fatigue générale, physique, mentale, la réduction d'activité et de la motivation chacun côtés de 0 à 20. L'échelle française ne contient que quatre sous-échelles, nous avons choisi la cotation anglaise plus largement utilisée.

Le QLQ-C30 et le QLQ-BN20, sont des auto-questionnaires de qualité de vie validés (QoL) de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) [121] [122]. Il est recommandé de les utiliser conjointement pour une évaluation complète.

Le QLQ-C30 est un instrument de mesure général utilisé en cancérologie. Validé dans les tumeurs cérébrales [123], il est composé de 30 questions divisées en 5 échelles fonctionnelles (niveau de fonction physique, de loisir, émotionnelle, cognitive et sociale) et 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausées/vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières) ainsi qu'un score global de qualité de vie. Chaque score est côté de 0 à 100 à l'aide d'algorithmes de calcul, avec un score fonctionnel haut représentant une meilleure qualité de vie et un haut score symptomatique corrélé à l'importance des symptômes.

Le QLQ-BN20 est utilisé spécifiquement pour les patients atteints de tumeurs cérébrales [122]. Il évalue 4 domaines de symptômes (futur incertain, troubles visuels, dysfonction motrice et



troubles de la communication) et 7 symptômes isolés (céphalées, épilepsie, somnolence, démangeaisons, alopécie, faiblesse des jambes et perte de contrôle des urines).

Les résultats sont convertis pour donner des scores de 1 à 100 ou un score élevé est synonyme de mauvaise qualité de vie.



III. Réalisation des tests

Les tests et auto-questionnaires ont été réalisés à 3 reprises : la première semaine de radiothérapie (baseline), puis à 6 et 12 semaines après la fin de la radiothérapie.

Pendant les consultations en cours de radiothérapie (S1 (baseline) – S3 – S6) et après (S6 et S12 post-radiothérapie), les toxicités aiguës du traitement telles que le performance status, les signes d’hypertension intra-crânienne, la majoration des troubles neurologiques, la désorientation temporo-spatiale, l’alopécie et la dose de corticoïdes journalière ont été évaluées.

Les résultats des contrôles biologiques pour les patients sous Témzolomide (Taux d’hémoglobine, de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes) ont été relevés selon le même schéma.

Tous ces paramètres ont été gradés selon les échelles de toxicités CTCAE V4 [124] (Annexe 5).

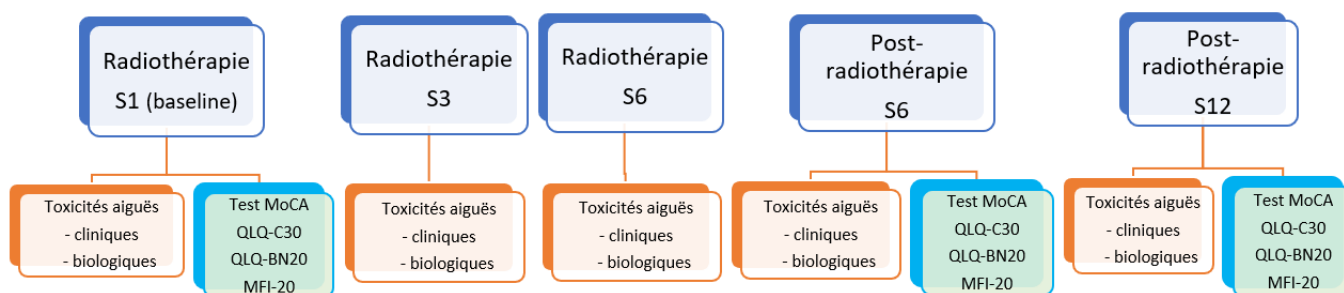


Figure 14 : Diagramme de flux représentant la réalisation dans le temps des tests et auto-questionnaires et l’analyse des toxicités aiguës



IV. Etude dosimétrique

IV.1. Définition des volumes cibles

Une étude dosimétrique comparative a été réalisée entre des patients de l'ICM et du CHU de Limoges afin d'évaluer la couverture du PTV et la dose reçue par les organes à risque entre le VMAT et la RC-3D.

Au CHU de Limoges, nous utilisons un masque thermoformé 3 points et un matelas mousse pour la contention. L'acquisition du scanner dosimétrique de modèle Philips Big Bore est réalisée sans injection de produit de contraste iodé avec une épaisseur de coupes de 3mm. La délinéation est effectuée sur le logiciel Isogray et le TPS sur la version isogray 4.2. Le traitement des patients se fait sur un accélérateur Varian Clinac iX ou Siemens Oncor avec une énergie de 6 Mv en photons X.

A l'Institut régional du Cancer de Montpellier, nous utilisons un masque thermoformé 3 points et un Moldcare pour la contention. L'acquisition du scanner dosimétrique de modèle GE Optima CT580 RT est réalisée avec ou sans injection de produit de contraste iodé avec une épaisseur de coupes de 2,5mm. La délinéation est effectuée sur le logiciel AW de GE, module Advantage Sim v9 et le TPS sur la version Eclipse (Varian) 13.6. Le traitement des patients se fait sur un accélérateur Varian Clinac ou TrueBeam une énergie de 6 Mv en photons X.

La délinéation du volume cible a été réalisé dans les deux centres selon le schéma de l'EORTC (traitement à dose de 60 Gy), le volume cible macroscopique (GTV) correspondant à la prise de contraste en IRM préopératoire et comprenant la prise de contraste éventuelle résiduelle post-opératoire en séquence T1 injecté avec gadolinium. Le volume cible anatomo-clinique (CTV) mesurant 15 à 20 mm autour du volume tumoral macroscopique adapté aux barrières anatomiques, incluant l'œdème visualisé en T2 FLAIR. Le volume cible prévisionnel (PTV) mesurant 3 à 5 mm autour du volume cible anatomo-clinique en fonction de la technique de contention utilisée.

Le schéma hypofractionné répond aux mêmes règles de contourage mais le CTV est limité à 15 mm et ne comprend pas l'œdème prenant le contraste en FLAIR avec un PTV de 5 mm selon l'EORTC, le volume recevant 40 Gy.

Les zones sub-ventriculaires ont été prises en compte comme volumes cibles. Nous les avons délinéés avec une marge de 5 mm autour des ventricules latéraux sur le scanner de simulation [65].



Les organes à risques ont été délimités selon les recommandations de la SFRO [125]. Le tronc cérébral, les globes oculaires, le chiasma, les nerfs optiques, les cristallins, les lobes temporaux, l'hypophyse, les oreilles internes et les hippocampes ont été pris en compte. L'encéphale sain correspondait à l'encéphale-PTV.

IV.2. Evaluation du plan de traitement

L'évaluation quantitative du plan de traitement a été réalisée au moyen de l'analyse des histogrammes dose-volume (HDV). Les données ont été relevées pour chaque volume cible et organe à risque. Pour le PTV nous avons inclus la D95% (dose reçue par 95% du volume à traiter, l'index d'homogénéité défini par $IH=(D2\%-D98\%)/D50\%$ et l'index de conformité $IC=Volume\ à\ l'isocentre\ 95\%/Volume\ du\ PTV\ en\ cc$ établi selon le rapport 50 de l'ICRU [126].

Pour les zones sub-ventriculaires, nous avons évalué la D95%, la V20Gy pour les 2 SVZ et la V59,4Gy pour la SVZ ipsilatérale à la tumeur selon les données de la littérature [63] [65] ainsi que la V40Gy [127].

Dans le cas des organes à risques dits « en série », nous avons reporté la Dmax et la D1%. Dans le cas des organes à risque dits en « parallèle », il convient de reporter la Dmoy de l'organe considéré en plus de la Dmax et de la D1%.

Pour l'encéphale sain, nous avons relevé la Dmax, la Dmoy, la V5, V10, V30 et V50Gy.



V. Evaluation de la survie sans progression et de la survie globale

Nous avons étudié la survie sans progression et la survie globale avec un suivi des patients jusqu'au 15 janvier 2018. Tous les patients ont bénéficié d'un suivi minimum de 4 mois correspondant à la fin du traitement de radiothérapie pour les derniers inclus.

La progression a été mesurée en fonction des critères RANO [48] sur les IRM réalisées à 6 et 12 semaines après la fin de la radiothérapie basée sur la référence des IRM post-opératoires.



VI. Analyses statistiques

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyse statistique Statview® (SAS Institute V5.0). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum ou moyenne et écart-type. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Pour l'étude des relations entre les différentes variables, les tests suivants ont été utilisés : pour la comparaison des variables continues, le test de Mann-Whitney (comparaison des scores obtenus aux questionnaires, des toxicités et données dosimétriques entre les 2 groupes (patients traités en VMAT vs RC-3D)) ou de wilcoxon (comparaisons entre les scores obtenus aux questionnaires, en baseline, à 6 et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et le test de contingence du Chi2 pour les variables qualitatives.

Le test de Mann-Whitney et de Kruskal et Wallis étaient utilisés pour l'analyse univariée afin d'évaluer le rôle pronostique de variables individuelles.

Le temps T0-T1 s'intéresse à la perte/gain exprimée en points ou en pourcentage des scores obtenus 6 semaines après la fin de la radiothérapie aux tests et questionnaires, en comparaison avec les scores initiaux (*baseline*). Le temps T0-T2 compare les scores obtenus 12 semaines après la fin de la radiothérapie aux tests et questionnaires, par rapport aux scores initiaux. Les deltas ont été calculés à partir d'un plus petit nombre de patients qui avaient répondu aux tests et questionnaires à chaque consultation (initiale, à 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie).

L'analyse de la survie sans progression et de la survie globale a été faite par la méthode de Kaplan Meyer et les comparaisons entre les groupes au moyen de tests du Logrank.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.



VII. Consentement

Tous les patients ont signé un consentement afin de donner leur accord afin d'utiliser de manière anonyme les données recueillies aux tests et auto-questionnaires (Annexe 4).



Résultats



I. Patients et traitements

Du 1^{er} février 2017 au 1^{er} septembre 2017, nous avons inclus 32 patients en début de traitement par radiothérapie pour un gliome de haut grade (grade III ou IV selon l'OMS) avec un suivi médian de 8,4 mois (1,7-14,6). Seize patients (50%) à l'Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM) avec un âge médian de 61 ans (30-75) et 16 patients (50%) au CHU de Limoges avec un âge médian de 62 ans (32-81). A l'ICM, 5 patients (31%) avaient moins de 50 ans, 7 patients (44%) avaient entre 50 et 70 ans et 4 patients (25%) avaient plus de 70 ans. Au CHU de Limoges, 2 patients (12,5%) avaient moins de 50 ans, 10 patients (62,5%) avaient entre 50 et 70 ans et 4 patients (25%) avaient plus de 70 ans.

Treize patients (81,3%) ont été diagnostiqués pour un glioblastome, 2 patients (12,5%) pour un astrocytome anaplasique et 1 (6,3%) pour une progression d'un oligoastrocytome de grade II avec suspicion d'évolution en tumeur de grade IV à l'IRM à l'ICM. 13 patients (81,3%) ont été diagnostiqués pour un glioblastome et 3 (18,8%) pour un oligodendrogliome anaplasique au CHU de Limoges.

Neuf patients (56,3%) ont bénéficié d'une chirurgie macroscopiquement complète, 3 (18,8%) d'une chirurgie subtotale et 4 (25%) d'une biopsie à l'ICM. Quatre patients (25%) ont bénéficié d'une chirurgie complète, 1 (6,3%) d'une chirurgie subtotale et 11 (68,8%) de biopsies au CHU de Limoges.

Les tumeurs étaient préférentiellement frontales, temporales et pariétales avec plus de tumeurs frontales chez les patients de l'ICM représentant 50% des patients et 31% pour ceux de Limoges. On retrouvait plus de tumeurs temporales et pariétales à Limoges par rapport à Montpellier ; 25% vs 19% et 31% vs 19% respectivement.

On retrouvait un taux de tumeurs IDH non muté pour 87,5% des patients dans chaque centre, 2 patients (12,5%) IDH mutés à l'ICM. L'analyse n'a pas été faite pour 2 patients (12,5%) à Limoges.

Une co-délétion 1p19q chez 2 patients (12,5%) à Montpellier, 1 patient (6,5%) non co-déléte et 13 non faits (81,25%). A Limoges, 6 patients (37,5%) non co-délétes et 10 (62,5%) non faits.

La recherche de méthylation MGMT n'a été réalisée que pour les patients de l'ICM retrouvant 11 patients (68,75%) méthylés, 3 non méthylés (18,75%) et 2 non faits (12,5%). Cette analyse n'est pas réalisée en systématique au CHU de Limoges.



On observait une conservation de l'ATRX chez 12 patients (75%), avec une perte pour 2 (12,5%) d'entre eux et non faits pour 2 patients (12,5%) de manière comparable dans les deux centres.

La recherche de surexpression de l'EGFR n'a été réalisée qu'à l'ICM retrouvant une surexpression pour 3 patients (18,75%), un EGRF non surexprimé pour 8 patients (50%) et l'absence de recherche pour 5 (31,25%).

En moyenne, l'analyse des marqueurs moléculaires a mis en évidence pour la majorité des gliomes de haut grade IDH non mutés et sans co-délétion 1p19q, un Ki67 élevé à 30% et un taux de mutation P53 à plus de 20% en faveur de tumeurs agressives de plus mauvais pronostic (Tableau 1).

A l'ICM, 12 patients (75%) ont été traités par radiochimiothérapie à dose de 60 Gy associé à du Témzolomide à dose de 75 mg/m², 3 (18,75%) d'une radiochimiothérapie concomitante à dose de 40 Gy selon le protocole hypofractionné et 1 (6,25%) d'une radiothérapie exclusive à dose de 60 Gy. Au CHU de Limoges, 13 patients (81,25%) ont été traités par radiochimiothérapie concomitante à 60 Gy et 3 (18,75%) par radiothérapie exclusive à 40 Gy (Tableau 1).

Les 16 patients traités à l'ICM ont reçu une radiothérapie en VMAT. Au CHU de Limoges, 16 patients ont reçu une radiothérapie en RC-3D.

Six patients (37,5%) traités en VMAT et 8 (50%) patients traités en RC-3D ont présenté une progression tumorale à 12 semaines après la fin de la radiothérapie objectivée en IRM selon les critères RANO.

Le traitement a été interrompu avec une prise en charge en soins palliatifs pour 6 patients (37,5%) traités en technique 3D et 4 patients (25%) traités en VMAT.



	RC-3D	VMAT
	n=16	n=16
Sexe, n (%)		
Femme	8 (50)	7 (44)
Homme	8 (50)	9 (57)
Age (ans), médiane (min-max)	62 (32-81)	61 (30-75)
Age, n (%)		
<50 ans	2 (12,5)	5 (31)
50-69 ans	10 (62,5)	7 (44)
≥ 70 ans	4 (25)	4 (25)
OMS, n (%)		
0	4 (25)	5 (31)
1	5 (31)	10 (63)
2	4 (25)	1 (6)
3	3 (19)	0 (0)
Histologie, n (%)		
Glioblastome	13 (81)	13 (81)
Oligodendrogliome anaplasique	3 (19)	0 (0)
Astrocytome anaplasique	0 (0)	2 (13)
Progression d'un gliome de grade 2	0 (0)	1 (6)
Statut IDH1, n (%)		
Sauvage	14 (87)	14 (87)
Muté	0 (0)	2 (13)
Non fait	2 (13)	0 (0)
Codélétion 1p19q, n (%)		
Codélété	0 (0)	1 (6)
Non codélété	6 (37)	2 (13)
Non fait	10 (63)	13 (81)
Statut de méthylation MGMT, n (%)		
Méthylé	NA	11 (69)
Non méthylé	NA	3 (19)
Non fait	NA	2 (12)
KI 67 % médian (min-max)	30 (10-90)	30 (2-70)
P53 % médian (min-max)	7,5 (0-90)	17,5 (0-90)
EGFR, n (%)		
Surexprimé	0 (0)	3 (19)
Non surexprimé	0 (0)	8 (50)
Non fait	0 (0)	5 (31)
ATRX, n (%)		
Conservation	12 (75)	12 (75)
Perte	2 (12,5)	2 (12,5)
Non fait	2 (12,5)	2 (12,5)
Chirurgie, n (%)		
Biopsie	11 (69)	4 (25)
Exérèse sub-totale	1 (6)	3 (19)
Exérèse complète	4 (25)	9 (56)
Localisation tumorale, n (%)		
Frontale	5 (31)	8 (50)
Pariétale	5 (31)	3 (19)
Temporale	4 (25)	3 (19)
Thalamus	1 (6)	0 (0)
Paraventriculaire	1 (6)	0 (0)
Occipitale	0 (0)	2 (12,5)
Traitement adjuvant, n (%)		
Radiothérapie seule	3 (19)	1 (19)
RT-CT concomitante puis CT seule	13 (81)	15 (81)
Dose radiothérapie (Gray), n (%)		
40 Gy	3 (19)	3 (19)
60 Gy	13 (81)	13 (81)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population



A l'ICM, concernant la réalisation du test MoCA et les données manquantes :

- Onze patients (68,75%) ont réalisé le test en début de radiothérapie (4 refus (25%) et 1 violation de critère due à la barrière de la langue (6,25%)) avec impossibilité de réaliser le test MoCA;

- Huit patients (50%) ont réalisé le test à 6 semaines post-radiothérapie (2 refus (12,5%) et 1 en soins palliatif OMS 4 (6,25%)) ;

- Sept patients (43,75%) ont réalisé le test à 12 semaines post-radiothérapie (1 décès (6,25%)).

Les mêmes résultats sont retrouvés pour la réalisation des auto-questionnaires hormis un patient qui a accepté de réaliser le test MoCA initialement mais qui n'a pas rempli les auto-questionnaires du fait du temps à leur consacrer.

Au CHU de Limoges, concernant la réalisation du test MOCA et les données manquantes :

- Dix patients (62,5%) ont réalisé le test en début de radiothérapie (3 refus (18,75%), 2 déficits moteurs (12,5%), 1 barrière de la langue (6,25%)) ;

- Sept patients (43,75%) ont réalisé le test à 6 semaines post-radiothérapie (1 refus (6,25%), 1 en soins palliatif OMS 4 (6,25%) et 1 décès (6,25%)) ;

- Cinq patients (31,25%) ont réalisé le test à 12 semaines post-radiothérapie (2 soins palliatifs OMS 4 (12,5%)).

Les mêmes résultats sont retrouvés pour la réalisation des auto-questionnaires hormis un patient qui a accepté de répondre aux questionnaires mais a refusé de répondre au test MoCA lors de son suivi post-radiothérapie par peur de l'échec.

L'ensemble de ces données est illustré dans le diagramme de flux en figure 15.



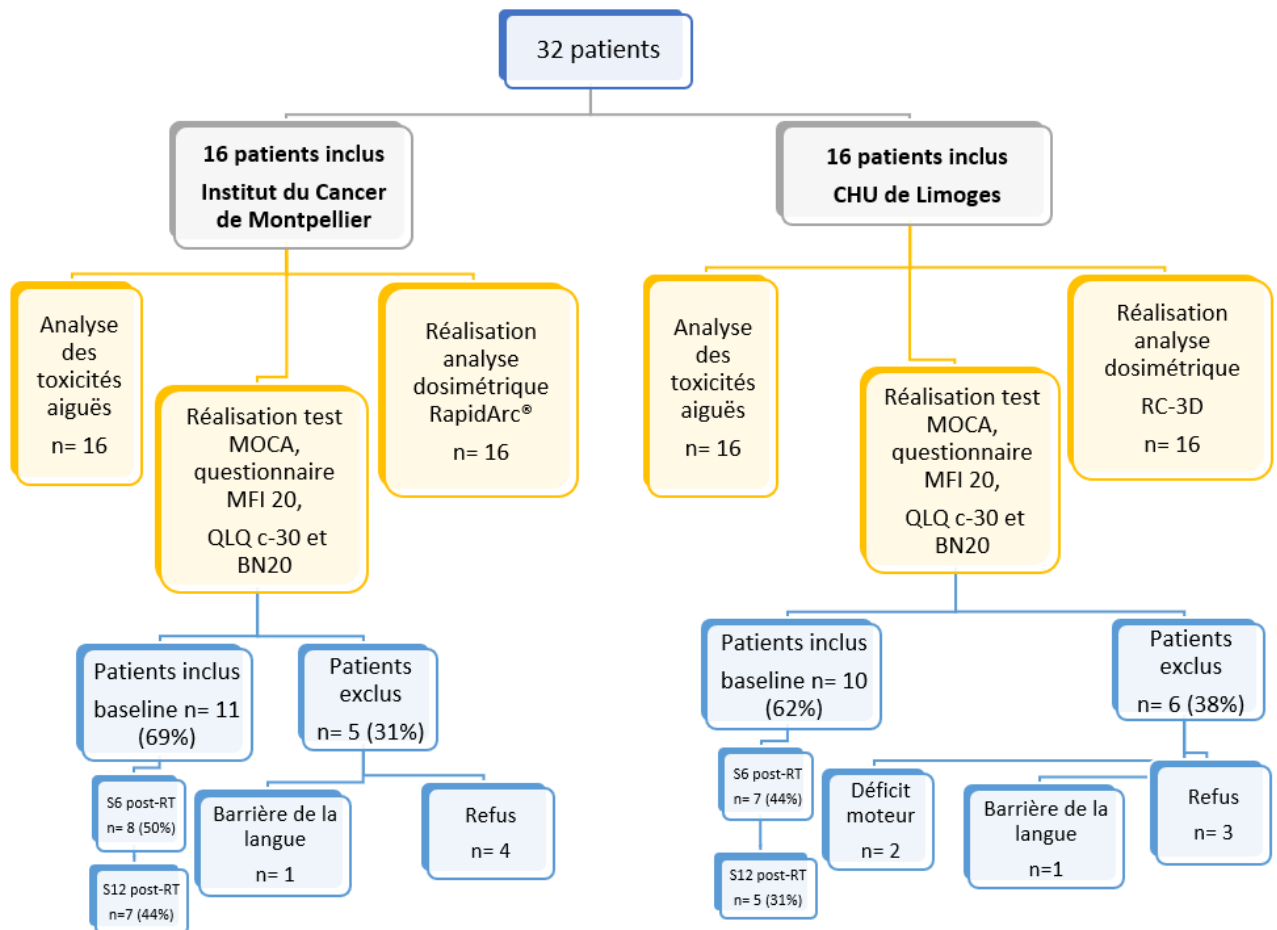


Figure 15 : Diagramme de flux des patients porteurs d'un gliome de haut grade inclus et exclus de l'analyse des toxicités aiguës, de la réalisation des tests et auto-questionnaires et de l'analyse dosimétrique au CHU de Limoges et à l'Institut régional du Cancer de Montpellier



II. Performances au test MoCA

II.1. Comparaison avec la population générale sans déficit neurocognitif

Comparativement à la population ne présentant pas de déficit neurocognitif au test MoCA (Score normal >26 [117]), 63,6% des patients atteints d'un gliome de haut grade (avant radiothérapie) traités en technique RC-3D et 60% des patients traités en VMAT présentaient un score inférieur ou égal à 26 ($p=0,3$) considéré comme pathologique.

A 6 semaines de la fin du traitement par radiochimiothérapie (RTCT), les patients traités en RC-3D présentaient, en moyenne, une amélioration de leurs troubles neurocognitifs avec 57% de patients ayant un score inférieur à 26 versus 63,6% initialement alors que les patients traités en VMAT montraient une tendance à l'aggravation des troubles (60% initialement versus 75% après 6 semaines).

Au total, A 12 semaines de la fin de la RTCT, le nombre de patients présentant des troubles neurocognitifs était majoré par rapport aux scores initiaux : pour les patients traités en RC- (63,6% initialement versus 80% à 3 mois) et ceux traités en VMAT (60% initialement versus 71% à 3 mois) (Figure 16) (Tableau 3).

Il n'y avait pas de différence significative entre les pourcentages de scores inférieurs à 26 à chaque temps, réalisés pour les patients traités en RC-3D et VMAT, cependant, la majorité des patients appartenant aux deux groupes présentaient des déficits neurocognitifs pendant et avant même l'initiation du traitement.

Ce sont les fonctions de mémoire à court terme, visuospatiale et exécutive ainsi que les capacités de concentration qui semblaient altérées dans les deux groupes, néanmoins, aucune valeur seuil pour les sous-échelles du test MoCA n'a été décrite dans la littérature (Tableau 3).

Il a été noté que 75% de patients présentant une tumeur frontale avaient un score altéré, 100% avec une tumeur occipitale, 75% avec une tumeur temporale et 66,7% avec une tumeur pariétale.



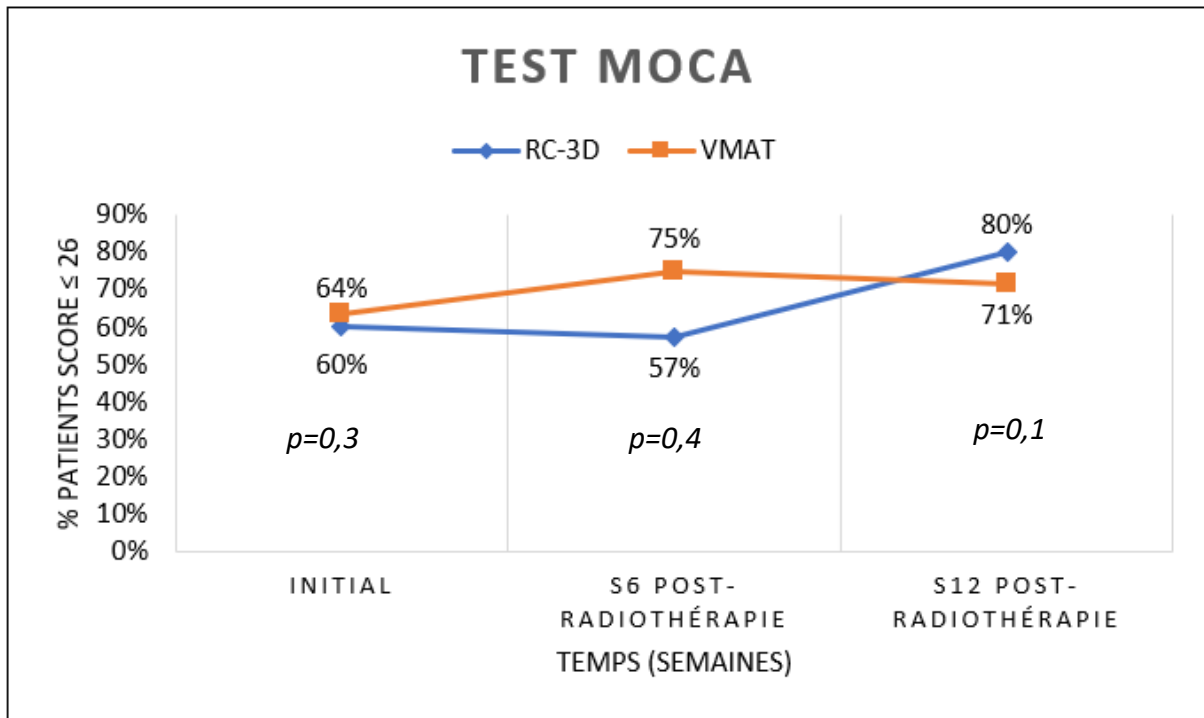


Figure 16 : Pourcentages moyens des patients ayant un score pathologique au test MoCA en fonction du temps (à l'initiation de la radiothérapie, à 6 semaines et à 12 semaines après la fin de la radiothérapie) selon le type de radiothérapie reçue (RC-3D versus VMAT)

II.2. Comparaison des scores aux tests et questionnaires en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les scores obtenus au MoCA par les patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT, en baseline ($21,4 \pm 7,1$ vs $24,5 \pm 2,3$ ($p=0,3$)), ni à 6 ($18,9 \pm 10,5$ vs $24,1 \pm 1,6$ ($p=0,6$)) et 12 semaines après la fin de la radiothérapie ($23 \pm 4,5$ vs $23,7 \pm 2,9$) ($p=0,8$) (Figure 17) (Tableau 3).

Si l'on observe l'évolution des résultats dans le temps à partir des Delta T0-T1 et T0-T2 (tableau 2), on retrouve une tendance à une perte de points plus importante au seuil de la significativité pour les patients traités par RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT à 6 semaines après la fin de la RTCT, de $3,7 \pm 4,6$ points en moyenne versus $0,6 \pm 1,8$ points respectivement ($p=0,05$), sans différence toutefois à 12 semaines après la fin de la RTCT, (perte de $4 \pm 5,1$ points vs $0,9 \pm 2,3$ ($p=0,1$) respectivement) (Figure 18).



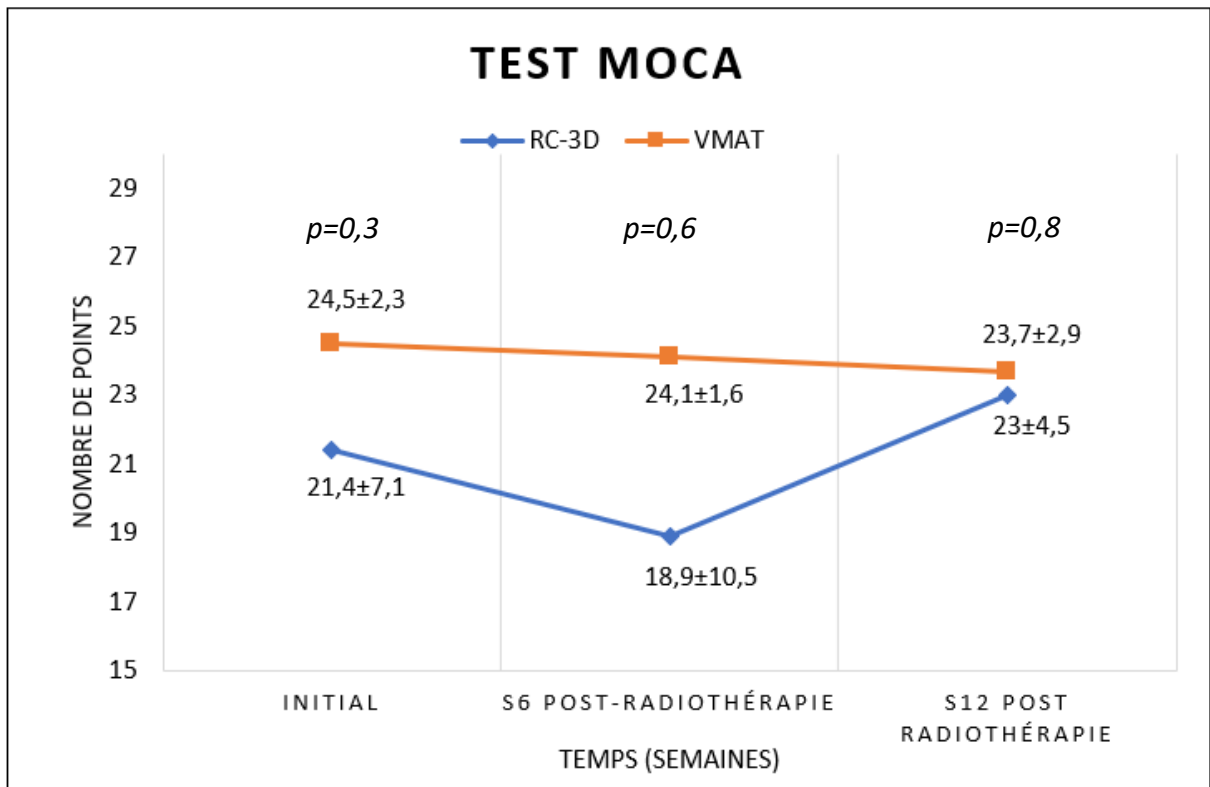


Figure 17 : Comparaison des scores moyens obtenus au test MoCA en fonction du temps (initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)

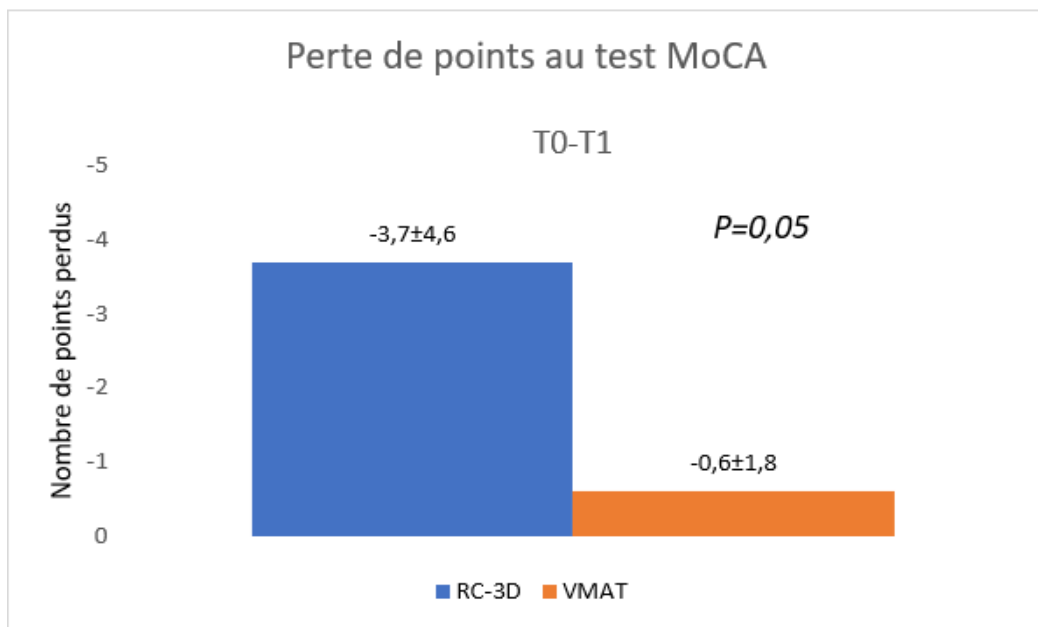


Figure 18 : Comparaison de la perte de points moyenne au test MoCA entre l'initial et 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)



Au total, sur la durée de la surveillance, on constate une perte de points dans les 2 groupes entre les tests initiaux et la fin du suivi à 12 semaines après la fin de la RTCT incriminant ainsi le rôle de la RTCT sur l'altération neurocognitive des patients porteurs d'un gliome de haut grade. Cependant, le traitement en RC-3D semblait être à l'origine d'une majoration des troubles neurocognitifs supérieure au traitement en VMAT (Tableau 2) (Tableau 6).

Si l'on s'intéresse aux variations des sous-échelles du test, en moyenne, seule la sous-échelle des fonctions visuospatiales initiale était inférieure pour les patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT ($1,9 \pm 1,2$ vs $3,2 \pm 0,9$ ($p=0,02$) respectivement) (Figure 20). Néanmoins, il y avait plus de patients avec une tumeur pariétale pour ceux traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT, 31% versus 19% respectivement.

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le langage ($4,5 \pm 1,1$ vs $4,7 \pm 0,5$ ($p=0,9$)), l'attention ($4,1 \pm 1,9$ vs $4,9 \pm 1,5$ ($p=0,2$)), l'orientation dans le temps et l'espace ($5,1 \pm 1,6$ vs $5,9 \pm 0,3$ ($p=0,2$)), la mémoire à court terme ($2,6 \pm 2,1$ vs $3,4 \pm 1,2$ ($p=0,5$)) et les fonctions exécutives ($2,3 \pm 1,1$ vs $2,1 \pm 0,7$ ($p=0,6$)) pour les patients traités en RC-3D et VMAT respectivement.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients traités par RC-3D et VMAT à 6 et 12 semaines après la fin de la RTCT pour toutes les sous-échelles (Figure 19) (Tableau 3).

A l'analyse des Delta T0-T1 et T0-T2, il n'y avait pas de différence entre l'évolution des sous-échelles entre les deux groupes (Tableau 2).



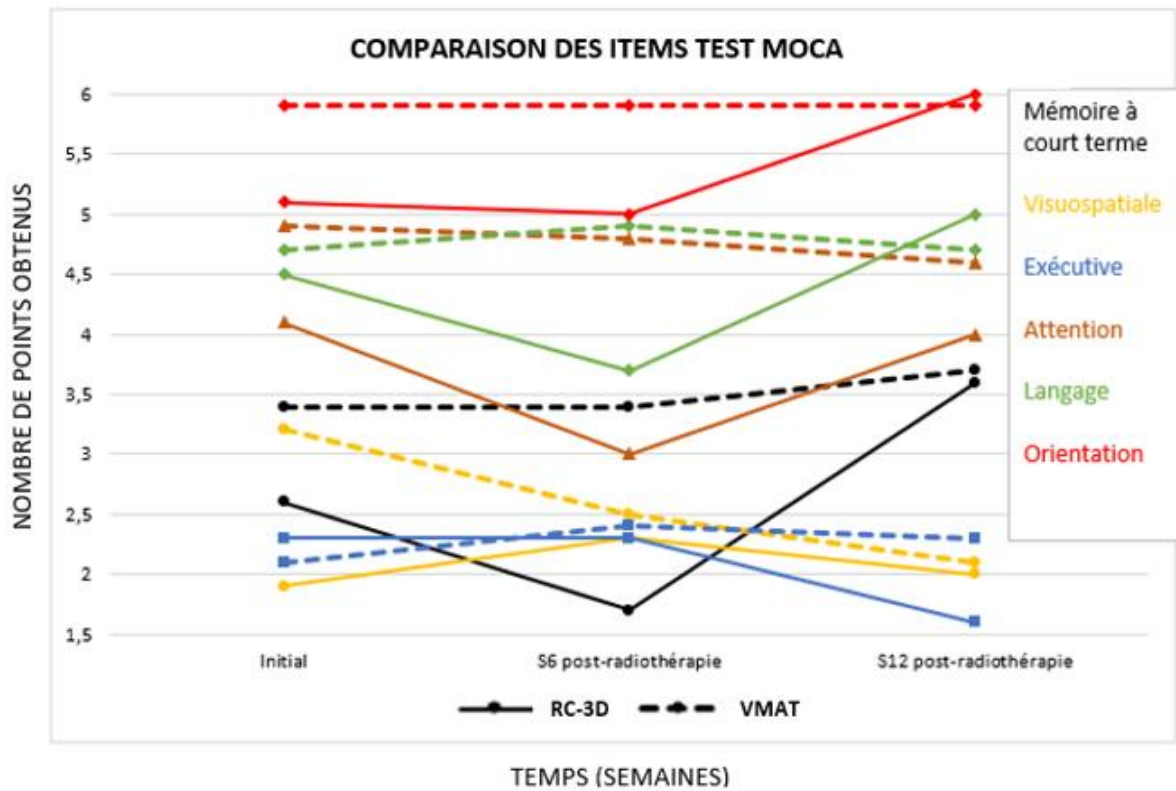


Figure 19 : Comparaison des scores moyens aux sous-échelles du test MoCA, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT) et du temps (au temps initial, à 6 semaines et 12 semaines post-radiothérapie)

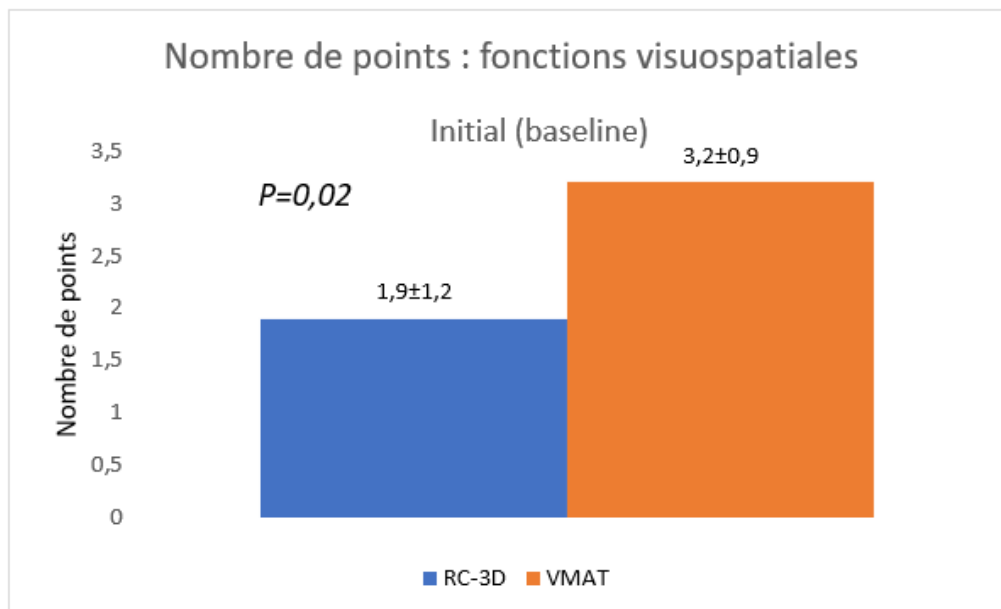


Figure 20 : Comparaison du nombre de points moyen obtenus pour les fonctions visuospatiales au test MoCA initialement



III. Scores au questionnaire MFI-20

La différence des scores obtenus à l'auto-questionnaire de fatigue MFI-20 n'est pas significative entre les patients traités en RC-3D et ceux traités en VMAT initialement ($63\pm 28,7$ vs $55,6\pm 16,8$ ($p=0,5$)), à 6 semaines ($73,4\pm 28,3$ vs $59,8\pm 23,3$ ($p=0,2$)) et à 12 semaines après la fin de la RTCT (56 ± 29 vs $53\pm 27,7$ ($p=0,8$)). Néanmoins, il y avait une aggravation de la fatigue à 6 semaines après la fin de la RTCT par rapport à la fatigue ressentie avant le traitement, quel que soit le type de technique de radiothérapie utilisée mais paraissant qualitativement plus importante pour les patients ayant reçu une radiothérapie en RC-3D par rapport au VMAT.

Concernant l'analyse des Delta, à T0-T1, nous avons observé une augmentation qualitative de la fatigue dans les deux groupes ($+16,8\pm 25,2$ en RC-3D vs $+6,4\pm 13,4$ en VMAT ($p=0,7$)) et une amélioration à T0-T2 ($+11,3\pm 33,5$ en RC-3D vs $-0,4\pm 18,3$ en VMAT ($p=0,6$)). Les différences ne sont statistiquement pas significatives (Figure 21) (Tableau 2).

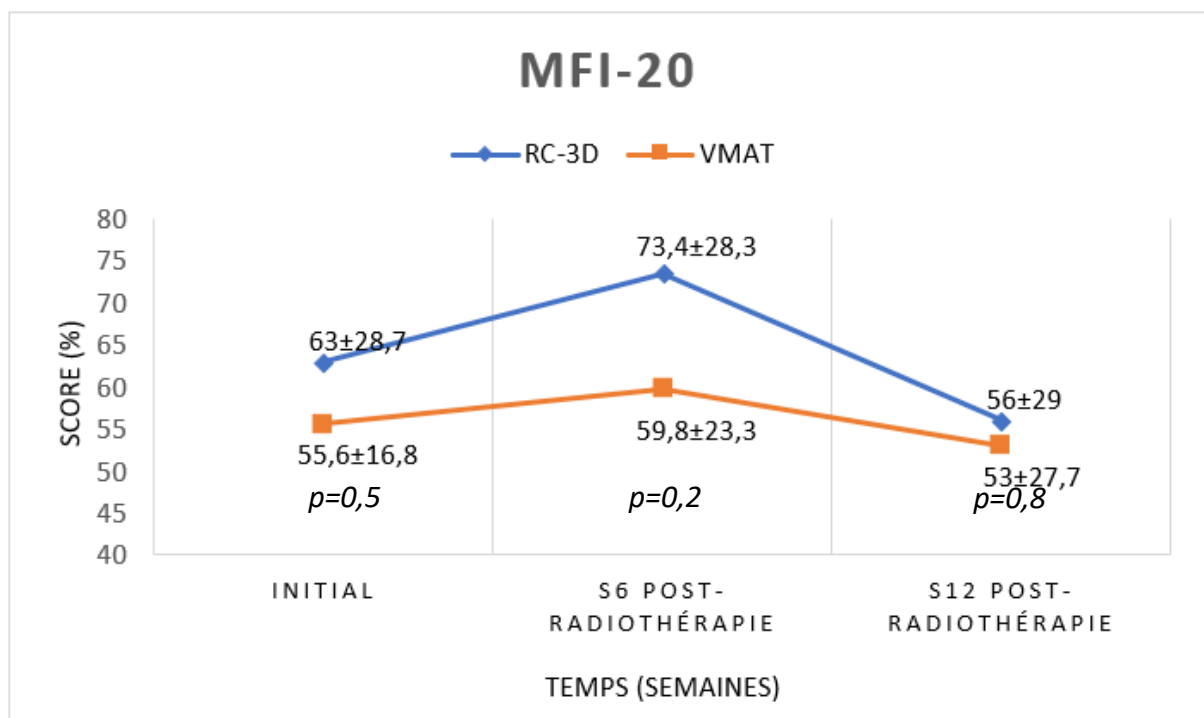


Figure 21 : Comparaison des scores moyens obtenus au questionnaire MFI-20 en fonction du temps (initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT). Le score varie de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus la fatigue ressentie est importante



Aucune différence statistique n'a été retrouvée pour les scores aux sous-échelles du MFI-20 entre les patients traités en RC-3D et VMAT : fatigue physique (13,4±6,4vs 12,4±4,8 ($p=0,5$)), fatigue générale (12,8±5,1 vs 12,1±4,8 ($p=0,6$)), fatigue mentale (12,7±6,3 vs 9,5±4,1 ($p=0,2$)), réduction d'activité (13,7±6,3 vs 12,7±2,5 ($p=0,4$)) et réduction de la motivation (10,4±6,7 vs 8,9±3,9 ($p=0,8$)) respectivement.

On observait qualitativement une tendance à la majoration des scores à 6 semaines après la fin de la RTCT et une diminution à 12 semaines après la fin du traitement dans les deux groupes sans différence significative statistiquement (Figure 22) (Tableau 3).

A l'analyse des Delta à T0-T1, nous avons constaté une majoration des scores dans les 2 groupes avec une amélioration à 12 semaines après la fin de la RTCT par rapport au questionnaire initial T0-T2 sans différence statistiquement significative (Tableau 2).

Le traitement par RTCT semblait ainsi majorer la fatigue des patients.

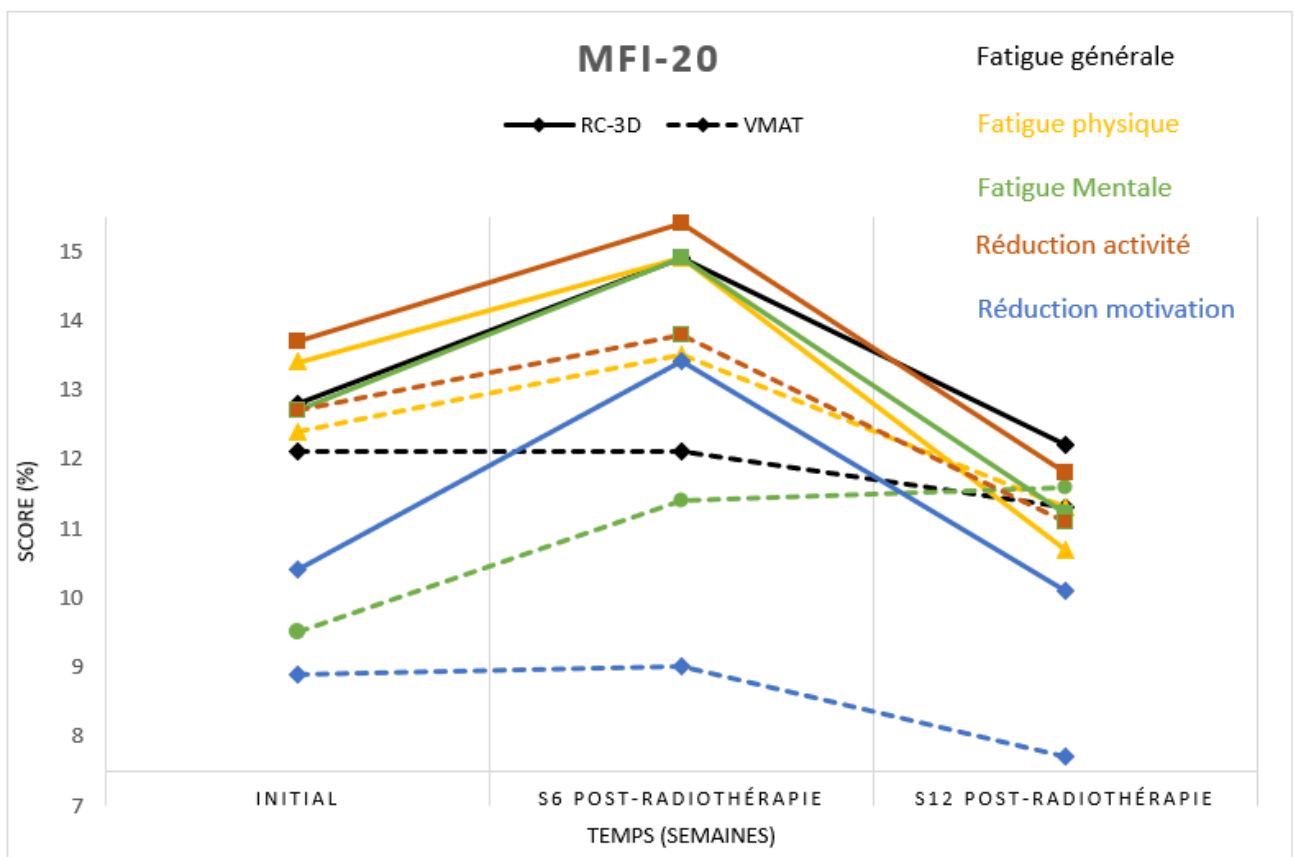


Figure 22: Comparaison des scores moyens obtenus aux sous-échelles du MFI-20, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT) et du temps (au temps initial et à 6 et 12 semaines post-radiothérapie). Sous-échelles de 0 à 20. Un score élevé indique une fatigue élevée



IV. Scores au questionnaire QLQ-C30

En moyenne, le pourcentage du score global au QLQ-C30 paraissait identique initialement (64,1%), il baissait qualitativement en moyenne à 6 semaines post-traitement pour les patients traités en RC-3D et VMAT ($43,7 \pm 32,3$ vs $63,5 \pm 14$ ($p=0,2$)) et s'améliorait à 12 semaines post-traitement ($68 \pm 23,8$ vs $78,5 \pm 17,3$ ($p=0,4$)). Toutefois, ces différences ne sont statistiquement pas significatives entre les groupes (Figure 23) (Tableau 3).

A l'analyse des Delta, à T0-T1, on notait une baisse du score sans différence significative entre les patients traités en RC-3D et VMAT ($-22,9 \pm 25,1$ vs $-7,3 \pm 8,3$ ($p=0,1$)) avec une égalisation du score entre les deux groupes à T2 par rapport à T0 avec une perte de 8,3% ($p=0,1$) (Tableau 2).

Ces résultats montraient que l'altération de la qualité de vie était présente avant le traitement et s'aggravait après RTCT.

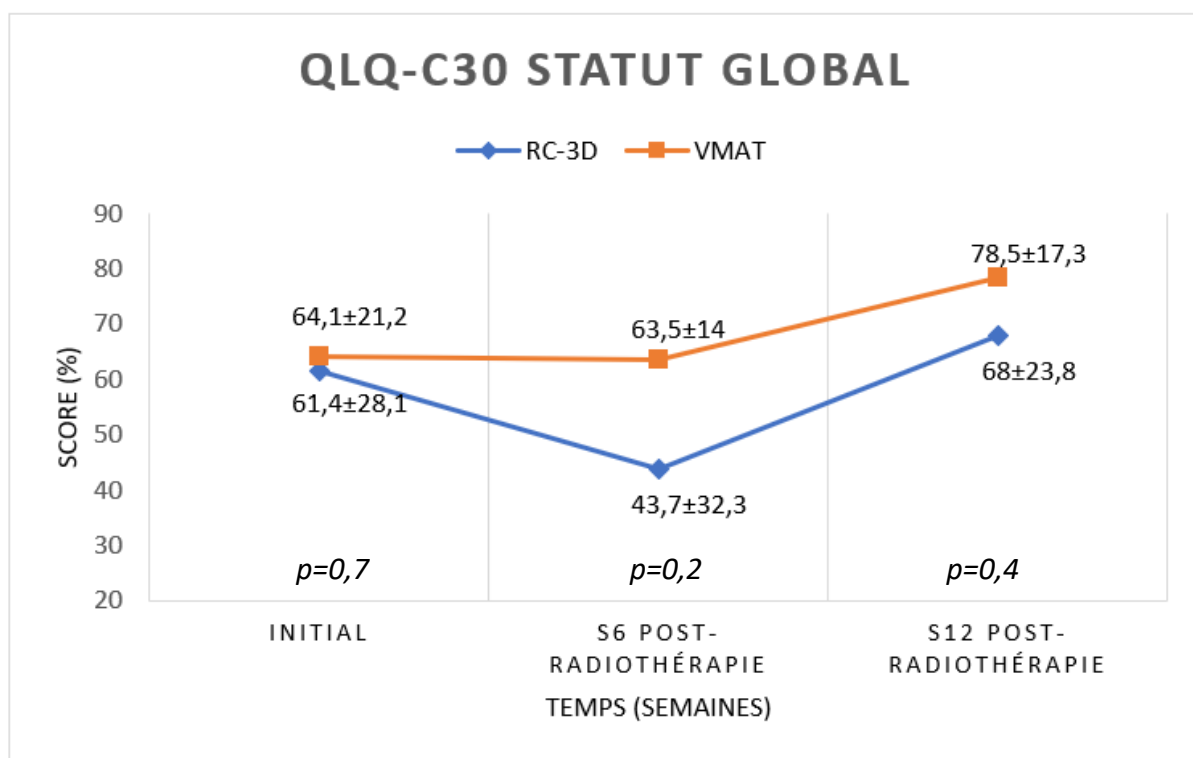


Figure 23 : Comparaison des scores globaux obtenus au QLQ C-30, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT) et du temps (au temps initial et à 6 semaines et 12 semaines post-radiothérapie)

De 0 à 100%, un score élevé est synonyme d'une bonne qualité de vie.



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les scores fonctionnels moyens des patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT initialement : score de fonctionnement physique ($50,1\pm 42,8$ vs $79,5\pm 15,1$ ($p=0,2$)), loisir ($51,7\pm 51,2$ vs $70,1\pm 34$ ($p=0,5$)), émotionnel ($66,7\pm 36$ vs $71,8\pm 27$ ($p=0,9$)), cognitif ($53,5\pm 39,1$ vs $70,3\pm 20,4$ ($p=0,4$)) et social ($53,5\pm 47$ vs $65,1\pm 41,9$ ($p=0,5$)), également à 6 et 12 semaines après la fin de la radiothérapie (Figure 24) (Tableau 2).

Lorsque l'on compare les Delta, les sous-échelles fonctionnelles paraissaient globalement plus altérées dans les deux groupes à 6 et 12 semaines post-radiothérapie par rapport aux questionnaires initiaux sauf pour le score cognitif qui semblait s'améliorer, sans différence significative entre les groupes (Tableau 2).

On observait notamment une diminution des capacités physiques ($-13,9\pm 24,5$ et $-2,4\pm 4,8$ ($p=0,7$)) et émotionnelles ($-13,4\pm 15,8$ et $-10,2\pm 26,8$ ($p=0,6$)) à T0-T1 associée à une altération des activités de loisir ($-22,2\pm 40,4$ et $-9,5\pm 19$ ($p=0,8$)) et des interactions sociales ($-11,2\pm 35,8$ et $-4,9\pm 28,2$ ($p=0,8$)) à T0-T2 pour les patients traités en RC-3D et VMAT respectivement.

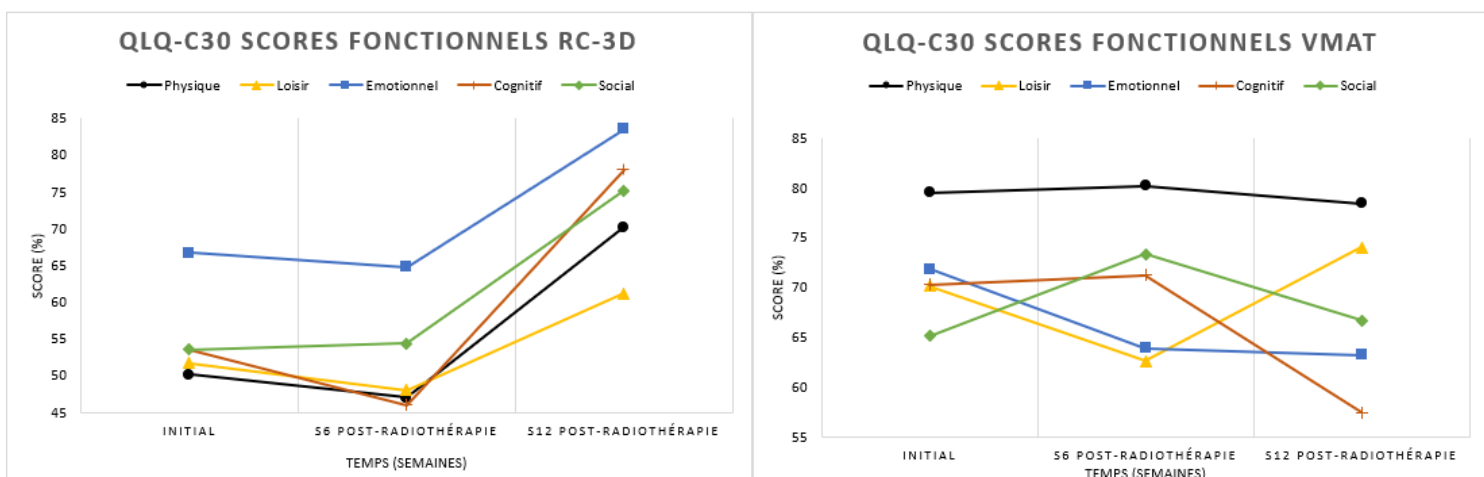


Figure 24: Comparaison des scores fonctionnels moyens obtenus au QLQ-C30 en fonction du temps (au temps initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)

Scores allant de 0 à 100%, un score élevé est synonyme d'une meilleure qualité de vie dans le domaine concerné par chaque sous-échelle.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les scores des patients traités en RC-3D et ceux traités en VMAT initialement : symptôme de fatigue ($53,3\pm 37$ vs $37,7\pm 29,2$ ($p=0,3$)), douleur ($18,3\pm 27,7$ vs $16,7\pm 24,8$ ($p=0,9$)), dyspnée ($33,3\pm 38,5$ vs $16,6\pm 23,5$ ($p=0,3$)), insomnie ($30\pm 33,1$ vs $23,3\pm 27,4$ ($p=0,7$)), perte d'appétit ($36,7\pm 48,3$ vs $20\pm 35,8$ ($p=0,5$)), diarrhées ($10\pm 22,5$ vs 0 ($p=0,4$)), nausées/vomissements (0 vs $11,7\pm 26,1$



($p=0,2$), constipation ($36,7\pm36,7$ vs $43,3\pm41,7$ ($p=0,7$)) et difficultés financières ($20\pm32,2$ vs $20\pm35,8$ ($p=0,8$)), également à 6 et 12 semaines après la fin de la RTCT.

A noter que dans les symptômes prédominants dans les deux centres, on retrouvait la fatigue, qui se majorait après la RTCT et la constipation, déjà présente à l'initiation. La constipation ne semblait pas s'aggraver après la RTCT malgré le traitement par sétron (antiémétique) associé au Témzolomide (Figure 25) (Tableau 3).

Pour les scores symptomatiques, les Delta à T0-T1 et T0-T2 indiquait une aggravation qualitative des symptômes en RC-3D et VMAT mais sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Notamment, une aggravation des difficultés financières était observée à 6 semaine après la fin de la RTCT de $8,3\%\pm42,7$ pour les patients traités en RC-3D et $12,5\%\pm35,4$ pour ceux traités en VMAT ($p=0,7$) (Tableau 2).

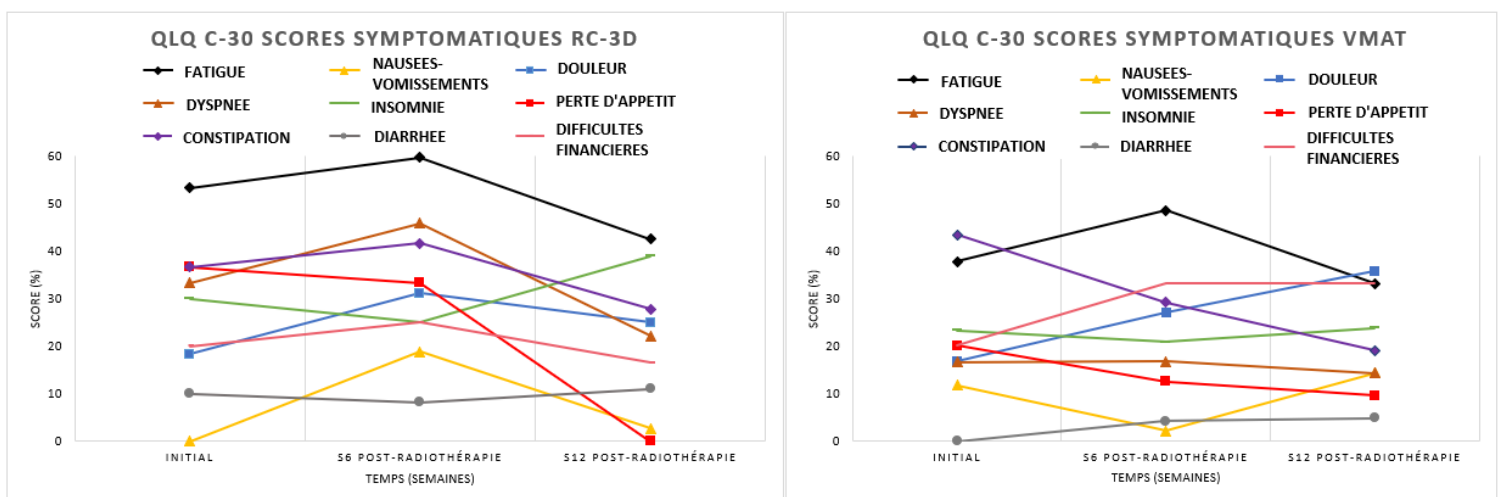


Figure 25: QLQ-C30 : Comparaison des scores symptomatiques moyens obtenus au QLQ-C30 en fonction du temps (au temps initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)

De 0 à 100%, un score élevé est synonyme de symptômes plus importants avec un impact sur la qualité de vie du patient



V. Scores au questionnaire QLQ-BN20

Il n'y avait pas de différence significative entre les scores symptomatiques des patients traités en RC-3D et VMAT initialement : dysfonctions motrices ($41\pm 37,4$ vs $17,7\pm 17,5$ ($p=0,1$)), troubles de la communication ($37,6\pm 31,3$ vs $33,2\pm 27,7$ ($p=0,5$)), somnolence (50 ± 36 vs $26,6\pm 21,1$ ($p=0,1$)), alopecie ($10\pm 31,6$ vs 0 ($p=0,7$)), faiblesse des jambes ($36,7\pm 39,9$ vs $23,3\pm 27,4$ ($p=0,5$)), perte du contrôle des urines ($16,7\pm 36$ vs $10\pm 22,5$ ($p=0,9$)), céphalées ($13,3\pm 32,2$ vs $30\pm 24,6$ ($p=0,08$)), prurit ($13,3\pm 32,2$ vs $20\pm 32,2$ ($p=0,5$)), futur incertain ($31,6\pm 30,4$ vs $31,9\pm 30,8$ ($p=0,9$)), troubles visuels ($22,1\%\pm 31,8$ ($p=0,7$)) et épilepsie (0% ($p=1$)), également à 6 et 12 semaines post-radiothérapie (Figure 26) (Tableau 3).

Lorsque l'on comparait les Delta à T0-T1, on observait une différence au seuil de la significativité pour le score du prurit avec une majoration de $33,3\%\pm 43,6$ pour les patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT qui présentaient une amélioration de $4,2\%\pm 11,8$ ($p=0,05$). Cependant, il s'agit de l'item est « avez-vous été gêné(e) pour des démangeaisons de la peau ? » ce qui ne nous oriente donc pas sur la localisation du prurit. Nous ne pouvions pas savoir si le prurit était situé au niveau du cuir chevelu en zone de traitement par radiothérapie ou diffus (Figure 27).

A T0-T2, nous avons retrouvé une différence statistiquement significative avec une amélioration à 12 semaines après la fin de la RTCT pour le score de la faiblesse des jambes de $16,6\%\pm 34,9$ après traitement en RC-3D et une aggravation de $23,8\%\pm 25,2$ après traitement en VMAT ($p=0,04$) (Tableau 2).

Nous n'avons pas retrouvé d'autres différences à T0-T1 et T0-T2 entre les deux groupes. Néanmoins, une majoration importante de l'alopecie et des céphalées était retrouvée à 6 semaines après la fin de la RTCT pour les patients traités en RC-3D et VMAT. Respectivement, $+25\pm 38,8$ et $+20,8\pm 35,4$ ($p=0,9$) pour l'alopecie et $16,7\pm 35,6$ et $25\pm 49,6$ ($p=0,8$) pour les céphalées (Tableau 2).



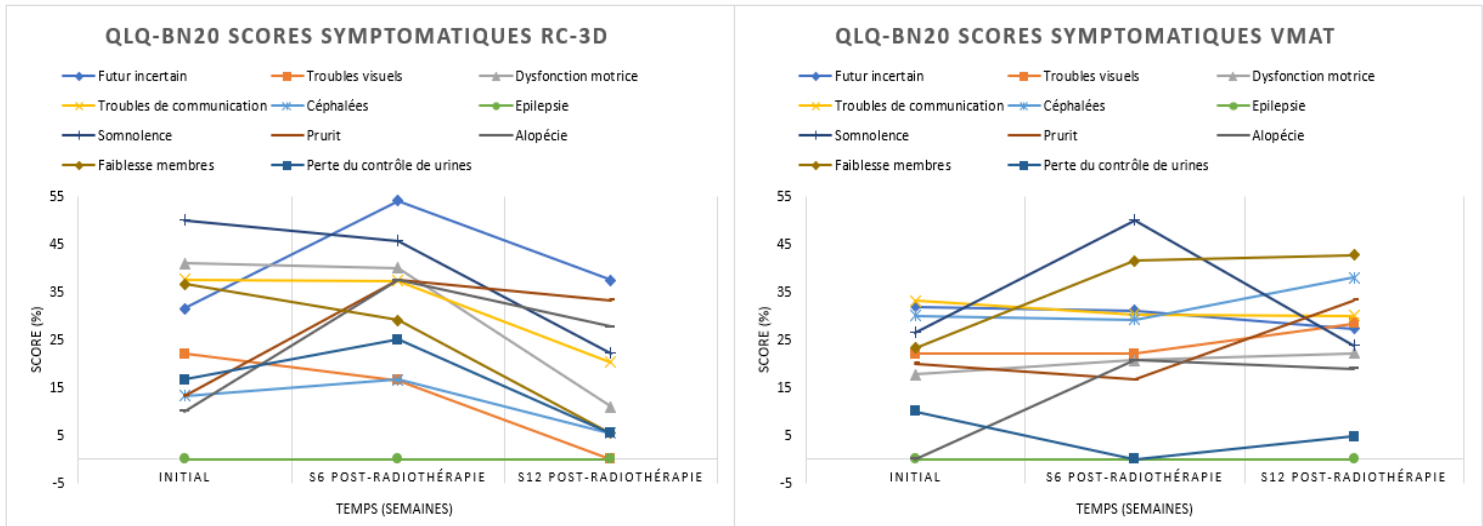


Figure 26: QLQ-BN20 : Comparaison des scores symptomatiques moyens obtenus au QLQ-C30 en fonction du temps (au temps initial, 6 semaines et 12 semaines après la fin de la radiothérapie) et du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)

De 0 à 100%, un score élevé est synonyme de symptômes plus importants avec un impact sur la qualité de vie du patient.

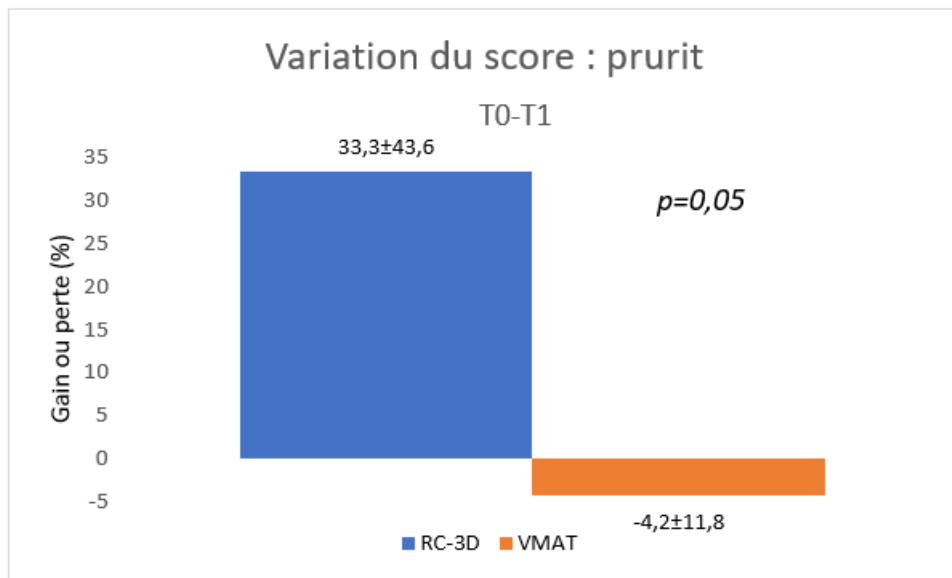


Figure 27 : Comparaison du gain ou de la perte moyenne en % du score symptomatique du prurit entre l'initial et 6 semaines après la fin de la radiochimiothérapie, en fonction du type de radiothérapie (RC-3D versus VMAT)



	T0-T1			T0-T2		
	RC-3D	VMAT	p	RC-3D	VMAT	p
MoCA	-3,7± 4,6	-0,6± 1,8	0,05	-4± 5,1	-0,9± 2,3	0,1
Mémoire à court terme	-1,3± 2,1	0± 1,4	0,1	-0,6± 2,2	0,3± 1,4	0,5
Visuospatiale	0,1± 0,9	-0,6± 1,3	0,3	-0,8± 1,3	-0,9± 1,2	0,9
Exécutive	-0,1± 1,6	0,3± 0,7	0,2	-1,2± 1,3	0,1± 1,1	0,07
Attention	-1,3± 1,4	-0,5± 0,8	0,2	-1,4± 1,5	-0,6± 0,8	0,2
Langage	-0,9± 1,6	0,3± 0,5	0,1	0± 0	0,1± 0,7	0,6
Orientation temps/espace	-0,3± 1,3	0± 0	1	0± 0	0± 0	1
MFI-20	16,8± 25,2	6,4± 13,4	0,7	11,3± 33,5	-0,4± 18,3	0,6
Fatigue générale	2,8± 6,3	0,8± 3,8	0,8	2,2± 5,2	-0,1± 5,4	0,7
Fatigue physique	2,4± 5,6	1,3± 3,6	1	1,2± 6,6	-0,7± 5,1	1
Fatigue mentale	3± 6,3	1,5± 4,3	0,6	2± 8,3	1,7± 4,8	0,7
Réduction d'activité	2,9± 5,5	1,9± 3,8	0,5	1,7± 8,1	-0,6± 4,9	0,8
Réduction de la motivation	5,3± 6	0,5± 4,3	0,2	4,3± 7,6	-0,7± 3,5	0,3
QLQ-C30	-22,9± 25,1	-7,3± 8,3	0,1	-8,3± 18,3	-8,3± 23,6	0,1
Score fonctionnel						
Physique	-13,9± 24,5	-2,4± 4,8	0,7	-7,7± 10,5	-4,5± 16,3	0,1
Loisir	-14,5± 33,8	-18,8± 22,6	0,4	-22,2± 40,4	-9,5± 19	0,8
Emotionnel	-13,4± 15,8	-10,2± 26,8	0,6	-8,2± 18,2	-7,1± 23,3	0,6
Cognitif	-14,6± 32,6	2,1± 18,8	0,1	2,8± 26,5	9,5± 16,4	0,3
Social	-10,4± 26,3	-1,9± 20,5	0,7	-11,2± 35,8	-4,9± 28,2	0,8
Score symptomatique						
Fatigue	15,4± 32,4	19,4± 38	0,8	7,4± 26	4,6± 31,8	0,6
Nausée/vomissement	18,8± 37,2	0± 8,9	0,4	2,8± 6,8	11,9± 24,9	0,4
Douleur	16,7± 25,2	16,7± 38,8	0,6	22,2± 25,1	23,8± 35,8	1
Dyspnée	29,2± 37,5	8,3± 29,5	0,2	11,1± 34,4	4,8± 30	0,7
Insomnie	4,2± 45,2	4,2± 37,5	0,6	27,8± 49	4,8± 40,5	0,4
Perte d'appétit	-4,2± 51,8	0± 17,8	0,6	-16,7± 40,8	-4,8± 12,6	0,8
Constipation	8,3± 29,5	-20,8± 35,4	0,1	-5,5± 57,4	-33,3± 33,3	0,1
Diarrhée	4,2± 27,8	4,2± 11,8	0,7	5,5± 32,7	4,8± 12,6	0,7
Difficultés financières	8,3± 42,7	12,5± 35,4	0,7	-5,6± 13,6	19± 37,8	0,2
QLQ-BN20						
Futur incertain	27,1± 26,6	3,8± 27,9	0,2	19,4± 22,1	-3,9± 28,9	0,2
Trouble visuel	4,2± 8,3	-1,4± 25,5	0,5	-3,7± 9	3,2± 20,9	0,6
Dysfonction motrice	2,6± 13,2	5,5± 26,5	0,9	-11,1± 28,1	11,1± 30	0,3
Trouble de communication	8,5± 14,5	-2,8± 40,6	0,6	5,6± 19,6	1,6± 42,2	0,7
Céphalées	16,7± 35,6	25± 49,6	0,8	5,5± 13,6	9,5± 41,8	0,8
Epilepsie	0± 0	0± 0	1	0± 0	0± 0	1
Somnolence	4,2± 21,3	29,2± 45,2	0,2	-5,5± 38,9	4,8± 30	0,4
Prurit	33,3± 43,6	-4,2± 11,8	0,05	27,8± 39	9,5± 46	0,3
Alopécie	25± 38,8	20,8± 35,4	0,9	11,1± 27,2	19± 37,8	0,7
Faiblesse jambes	0± 25,2	20,8± 24,8	0,1	-16,6± 34,9	23,8± 25,2	0,04
Perte contrôle des urines	16,7± 35,6	0± 0	0,4	-5,5± 32,7	4,8± 12,6	0,7

Tableau 2 : Comparaison des Delta entre les scores obtenus initialement et à 6 semaines après la fin de la radiothérapie (T0-T1) et initialement et à 12 semaines après la fin de la radiothérapie (T0-T2), RC-3D versus VMAT



Initial												S12 post-radiothérapie															
RC-3D						VMAT						RC-3D						VMAT									
	Nombre	Moyenne	écart-type	ρ		Nombre	Moyenne	écart-type	ρ		Nombre	Moyenne	écart-type	ρ		Nombre	Moyenne	écart-type	ρ		Nombre	Moyenne	écart-type	ρ			
<i>MCC-A</i>	10	21,4±7,1	24,5±2,3	0,3	7	18,9±10,5	24,1±1,6		0,6	5	23±4,5	23,7±2,9		0,8		7	23,7±2,9		0,8								
Mémoire court terme		2,6±2,1	3,4±1,2	0,5		1,7±1,9	3,4±1,1		0,1		3,8±2,2	3,4±1,1		0,6			3,8±2,2		0,6					3,4±1,1	0,6		
Visuospatiale		1,9±1,2	3,2±0,9	0,02		2,3±1,7	2,5±1,4		0,8		2±1	2,5±1,4		0,8			2,5±1,4		0,8					2,5±1,4	0,8		
Enécutive		2,3±1,1	2,1±0,7	0,6		2,3±1,7	2,4±1,1		0,9		1,5±0,9	2,4±1,1		0,3			1,5±0,9		0,3					2,4±1,1	0,3		
Attention		4,1±1,9	4,9±1,5	0,2		3±2,3	4,8±1,3		0,1		4±1,2	4,8±1,3		0,4			4±1,2		0,4					4,8±1,3	0,4		
Langage		4,5±1,1	4,7±0,5	0,9		3,7±2,2	4,9±0,4		0,5		5±0	4,9±0,4		0,4			5±0		0,4					4,9±0,4	0,4		
Orientation		5,1±1,6	5,9±0,3	0,2		5±1,7	5,9±0,4		0,5		6±0	5,9±0,4		0,6			6±0		0,6					5,9±0,4	0,6		
MCCA score ≤ 26	6	60	63,6	0,3	4	57,1	75		0,4	4	80	71,4		0,1		5	71,4		0,1					71,4	0,1		
<i>AWT-20</i>	10	63±28,7	56,6±16,8	0,5	8	73,4±28,3	59,8±23,3		0,2	6	56±29	53±27,7		0,8		7	53±27,7		0,8					53±27,7	0,8		
Fatigue générale		12,8±5,1	12,1±4,8	0,6		14,9±5,4	12,1±5,1		0,2		12,2±5,2	11,3±6,3		0,6			12,2±5,2		0,6					11,3±6,3	0,6		
Fatigue physique		13,4±6,4	12,4±4,8	0,5		14,9±5,3	13,5±5,5		0,5		10,7±5,4	11,3±6,4		0,7			10,7±5,4		0,7					11,3±6,4	0,7		
Fatigue mentale		12,7±6,3	9,5±4,1	0,2		14,9±6,4	11,4±6,4		0,2		11,2±6,4	11,6±6,7		1			11,2±6,4		1					11,6±6,7	1		
Réduction d'activité		13,7±6,3	12,7±2,5	0,4		15,4±5,7	13,8±4,9		0,3		11,8±6,4	11,6±6,5		0,8			11,8±6,4		0,8					11,6±6,5	0,8		
Réduction de motivation		10,4±6,7	8,9±3,9	0,8		13,4±6,6	9,4		0,2		10,1±6,3	7,7±4,4		0,7			10,1±6,3		0,7					7,7±4,4	0,7		
<i>QLQ-C30</i>	10	64,1±28,1	64,1±21,2	0,7	8	43,7±32,3	63,5±14		0,2	6	68±23,8	78,5±17,3		0,4		7	78,5±17,3		0,4					78,5±17,3	0,4		
Score fonctionnel																											
Physique		50,1±42,8	79,5±15,1	0,2		47±34,4	80,2±16,5		0,06		70,2±30,5	78,4±2,7		0,7			70,2±30,5		0,7					78,4±2,7	0,7		
Loisir		51,7±51,2	70,1±34	0,5		48±45,7	62,6±36,4		0,4		61,2±49,1	74±35,8		0,8			61,2±49,1		0,8					74±35,8	0,8		
Emotionnel		66,7±36	71,8±27	0,9		64,8±27,3	63,9±32,7		0,7		83,5±21	63,2±41,2		0,4			83,5±21		0,4					63,2±41,2	0,4		
Cognitif		53,5±39,1	70,3±20,4	0,4		46±36,4	71,2±19,3		0,1		78±22,8	57,4±31,6		0,1			78±22,8		0,1					57,4±31,6	0,1		
Social		53,9±47	65,1±41,9	0,5		54,4±43,3	73,3±26,6		0,4		75,2±38,8	66,7±37,3		0,6			75,2±38,8		0,6					66,7±37,3	0,6		
Score symptomatique																											
Fatigue		53,3±37	37,7±29,2	0,3		59,7±39,4	48,5±37,5		0,5		42,5±24,7	33,1±30,4		0,5			42,5±24,7		0,5					33,1±30,4	0,5		
Nausées/Vomissements		0±0	11,7±26,1	0,2		18,8±37,2	21±5,9		0,6		2,8±6,8	14,3±24,4		0,3			2,8±6,8		0,3					14,3±24,4	0,3		
Douleur		18,3±27,7	16,7±24,8	0,9		31,2±36,2	27,1±41,7		0,7		25±29,3	35,7±45,6		0,7			25±29,3		0,7					35,7±45,6	0,7		
Dyspnée		33,3±38,5	16,6±23,5	0,3		45,8±43,4	16,7±35,6		0,1		22,2±40,4	14,3±37,8		0,6			22,2±40,4		0,6					14,3±37,8	0,6		
Insomnie		30±33,1	23,3±27,4	0,7		25±38,8	20,8±30,5		0,9		38,3±44,3	23,8±25,2		0,6			38,3±44,3		0,6					23,8±25,2	0,6		
Perte d'appétit		36,7±48,3	20±35,8	0,5		33,3±43,6	12,5±17,2		0,5		0±0	9,5±16,2		0,4			0±0		0,4					9,5±16,2	0,4		
Constipation		36,7±36,7	43,3±41,7	0,7		41,6±42,7	29,1±37,5		0,5		27,8±44,3	19±32,5		0,7			27,8±44,3		0,7					19±32,5	0,7		
Diarrhée		10±22,5	0±0	0,4		8,3±23,5	4,2±11,8		0,9		11,1±27,2	4,8±12,6		0,8			11,1±27,2		0,8					4,8±12,6	0,8		
Difficultés financières		20±32,2	20±38,8	0,8		25±38,8	33,3±47,1		0,8		16,6±27,9	33,3±47,1		0,6			16,6±27,9		0,6					33,3±47,1	0,6		
<i>QLQ-BRM20</i>	10				8					6					7												
Futur incertain		31,6±30,4	31,9±30,8	0,9		54,1±35,9	31,2±23		0,2		37,5±40,7	27,4±27,1		0,8			37,5±40,7		0,8					27,4±27,1	0,8		
Troubles visuels		22,1±31,8	22,1±32,3	0,7		16,6±34,6	22,1±28,4		0,6		0±0	28,9±35,3		0,08			0±0		0,08					28,9±35,3	0,08		
Dysfonction motrice		41±37,4	17,7±17,5	0,1		40,1±38	20,7±23,3		0,2		11±22,1	22,2±26,4		0,3			11±22,1		0,3					22,2±26,4	0,3		
Troubles de la communication		37,6±31,3	33,2±27,7	0,5		37,4±40,3	30,4±22,8		0,8		20,3±28,4	30,1±21,9		0,3			20,3±28,4		0,3					30,1±21,9	0,3		
Céphalées		13,3±32,2	30±24,6	0,08		16,7±35,6	29,2±45,2		0,6		5,5±13,6	38,1±44,8		0,1			5,5±13,6		0,1					38,1±44,8	0,1		
Epilepsie		0±0	0±0	1		0±0	0±0		1		0±0	0±0		1			0±0		1					0±0	1		
Somnolence		50±36	26,6±21,1	0,1		45,8±30,5	50±35,6		0,8		22,2±27,2	23,8±25,2		0,8			22,2±27,2		0,8					23,8±25,2	0,8		
Prurit		13,3±32,2	20±32,2	0,5		37,5±41,5	16,7±35,6		0,2		33,3±36,5	33,3±47,1		0,7			33,3±36,5		0,7					33,3±47,1	0,7		
Alopécie		10±31,6	0±0	0,7		37,5±45,2	20,8±35,4		0,5		27,8±44,3	19±37,8		0,8			27,8±44,3		0,8					19±37,8	0,8		
Faiblesse des jambes		36,7±39,9	23,3±27,4	0,5		29,1±33	41,6±38,8		0,5		5,5±13,6	42,8±46		0,1			5,5±13,6		0,1					42,8±46	0,1		
Perte du contrôle des urines		16,7±36	10±22,5	0,9		26±38,8	0±0		0,2		5,5±13,6	4,8±12,6		0,9			5,5±13,6		0,9					4,8±12,6	0,9		

Tableau 3 : Comparaison des résultats moyens aux tests et auto-questionnaires, RC-3D versus VMAT. Les données à « 0 » représentent l'absence d'évènement décrit dans les questionnaires pour tous les patients.

VI. Toxicités aiguës

Les toxicités aiguës ont été évaluées la première semaine du traitement par RTCT (S1), au milieu du traitement (S3) et à la fin (S6), puis à 6 semaines et 12 semaines après la fin de la RTCT.

Nous avons comparé entre chaque centre : le score OMS, les céphalées, les nausées/vomissements, les épisodes d'épilepsie, la majoration des troubles initiaux, la désorientation temporo-spatiale et l'alopecie. Les résultats biologiques des patients traités par Témzolomide ont également été comparés : taux d'hémoglobine, de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes. Pour les patients ayant reçu du Témzolomide, nous n'avons constaté que de rares anémies de grade 1 en cours de suivi, cependant, un patient de chaque centre a présenté une neutropénie de grade 3 à 6 semaines après la fin de la RTCT associée à une thrombopénie de grade 3 pour un patient traité en VMAT. Un patient de chaque centre a présenté une thrombopénie de grade 3 à la fin de la radiothérapie. A 12 semaine après la fin de la RTCT, une thrombopénie de grade 2 pour deux patients et de grade 3 pour 2 patients, traités en VMAT.

Ces perturbations biologiques ont été à l'origine de l'arrêt temporaire du Témzolomide pour 5 patients traités en VMAT et 2 patients traités en RC-3D.

Un patient traité en VMAT et 2 traités en RC-3D ont interrompu la radiothérapie pendant 3, 2 et 4 jours respectivement en fin de traitement suite à une aggravation de l'état général objectivé comme une progression tumorale à l'IRM. Il n'y a pas eu d'arrêt de la radiothérapie suite à une toxicité aiguë.

Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

Les résultats significativement différents concernent :

- le taux de céphalées : à la S3 du traitement par radiothérapie plus important en cours de traitement VMAT versus RC-3D de 50% vs 12,5% ($p=0,017$) respectivement ;
- le score OMS élevé à 2 ou plus en fin de traitement par radiothérapie par RC-3D versus VMAT, 67% vs 6% ($p=0,003$) et à 12 semaines après la fin de la radiothérapie, 42% vs 29% ($p= 0,026$) respectivement.

Il n'y a pas eu de toxicité de grade 4 ni de décès lié au traitement.



	Initial			S3 radiothérapie			S6 radiothérapie			S6 post-radiothérapie			S12 post-radiothérapie		
	RC-3D n (%)	VMAT n (%)	p	RC-3D n (%)	VMAT n (%)	p	RC-3D n (%)	VMAT n (%)	p	RC-3D n (%)	VMAT n (%)	p	RC-3D n (%)	VMAT n (%)	p
OMS grade :															
0	4 (25%)	5 (31,3%)		2 (12,5%)	5 (31,25%)		3 (20%)	2 (12,5%)		3 (23,1%)	1 (6,7%)		4 (33,3%)	0	
1	5 (31,3%)	10 (62,5%)		5 (31,3%)	9 (56,25%)		2 (13,3%)	13 (81,3%)		7 (53,3%)	8 (53,3%)		3 (25%)	10 (71,4%)	
2	4 (25%)	1 (6,3%)	ns	4 (25%)	2 (12,5%)	ns	8 (53,3%)	1 (6,3%)	0,003	3 (23,1%)	4 (26,7%)	ns	3 (25%)	1 (7,1%)	0,02
3	3 (18,7%)	0		4 (25%)	0		1 (6,7%)	0		0	2 (13,3%)		0	2 (14,3%)	
4	0	0		1 (6,3%)	0		1 (6,7%)	0		0	0		2 (16,7%)	1 (7,1%)	
Céphalées grade :															
0	12 (75%)	11 (68,8%)		14 (87,5%)	8 (50%)		12 (80%)	13 (81,1%)		13 (100%)	12 (80%)		12 (100%)	11 (78,6%)	
1	4 (25%)	5 (31,3%)	ns	1 (6,3%)	8 (50%)	0,01	3 (20%)	3 (18,8%)	ns	0	3 (20%)	ns	0	3 (21,4%)	ns
2	0	0		1 (6,3%)	0		0	0		0	0		0	0	
Nausées/vomissements grade :															
0	16 (100%)	15 (93,8%)		16 (100%)	15 (93,8%)		14 (93,3%)	15 (93,8%)		13 (100%)	14 (93,3%)		11 (97,1%)	13 (92,9%)	
1	0	1 (6,3%)	ns	0	1 (6,3%)	ns	1 (6,7%)	1 (6,3%)	ns	0	1 (6,7%)	ns	1 (8,3%)	1 (7,1%)	ns
Epilepsie															
non	15 (93,8%)	15 (93,8%)	ns	16 (100%)	15 (93,8%)	ns	15 (100%)	16 (100%)	ns	13 (100%)	13 (86,6%)	ns	12 (100%)	13 (92,9%)	ns
oui	1 (6,3%)	1 (6,3%)	ns	0	1 (6,3)	ns	0	0	ns	0	2 (13,3%)	ns	0	1 (7,1%)	ns
Majoration des troubles initiaux															
non	16 (100%)	15 (93,8%)	ns	16 (100%)	13 (81,25%)	ns	13 (86,7%)	14 (87,5%)	ns	100	73,3	ns	6 (54,5%)	9 (64,3%)	ns
oui	0	1 (6,3%)	ns	0	3 (18,75%)	ns	2 (13,3%)	2 (12,5%)	ns	0	26,7	ns	6 (54,5%)	5 (35,7%)	ns
Désorientation TS															
non	14 (87,5%)	16 (100%)	ns	11 (68,7%)	15 (93,8%)	ns	14 (93,3%)	16 (100%)	ns	11 (84,6%)	14 (93,3%)	ns	9 (75%)	13 (92,9%)	ns
oui	2 (12,5%)	0	ns	5 (31,3%)	1 (6,3%)	ns	1 (6,7%)	0	ns	2 (15,4%)	1 (6,7%)	ns	3 (25%)	1 (7,1%)	ns
Alopécie grade :															
0	16 (100%)	15 (93,8%)		13 (81,3%)	12 (75%)		10 (66,7%)	11 (68,8%)		8 (61,5%)	11 (73,3%)		58,3	78,6	
1	0	1 (6,3)	ns	3 (18,8%)	4 (25%)	ns	4 (26,7%)	5 (31,3%)	ns	5 (38,5%)	4 (26,7)	ns	41,7	21,4	ns
2	0	0		0	0		1 (6,7%)	0		0	0		0	0	
Anémie grade :															
0	14 (100%)	14 (93,3%)		13 (92,9%)	14 (93,3%)		12 (85,7%)	14 (93,3%)		10 (90,9%)	13 (100%)		9 (100%)	12 (100%)	
1	0	1 (6,7%)	ns	1 (7,1%)	1 (6,7%)	ns	2 (14,3%)	1 (6,7%)	ns	1 (9,1%)	0	ns	0	0	ns
2	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
3	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
Neutropénie grade :															
0	14 (100%)	15 (100%)		14 (100%)	15 (100%)		14 (100%)	15 (100%)		10 (90,9%)	12 (92,3%)		9 (100%)	11 (91,7%)	
1	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	0	ns	0	1 (8,3%)	ns
2	0	0		0	0		0	0		0	0		0	0	
3	0	0		0	0		0	0		1 (9,1%)	1 (7,7%)		0	0	
Thrombopénie grade :															
0	14 (100%)	15 (100%)		14 (100%)	15 (100%)		13 (92,9%)	12 (80%)		11 (100%)	11 (84,6%)		9 (100%)	8 (66,6%)	
1	0	0	ns	0	0	ns	0	2 (13,3%)	ns	0	1 (7,7%)	ns	0	0	ns
2	0	0		0	0		0	0		0	0		0	2 (16,7%)	
3	0	0		0	0		1 (7,1%)	1 (6,7%)		0	1 (7,7%)		0	2 (16,7%)	

Tableau 4 : Comparaison des résultats moyens pour les toxicités aiguës, RC-3D versus VMAT: A S1, S3 et S6 de la radiothérapie et à S6 et S12 post-radiothérapie. Les données à « 0 » représentent l'absence d'évènement décrit à la consultation pour tous les patients



VII. Dose de corticoïdes

Les doses de corticoïdes données aux patients étaient significativement plus importantes en début de traitement par RC-3D comparativement au VMAT : 48,8 mg±39,3 vs 16,9 mg±19,9 ($p=0,01$) ainsi que pendant le traitement par radiothérapie : 58,8 mg±38,3 vs 23,1 mg±23 ($p=0,005$) et à la fin de la radiothérapie : 62,7 mg±36,9 vs 27,5 mg±30,2 ($p=0,01$) (Tableau 5).

En revanche, il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les doses de corticoïdes à 6 et 12 semaines post-radiothérapie.

	RC-3D	VMAT	<i>p</i>
S1 Radiothérapie	48,8± 39,3	16,9± 19,9	0,01
S3 Radiothérapie	58,8± 38,3	23,1± 23	0,005
S6 radiothérapie	62,7± 36,9	27,5± 30,2	0,01
S6 post-radiothérapie	50± 28,9	37,3± 41,8	0,1
S12 post-radiothérapie	46,7± 32,3	38,6± 43,3	0,5

Tableau 5 : Comparaison des doses de corticoïdes (équivalent prednisolone) entre les patients traités en RC-3D et VMAT à S1, S3 et S6 de la radiothérapie et à S6 et S12 post-radiochimiothérapie



VIII. Survie sans progression et survie globale

Il n'existait pas de différence significative en terme de survie sans progression selon le type de traitement. La médiane de survie sans progression était de 5,7 mois pour les patients traités en RC-3D versus 8,9 mois pour ceux traités en VMAT ($p=0,07$) (Figure 28).

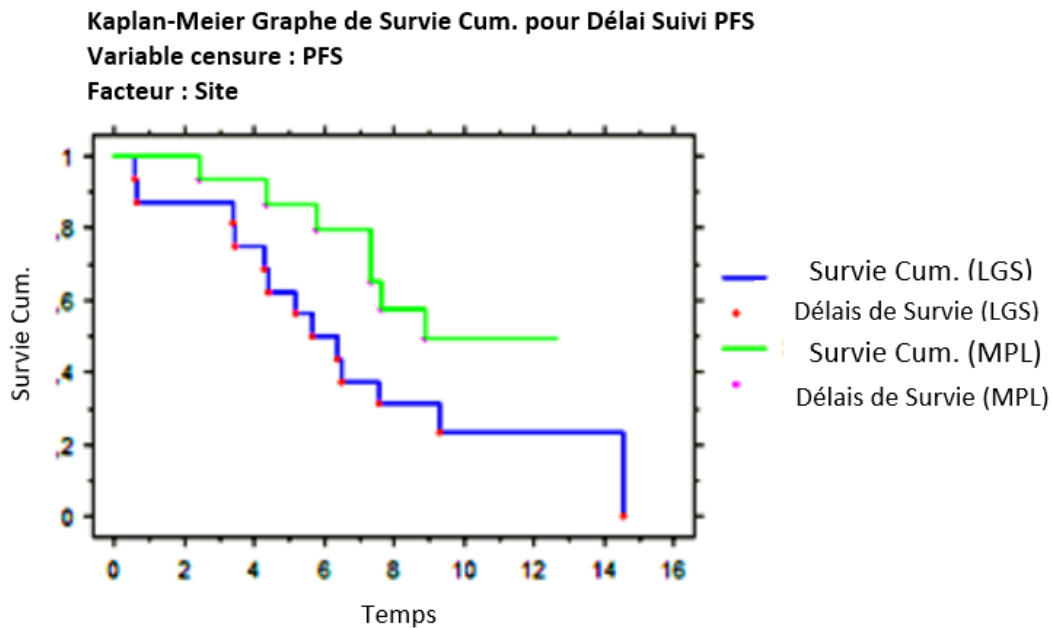


Figure 28 : Courbes de survie sans progression : patients traités en RC-3D comparativement aux patients traités en VMAT (Limoges vs Montpellier)

La médiane de survie globale n'étant pas atteinte en raison d'un faible nombre d'évènements, nous avons regardé le taux de survie au 75^{ème} percentile qui était à 6,3 mois pour les patients traités en RC-3D versus 9,2 mois pour les patients traités en VMAT ($p=0,27$). Il n'a pas été retrouvé de bénéfice significatif en terme de survie globale entre les 2 groupes (Figure 29).



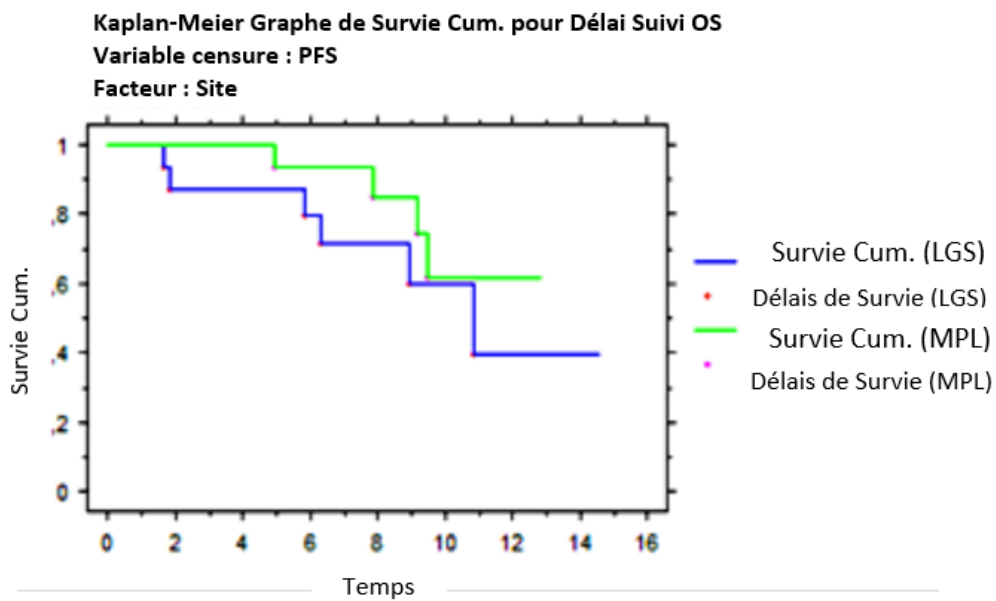


Figure 29 : Courbes de survie globale : patients traités en RC-3D comparativement aux patients traités en VMAT (Limoges vs Montpellier)



IX. Données dosimétriques

Les différences dosimétriques comparatives entre RC-3D et VMAT étaient en grande partie statistiquement significatives en faveur du VMAT en terme de protection des organes à risques et de couverture du PTV. Elles sont résumées dans le tableau 6.

En moyenne, une dosimétrie en RC-3D nécessitait l'utilisation de 4,15 faisceaux et en VMAT de 1,88 arcs.

IX.1. Dose aux organes à risque

Notre étude retrouvait des résultats significatifs en faveur d'une meilleure épargne des organes à risques par dosimétrie VMAT versus RC-3D (Tableau 6) pour la dose reçue en Gray :

Encéphale (Encéphale-PTV) avec Dmax $53,35 \pm 6$ vs $59,04 \pm 8,82$ ($p=0,005$), Dmoy $13,32 \pm 3,98$ vs $23,49 \pm 5,55$ ($p<0,0001$), V5Gy $68,12 \pm 15,92$ vs $83,51 \pm 12,56$ ($p=0,005$), V10Gy $51,70 \pm 14,72$ vs $74,15 \pm 15,94$ ($p=0,0008$), V30Gy $11,06 \pm 6,85$ vs $35,02 \pm 14,09$ ($p<0,0001$) et V50Gy $0,50 \pm 0,71$ vs $8,62 \pm 8,13$ ($p=0,002$) ;

Hippocampes avec Dmax $38,15 \pm 19,05$ vs $55,92 \pm 8,60$ ($p=0,001$), Dmoy $16,63 \pm 10,71$ vs $32,06 \pm 6,67$ ($p=0,0001$) et D1% $35,83 \pm 18,70$ vs $50,90 \pm 15,38$ ($p=0,004$) ;

Chiasma, dose max à $22,9 \pm 17,17$ vs $36,56 \pm 12,79$ ($p=0,02$), D1% $21,39 \pm 16,35$ vs $34,54 \pm 12,08$ ($p=0,02$) ;

Lobe temporal homolatéral avec Dmax $51,55 \pm 14,15$ vs $59,65 \pm 9,20$ ($p=0,002$), Dmoy $26,24 \pm 14,91$ vs $47,15 \pm 11,18$ ($p=0,0007$) et D1% $48,85 \pm 15,41$ vs $58,74 \pm 8,87$ ($p=0,0014$) ;

Lobe temporal controlatéral avec Dmax $19,32 \pm 6,15$ vs $35,6 \pm 14,25$ ($p=0,0009$), Dmoy $8,21 \pm 4,25$ vs $18,62 \pm 6,58$ ($p<0,0001$) et D1% $16,31 \pm 5,84$ vs $31,75 \pm 12,69$ ($p=0,003$) ;

Hypophyse avec Dmax $17,54 \pm 15,11$ vs $29,93 \pm 15,35$ ($p=0,023$), Dmoy $14,76 \pm 12,65$ vs $25,61 \pm 13,76$ ($p=0,02$) et D1% $17,15 \pm 14,79$ vs $31,56 \pm 16,76$ ($p=0,02$) ;

Oreille interne homolatérale avec Dmax $12,95 \pm 16,08$ vs $42,19 \pm 23,94$ ($p=0,0008$), Dmoy $10,34 \pm 13,02$ vs $33,4 \pm 21,82$ ($p=0,001$) et D1% $12,59 \pm 15,75$ vs $41,35 \pm 23,70$ ($p=0,0008$) ;

Oreille interne controlatérale avec Dmax $6,66 \pm 9,36$ vs $15,63 \pm 11,02$ ($p=0,01$), Dmoy $5,23 \pm 6,93$ vs $12,56 \pm 9,73$ ($p=0,01$) et D1% $4,61 \pm 3,97$ vs $15,22 \pm 10,81$ ($0,004$).



Cependant, pour le cristallin controlatéral à la tumeur, la dosimétrie RC-3D permettait une meilleure épargne comparativement au VMAT avec une Dmax $2,5\pm 2,70$ vs $4,37\pm 2,43$ ($p=0,004$), Dmoy $2,01\pm 2,05$ vs $3,45\pm 2,14$ ($p=0,009$) et D1% $2,41\pm 2,57$ vs $4,22\pm 2,34$ ($p=0,003$), tout en respectant les contraintes autorisées.

Les résultats concernant la dose reçue au tronc cérébral, aux globes oculaires, aux nerfs optiques et au cristallin homolatéral ne retrouvaient pas de différence significative entre les deux groupes (Tableau 6).

IX.2. Dose aux volumes cibles

IX.2.1. Couverture du PTV, indice d'homogénéité et de conformation

La couverture du PTV par la D95% ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre RC-3D et VMAT : $86,84\pm 11,46$ vs $95,91\pm 3,20$ ($p=0,06$). Le volume moyen des PTV était plus grand pour les patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT, 336 ± 96 versus 176 ± 98 ($p=0,0003$), pour les patients ayant bénéficié d'une biopsie également, 396 ± 90 versus 246 ± 88 respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre les volumes moyens des PTV pour les patients ayant bénéficié d'une exérèse sub-totale et complète.

On observait cependant un meilleur indice conformationnel en VMAT vs RC-3D de $0,96\pm 0,06$ vs $0,89\pm 0,12$ ($p=0,01$) ainsi qu'un meilleur indice d'homogénéité à $0,08\pm 0,05$ vs $0,24\pm 0,13$ ($p=0,0005$) (Tableau 6).

IX.2.2. Les zones sub-ventriculaires

On observait une couverture plus importante des zones sub-ventriculaires en dosimétrie RC-3D vs VMAT avec pour la SVZ homolatérale à la tumeur, une D95% à $63,06\pm 37,28$ vs $33,54\pm 22,68$ ($p=0,02$) et un V40Gy à $71,55\pm 34,13$ vs $42,4\pm 33,37$ ($p=0,02$) avec un volume recevant 59,4 Gy plus important estimé à $31,94\%\pm 29,97$ vs $15,41\%\pm 22,26$ (*ns*).

Pour la SVZ controlatérale, on retrouvait également une meilleure couverture dosimétrique avec une D95% en RC-3D à $32,55\pm 33,54$ vs $24,91\pm 12,90$ en VMAT (*ns*) et un V40Gy à $35,09\%\pm 30,29$ vs $11,19\%\pm 21,02$ ($p=0,0006$) respectivement.



Pour les 2 zones sub-ventriculaires, le V20 Gy était plus important en RC-3D vs VMAT à $80,08\% \pm 27,65$ vs $55,69\% \pm 32,04$ ($p=0,02$) (Tableau 6).



	RC-3D	VMAT	p
Volume PTV tumoral (cm3), médiane (min-max)			
Total	336± 96 (169-495)	176± 98 (58-480)	0,0003
Biopsies	396± 90 (169-495)	246± 88 (106-305)	0,016
Exérèse subtotale	332	129± 42 (58-134)	0,18
Exérèse complète	296± 59 (209-340)	180± 105 (139-480)	0,06
Tronc cérébral			
Dmax	39,55± 9,42	33,17± 17,08	0,47
D1%	37,20± 11,09	27,54± 15,14	0,052
Globe oculaire homolatéral			
Dmax	21,56± 17,78	14,95± 9,63	0,52
Dmoy	10,17± 10,56	6,71± 4,71	0,21
D1%	19,57± 16,45	13,25± 8,60	0,52
Globe oculaire controlatéral			
Dmax	8,64± 9,80	9,16± 6,20	0,26
Dmoy	3,37± 3,88	4,64± 3,18	0,05
D1%	7,69± 8,85	8,27± 5,52	0,2
Chiasma			
Dmax	36,56± 12,79	22,90± 17,17	0,02
D1%	34,54± 12,08	21,39± 16,35	0,02
Nerf optique homolatéral			
Dmax	27,95± 19,40	18,25± 17,09	0,07
Dmoy	19,70± 17,12	13,44± 14,21	0,17
D1%	26,48± 19,42	17,42± 16,51	0,08
Nerf optique controlatéral			
Dmax	16,99± 14,02	13,38± 10,53	0,7
Dmoy	8,67± 9,01	8,42± 6,69	0,73
D1%	15,87± 13,17	12,50± 9,88	0,7
Cristallin homolatéral			
Dmax	8,09± 10,30	4,83± 2,93	0,25
Dmoy	7,33± 10,20	3,69± 2,23	0,21
D1%	7,93± 10,27	4,61± 2,78	0,25
Cristallin controlatéral			
Dmax	2,50± 2,70	4,37± 2,43	0,004
Dmoy	2,01± 2,05	3,45± 2,14	0,009
D1%	2,41± 2,57	4,22± 2,34	0,003
Lobe temporal homolatéral			
Dmax	59,65± 9,20	51,55± 14,15	0,002
Dmoy	47,15± 11,18	26,24± 14,91	0,0007
D1%	58,74± 8,87	48,85± 15,41	0,0014
Lobe temporal controlatéral			
Dmax	35,60± 14,25	19,32± 6,15	0,0009
Dmoy	18,62± 6,58	8,21± 4,25	<0,0001
D1%	31,75± 12,69	16,31± 5,84	0,003
Hypophyse			
Dmax	29,93± 15,35	17,54± 15,11	0,0237
Dmoy	25,61± 13,76	14,76± 12,65	0,02
D1%	31,56± 16,76	17,15± 14,79	0,02
Oreille interne homolatérale			
Dmax	42,19± 23,94	12,95± 16,08	0,0008
Dmoy	33,40± 21,82	10,34± 13,02	0,001
D1%	41,35± 23,70	12,59± 15,75	0,0008
Oreille interne controlatérale			
Dmax	15,63± 11,02	6,66± 9,36	0,01
Dmoy	12,56± 9,73	5,23± 6,93	0,01
D1%	15,22± 10,81	4,61± 3,97	0,004
Hippocampes			
Dmax	55,92± 8,60	38,15± 19,05	0,001
Dmoy	32,06± 6,67	16,63± 10,71	0,0001
D1%	50,90± 15,38	35,83± 18,70	0,004
Encéphale-PTV			
V5	83,51± 12,56	68,12± 15,92	0,005
V10	74,15± 15,94	51,70± 14,72	0,0008
V30	35,02± 14,09	11,06± 6,85	<0,0001
V50	8,62± 8,13	0,50± 0,71	0,002
Dmax	59,04± 8,82	53,35± 6	0,005
Dmoy	23,49± 5,55	13,32± 3,98	<0,0001
PTV			
D95%	86,84± 11,46	95,91± 3,20	0,06
Indice conformationnel	0,89± 0,12	0,96± 0,06	0,01
Indice d'homogénéité	0,24± 0,13	0,08± 0,05	0,0005
Zone subventriculaire homolatérale			
D95%	63,06± 37,28	33,54± 22,68	0,02
V40	71,55± 34,13	42,40± 33,37	0,02
V59,4	31,94± 29,97	15,41± 22,26	0,06
Zone subventriculaire controlatérale			
D95%	32,55± 33,54	24,91± 12,90	0,76
V40	35,09± 30,29	11,19± 21,02	0,006
Zones subventriculaires			
V20	80,08± 27,65	55,69± 32,04	0,02

X. Recherche de facteurs pronostiques en analyse univariée

En analyse univariée, l'âge, le statut de méthylation du promoteur de la MGMT, le grade OMS initial et la localisation tumorale étaient les variables cliniques pour lesquelles nous avons recherché une influence sur les résultats du test MoCA, des auto-questionnaires MFI-20, QLQ-C30 et QLQ-BN20 et des toxicités aiguës sur l'ensemble des patients inclus.

Les patients non méthylés avaient une dose de prednisolone supérieure aux méthylés pour le promoteur de la MGMT à S3 : $46,6 \text{ mg} \pm 11$ vs $11,8 \text{ mg} \pm 17$ ($p=0,02$) et à S6 de la RTCT : $73,3 \text{ mg} \pm 11$ vs $13,6 \text{ mg} \pm 19$ ($p=0,01$).

Les patients avec un grade OMS ≥ 2 présentaient une fatigue plus importante que ceux avec un OMS < 2 à l'initiation de la RTCT : $85\% \pm 3,6$ vs $52,6\% \pm 4,7$ ($p=0,035$).

Les patients avec un grade OMS ≥ 2 présentaient une faiblesse des jambes plus importante que ceux avec un OMS < 2 à l'initiation de la RTCT : $88,8 \pm 19$ vs $19,6 \pm 22$ ($p=0,025$) et à 6 semaines après la fin de la RTCT : 100 ± 0 vs $26,1 \pm 26$ ($p=0,05$).

Les patients avec un grade OMS ≥ 2 consommaient plus de prednisolone que ceux avec un OMS < 2 à l'initiation de la RTCT : $75 \text{ mg} \pm 31$ vs $18,7 \text{ mg} \pm 22$ ($p=0,002$) et à S3 : $82,5 \text{ mg} \pm 29$ vs $27 \text{ mg} \pm 26$ ($p=0,002$) et S6 de la RTCT : $82,8 \text{ mg} \pm 31$ vs $33,3 \text{ mg} \pm 31$ ($p=0,014$).

Les patients avec une tumeur frontale présentaient plus de prurit que ceux avec une tumeur temporale ou une autre localisation à 12 semaines après la fin de la RTCT : $83,3\% \pm 33$ pour les tumeurs frontales vs $11,1\% \pm 16$ pour les autres localisations ($p=0,011$) et $83,3\% \pm 33$ pour les tumeurs frontales vs $8,3\% \pm 16$ temporales vs $13,3 \pm 18$ les autres localisations ($p=0,03$).

Aucun lien n'a été retrouvé entre les différentes variables et les résultats du test MoCA et les toxicités aiguës. Nous n'avons ainsi pas observé de corrélation entre la dose reçue aux hippocampes, à l'encéphale sain ou le taux de progression tumorale à 12 semaines après la fin de la radiothérapie et le déclin des capacités neurocognitives au test MoCA.

L'âge ne semblait pas avoir d'impact sur les résultats obtenus aux tests et auto-questionnaires.



Discussion

L'évaluation des toxicités liées aux traitements, des capacités neurocognitives des patients et de leur qualité de vie, est essentielle dans la prise en charge des tumeurs cérébrales et en particulier les gliomes de haut grade (GHG) en raison d'une survie globale courte.

L'évolution des GHG étant rapidement défavorable, peu d'études traitent de la qualité de vie des patients atteints de ce type de tumeur.

A notre connaissance, il s'agit de la seule étude comparative de deux techniques de radiothérapie sur la toxicité aiguë, les capacités neurocognitives, la fatigue et la qualité de vie de patients traités pour un GHG.

Notre population était globalement homogène en terme d'âge, de sex-ratio, d'histologie et de marqueurs anatomopathologiques et biomoléculaires, de doses de radiothérapie et du taux de chimiothérapie concomitante avec toutefois plus de biopsies que de chirurgie pour les patients traités en RC-3D avec des patients qui présentaient en moyenne plus de tumeurs inopérables. Les données sont en accord avec celles retrouvées dans la littérature avec cependant plus de patients OMS 2 et 3 dans notre étude car ces patients sont généralement exclus des études randomisées.

Le test neurocognitif MoCA, validé dans le cadre des tumeurs cérébrales [97] [117], a permis d'évaluer l'efficacité cognitive globale des patients. Les scores étaient inférieurs à la population générale (score < 26) avant traitement par radiothérapie pour la majorité des patients avec une aggravation après le traitement, liés aux traitements et à la tumeur, en technique RC-3D et VMAT. Le traitement par technique RC-3D semblait être à l'origine d'une majoration des troubles neurocognitifs supérieure au traitement en VMAT, pouvant être relié à une moins bonne préservation du parenchyme cérébral sain et des hippocampes. Cependant, aucun lien n'a été mis en évidence entre la localisation tumorale et les déficits neurocognitifs présentés par les patients. Il n'y avait pas non plus de corrélation faite entre la dose reçue aux hippocampes et à l'encéphale sain et le déclin neurocognitif, probablement du fait du faible nombre de patients. Les fonctions visuospatiales semblent plus altérées avant même la RTCT pour les patients traités en RC-3D dont le taux de tumeurs de localisation pariétale est supérieur que pour ceux traités en VMAT, pouvant ainsi expliquer cette différence. En fonction de la localisation tumorale, il a été noté que 75% de patients présentant une tumeur frontale avaient un score altéré, 100% avec une tumeur occipitale, 75% avec une tumeur temporale et 66,7% avec une tumeur pariétale.



Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature dans le cadre de gliomes de bas grade [128] mais également pour les métastases cérébrales [129]. Cependant, le déclin des fonctions neurocognitives semble plus profond chez les patients traités pour un gliome de haut grade quelque soit la technique de radiothérapie. Dans l'étude de Reijnneveld portant sur les gliomes de bas grade, 14% des patients présentaient des troubles neurocognitifs avant l'initiation du traitement par radiothérapie ou Témzolomide pour environ 60% des patients inclus dans notre étude [130].

De manière comparable à l'étude de Froklage en 2014, une partie des patients présentant un déclin des fonctions neurocognitives après la fin de la radiochimiothérapie présentaient une progression tumorale [131].

Le questionnaire de fatigue MFI-20 ne retrouvait pas de différence de fatigue à l'initiation du traitement entre les patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT mais la fatigue était déjà marquée dans les deux groupes, correspondant à des patients présentant un score OMS à 2 ou plus. Néanmoins, nous avons observé une augmentation qualitative de la fatigue dans les deux groupes pour le score général ainsi que les sous-échelles à 6 semaines et une amélioration à 12 semaines après la fin de la radiothérapie. Le traitement par RTCT semblait majorer la fatigue des patients, probablement du fait des toxicités aiguës, la fatigue semblant s'améliorer à distance de la RTCT lorsque les patients ne recevaient plus que du Témzolomide seul.

Les deux groupes présentaient le même score altéré de qualité de vie au QLQ-C30 montrant que l'altération de la qualité de vie était présente avant le traitement du fait des changements neurocognitifs et du retentissement psychologique engendré par cette pathologie. Une majoration de ce score était observée à 12 semaines après la fin de la radiothérapie, incriminant ainsi l'impact de la RTCT.

Cependant, à distance de la radiothérapie, les patients présentaient, dans les deux groupes, une altération des activités de loisir et des interactions sociales pouvant être rattachées à la diminution des capacités physiques et émotionnelles.

Dans les deux centres, les symptômes prédominants étaient la fatigue, qui se majorait après la RTCT et la constipation, déjà présente à l'initiation. La constipation ne semblait pas s'aggraver après la fin de la RTCT malgré le traitement par sétron (antiémétique) associé au Témzolomide. Cette tendance n'était pas retrouvée dans les autres études [132] [130]. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'avant la RTCT, les patients ont eu une chirurgie sous anesthésie générale associée à un alitement, causes de constipation, qui disparaissent



à distance et que pendant la RTCT, un traitement laxatif est souvent prescrit en association avec les sétrons.

Au QLQ-BN20, à 6 semaines après la fin de la RTCT, on observait une différence au seuil de la significativité pour le score du prurit avec une majoration pour les patients traités en RC-3D comparativement à ceux traités en VMAT qui présentaient une amélioration de ce symptôme. Cependant, il s'agit de l'item « avez-vous été gêné(e) pour des démangeaisons de la peau ? » ce qui ne nous oriente pas sur la localisation du prurit. Nous ne pouvions pas savoir si le prurit était situé au niveau du cuir chevelu en zone de traitement par radiothérapie ou diffus. Les patients présentant une tumeur frontale se plaignaient plus de démangeaisons à distance du traitement sans raison évidente.

A 12 semaines après la fin de la radiothérapie, on constatait une majoration de la faiblesse des jambes pour les patients traités en VMAT et une amélioration en RC-3D sans raison logique.

De plus, une majoration importante de l'alopecie et des céphalées était retrouvée à 6 semaines de la RTCT pour les patients traités en RC-3D et VMAT. Ces toxicités sont fréquentes en cours de radiothérapie cérébrale et en post-thérapeutique. La gêne décrite face à l'alopecie par certains patients avant même de débiter le traitement par radiothérapie 3D peut être liée au rasage réalisé au moment de la chirurgie.

En accord avec les données de la littérature, les résultats observés montrent une altération des capacités neurocognitives et de qualité de vie secondaires à la tumeur elle-même, à la chirurgie et aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie [103] [128] [133] [134] [135]. L'étude de Taphoorn et Stupp en 2005 retrouvait un score global de qualité de vie (QLQ-C30) comparable à celui de notre étude, d'environ 62% avant traitement sans différence significative entre le groupe RT exclusive et RTCT en terme d'aggravation de la qualité de vie en post-thérapeutique [132]. La technique de radiothérapie bi- ou tri-dimensionnelle était utilisée dans cette étude, le VMAT n'existant pas à cette époque. L'étude de Minniti en 2013 étudiant la QdV des personnes âgées traitées par RT hypofractionnée a également mis en évidence un score similaire de QdV avant traitement. Un lien était retrouvé entre les patients présentant une progression tumorale et l'altération des résultats au MMSE.

Concernant les toxicités aiguës, on notait un grade OMS supérieur ou égal à 2 pour de plus nombreux patients traités en RC-3D par rapport à ceux traités en VMAT à la fin de la RTCT ainsi qu'à 12 semaines après la fin du traitement. Cela peut être dû au fait que le grade OMS initial semblait en moyenne plus élevé pour les patients traités en RC-3D avec des



patients OMS 3 comparativement à ceux traités en VMAT pour lesquels aucun patient n'avait un grade OMS supérieur à 2.

Un taux de céphalées plus important a été décrit en cours de traitement par radiothérapie VMAT comparativement à ceux traités en technique RC-3D. Cependant, les patients traités en RC-3D avaient une dose moyenne de corticoïdes plus importante dès le début de la RTCT et pendant le traitement, ce qui a pu permettre de prévenir plus précocement la survenue de signes d'HTIC tels que les céphalées. Les patients en moins bon état général (OMS \geq 2) consommaient plus de corticoïdes et étaient plus nombreux dans le groupe de patients ayant reçu une radiothérapie en technique RC-3D. Cependant, ces mêmes patients avaient plus de tumeurs en place lors de la RTCT par rapport à ceux traités en VMAT.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant les nausées et vomissements, le nombre de crises comitiales, la majoration des troubles initiaux, la désorientation temporo-spatiale et l'alopécie ainsi que les résultats de la numération formule sanguine chez les patients ayant reçu du Témazolomide. Ces résultats semblent inhérents au faible effectif de patients car une étude récente, rétrospective, incluant un nombre plus élevé de patients, a démontré un taux de neurotoxicités aiguës plus importantes chez les patients traités en RC-3D comparativement à l'IMRT [116] mais n'utilisaient pas de tests neurocognitifs ou de QdV dans leurs évaluations. Les résultats concernant les toxicités étaient collectés a posteriori par le recueil des données de suivi des patients.

L'utilisation de données recueillies en prospectif permet une estimation plus objective que les données rétrospectives souvent incomplètes.

La réalisation d'autoquestionnaires permet aux patients d'exprimer des troubles qui n'auraient pas été abordés au cours de consultations de suivi et apporte ainsi une source d'informations indispensable à l'amélioration de leur qualité de vie.

Le manque de différences statistiquement significatives retrouvées entre les deux groupes pour les toxicités aiguës peut être secondaire au petit effectif de patients inclus dans notre étude.

On observe une divergence de résultats entre les moyennes de résultats à chaque temps, initial, à 6 semaines et 12 semaines post-radiothérapie et la moyenne des Delta (T0-T1 et T0-T2). Dans les moyennes réalisées à 6 et 12 semaines après radiothérapie, certains patients ont arrêté la réalisation des tests et questionnaires et les résultats sont alors calculés sur un



effectif plus réduit que les moyennes initiales. Les patients ayant arrêté le suivi sont majoritairement des patients en progression dont l'état général ne permet plus la réalisation des tests et questionnaires ou des patients décédés. Sont ainsi exclus les patients en plus mauvais état général entraînant un biais avec une fausse impression d'amélioration des résultats au cours du temps. L'analyse des Delta semble le plus pertinent dans ce type d'étude mais on se heurte au problème des faibles effectifs de patients.

Nous avons constaté que les écarts-types étaient pour une majorité des résultats élevés. Cela est lié à la grande dispersion des résultats et le faible nombre de participants avec des écarts-types pouvant varier de 0 à 50. Pour le test MoCa, les écarts-types étaient plus grands pour les patients traités en technique RC-3D car des scores très bas (inférieurs à 10) étaient relevés par rapport au VMAT où aucun patient n'a présenté de score inférieur à 10.

Afin de conserver la validité des tests, nous avons relevé que les patients ayant un score inférieur à 20 avaient été exclus pour la réalisation du test à la consultation suivante sauf pour un seul patient, traité en RC-3D qui avait un score inférieur à 20 à 6 semaines de la fin de la RTCT et a réalisé le test à 12 semaines après la RTCT.

Les auto-questionnaires ont été complétés au domicile, ce qui est critiquable. A l'inclusion des premiers patients, aucun n'a accepté de remplir les auto-questionnaires dans le service du fait de leur longueur et du temps nécessaire à leur dédier. Nous avons ainsi poursuivi la réalisation des auto-questionnaires dans les mêmes conditions, soit au domicile du patient. A 6 et 12 semaines après la fin de la RTCT, ils étaient envoyés par lettre 7 jours avant la consultation où ils nous étaient remis. Toutefois, cette pratique est courante même pour les autres pathologies cancéreuses.

Le choix des questionnaires d'évaluation de la qualité de vie est large, pour être validés, ces questionnaires doivent avoir des propriétés psychométriques établies, être fiables, sensibles et spécifiques. Cependant, l'existence d'une détresse psychologique importante chez les patients atteints de tumeurs cérébrales aurait également un lien avec la qualité de vie [136]. Les sentiments d'épuisement, d'anxiété, de tristesse et de détresse sont fréquents face à un pronostic sombre [137]. Une évaluation du bien-être et des besoins des patients aurait un impact positif sur leur détresse psychologique évaluée au moyen de tests dans le cadre de tumeurs cérébrales [87] [88]. Ce type d'évaluation adaptée aux patients présentant des troubles neurocognitifs et de l'adaptation serait intéressante à associer aux auto-questionnaires connus et utilisés largement dans le cadre de pathologies de meilleur pronostic, extra-cérébrales tels que le cancer prostatique et mammaire par exemple et intra-cérébrales tels que les gliomes de bas grade.



Les tests évaluant les capacités neurocognitives peuvent s'avérer difficiles pour les patients atteints de ce type de tumeur pour qui le déclin des fonctions neurologiques est brutal, cela peut alors les mettre en échec, amplifiant ainsi leur détresse psychologique. La réalisation des auto-questionnaires peut également être biaisée du fait de l'altération des capacités de réponse.

Une prise en charge systématique par une équipe de soins palliatifs serait à envisager afin de détecter précocement ces troubles et d'assurer un accompagnement spécialisé pour le patient et son entourage et selon chaque patient, éviter une prise en charge maximaliste telle que la poursuite d'une chimiothérapie, source de toxicités, chez un patient dont l'état général se dégrade [138] [139] [140]. Des projets concernant la prise en charge précoce palliative en soins de support sont en cours à l'Institut régional du Cancer de Montpellier.

La réalisation de projets avec suivi dans le temps s'avère laborieuse pour ce type de tumeur d'évolution rapide ou de nombreux patients sortent d'étude précocement du fait d'une aggravation des symptômes physiques et neurocognitifs et du taux de décès. Soixante-cinq% des patients ont répondu aux tests et questionnaires initialement, puis 47% à 6 semaines et 38% à 12 semaines après la fin de la RTCT. Dans les études randomisées de grande ampleur, on retrouve un taux de réponse proche de 80% qui diminue au cours du suivi d'environ 10% [132] [130].

Concernant les données dosimétriques, la technique classiquement utilisée dans le traitement des gliomes de haut grade est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. Cependant, les techniques de traitement par modulation d'intensité (IMRT et VMAT) sont validées pour d'autres localisations tumorales telles que le cancer de la prostate, de la sphère ORL et le carcinome du canal anal selon le rapport de l'HAS de 2006 et les cancers gynécologiques et de la base du crâne depuis janvier 2015 [73] avec une meilleure couverture du PTV, une meilleure homogénéité et une meilleure protection des organes à risque, associé à l'amélioration de la qualité de vie des patients [74] [75] [76] [77] [78].

Dans notre étude, nous observons, en accord avec des données retrouvées dans la littérature [83] [141], une meilleure épargne des organes à risques en VMAT comparativement à la RC-3D et même à l'IMRT [84] [142] dans les gliomes de haut grade avec des différences significatives hormis pour le cristallin controlatéral à la tumeur où l'épargne est meilleure en RC-3D. Cela s'explique par le fait que le VMAT utilise des arcs qui diffusent de la dose à distance de la lésion tumorale même si celle-ci est minime.



Notamment, nous obtenons une meilleure épargne de l'encéphale sain et des hippocampes en VMAT par rapport à la RC-3D. Dans le cadre des métastases cérébrales, l'épargne hippocampique lors de traitements pan-encéphaliques à dose de 30 Gy en 10 fractions permet une meilleure conservation des fonctions neurocognitives. Il est admis que chez les patients avec plus de 6 mois d'espérance de vie et un index de Karnosky supérieur à 70, une épargne hippocampique était bénéfique. Il a été retenu qu'une dose reçue par 40% du volume hippocampique total ne doit pas dépasser 7,3 Gy [67], ainsi qu'une dose de 9 Gy sur la totalité du volume et une dose maximale de 16 Gy [68]. Des tests neurocognitifs autres que le MoCA ont été utilisés. Dans le cadre des gliomes, où l'épargne hippocampique n'est pas validée, les doses reçues aux hippocampes étaient supérieures à celles retrouvées dans la littérature.

Pour l'encéphale sain, les doses maximales sont de 60 Gy pour 1/3 du cerveau, de 50 Gy pour les 2/3 et 45 Gy pour l'ensemble du cerveau [1]. Les doses reçues à l'encéphale sain respectent ces contraintes quelque soit la technique utilisée.

Ces données seraient en accord avec une baisse des toxicités neurocognitives et en conséquence une meilleure qualité de vie pour les patients traités en VMAT cependant cette corrélation n'est pas clairement identifiée dans notre étude. Aucun lien n'a été mis en évidence entre la dose reçue à l'encéphale sain et aux hippocampes et la baisse des fonctions neurocognitives au test MoCA à 12 semaines après la fin de la radiochimiothérapie.

Malgré un meilleur indice conformationnel en VMAT vs RC-3D ainsi qu'un meilleur indice d'homogénéité pouvant laisser supposer une meilleure réponse thérapeutique, nous n'observons pas de différence en terme de survie globale et de survie sans progression entre les deux groupes avec un suivi médian de 8,4 mois. La médiane de survie sans progression était de 5,7 mois et 8,9 mois et le taux de survie globale au 75^{ème} percentile était à 6,3 mois et 9,2 mois pour les patients traités en RC-3D et VMAT respectivement sans différence statistiquement significative. Le temps de suivi étant court, peu d'évènements se sont produits rendant la comparaison avec d'autres études difficile, mais cela n'était pas l'objectif de cette étude.

La corrélation entre la couverture tumorale et la survie semble toutefois hypothétique du fait de la faible différence de dose reçue par la tumeur quelque soit la technique utilisée. La dose de corticoïdes administrée avant la RTCT est également plus élevée pour les patients traités en technique RC-3D comparativement au VMAT, pouvant être rapporté à des habitudes de service après chirurgie ou biopsie mais également au taux de patients conservant une tumeur en place plus important et un volume tumoral corrélé au volume moyen des PTV plus grand pour les patients traités en RC-3D que pour ceux traités en VMAT. Le nombre de patients



récusés pour une chirurgie pouvait s'expliquer par la prédominance de tumeurs multifocales, de taille supérieure à 7 cm et profondes non accessibles pour les patients traités en RC-3D.

Nous avons intégré à notre analyse, la dose reçue aux zones sub-ventriculaires, les données de la littérature tendant à constater qu'une bonne couverture dosimétrique de ces zones auraient un impact sur la survie globale et la récurrence à distance des patients atteints de gliomes de haut grade [59] [60] [61] [62].

Il a été admis qu'une dose de 20 Gy reçue sur les deux SVZ sur moins de 84% du volume serait corrélée à un mauvais pronostic [63] mais également qu'une dose de radiothérapie estimée à 59,4 Gy minimum délivrée dans la SVZ homolatérale à la tumeur permettrait un meilleur contrôle tumoral en détruisant les cellules souches cancéreuses [64] [65]. Dans notre étude, le volume recevant 20 Gray sur les deux zones sub-ventriculaires est significativement plus élevé en RC-3D comparativement au VMAT ainsi que pour le volume recevant 40 Gy sur la SVZ homolatérale et controlatérale. Même si la couverture des SVZ serait plus optimale dans les cas de la RC-3D, les doses moyennes décrites devant apporter un meilleur contrôle tumoral ne sont pas atteintes.

La dose reçue aux SVZ était relevée à posteriori, sans qu'elles soient prises en compte dans le plan de traitement initial. L'apport de la RC-3D en terme de couverture des SVZ tient à une précision dosimétrique de la couverture tumorale moindre avec des tumeurs à traiter de plus grand volume en comparaison à ceux traités en VMAT.

Il serait licite d'évaluer un traitement par radiothérapie en technique VMAT avec extension du volume cible aux zones sub-ventriculaires, du moins pour des tumeurs proches de celles-ci afin de ne pas majorer les toxicités.



Conclusion et perspectives

La prise en charge des patients présentant des gliomes de haut grade est complexe et spécifique, en raison des profonds changements du fonctionnement neurocognitif, avec une fatigue et des toxicités induites par les traitements. L'évolution de ces tumeurs étant rapidement défavorable, les troubles s'installent précocement avec un impact majeur sur la qualité de vie des patients et sur leur entourage.

A ce jour, notre étude suggère que l'utilisation d'une technique de radiothérapie en modulation d'intensité telle que le VMAT permet une meilleure couverture tumorale ainsi qu'une meilleure épargne des organes à risques et notamment de l'encéphale sain et des hippocampes.

Au contraire, elle ne montre pas de différences majeures en terme de qualité de vie, de toxicités aiguës et de fonctions neurocognitives entre les patients ayant reçu une radiothérapie en RC-3D et VMAT. Cependant, le manque d'effectif de patients, du fait de la dégradation fonctionnelle et du déclin des fonctions neurocognitive rapide après le diagnostic et du taux de décès précoces, ne permet pas de conclure à une absence réelle de différence.

Un suivi prolongé peut être envisagé afin de rechercher si une différence apparaît en terme de toxicités tardives de la radiochimiothérapie comme dans le cas des gliomes de bas grade mais serait limité par le nombre de décès. Une étude n'incluant que des patients de meilleur pronostic tels que des glioblastomes avec méthylation du promoteur de la MGMT ou des gliomes de grade II ou III permettrait de pallier à certaines contraintes tout en permettant une évaluation des toxicités neurocognitives aiguës et tardives de la radiothérapie. Cependant, une étude sur un plus grand effectif serait difficile à mettre en place. L'analyse des anomalies de la substance blanche détectées en IRM et leur corrélation aux données des histogrammes dose-volume sur le cerveau sain et aux toxicités aiguës et chroniques présentées par les patients pourrait apporter des arguments en faveur de l'épargne de l'encéphale sain.

Dans l'attente d'études complémentaires de plus grande ampleur, il paraît licite de continuer à proposer aux patients une radiothérapie en VMAT afin de préserver l'encéphale et permettre des ré-irradiations en cas de récurrence non opérable. En effet, les indications de ré-irradiations sont de plus en plus nombreuses et font l'objet d'essais cliniques, elles se font avec des techniques de précision tels que le VMAT.

L'utilisation du test MoCA et des auto-questionnaires d'évaluation de la fatigue (MFI-20) et de qualité de vie (QLQ-C30 et BN20) pourrait être généralisée afin de dépister des troubles neurocognitifs et l'altération de certaines fonctions précocement mais sont



contraignants et source de stress. Celle-ci pourrait être associée à une évaluation de la détresse psychologique du patient avec une prise en charge précoce et plus adaptée en terme de soins de support par une équipe de soins palliatifs et ainsi chercher à améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.



Annexes

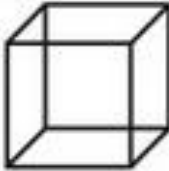
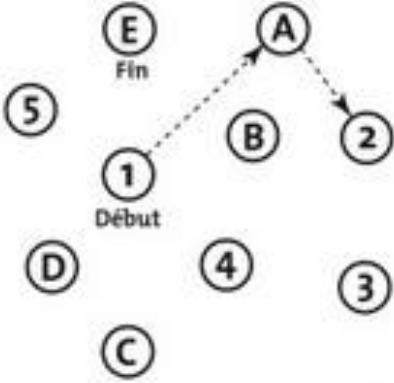
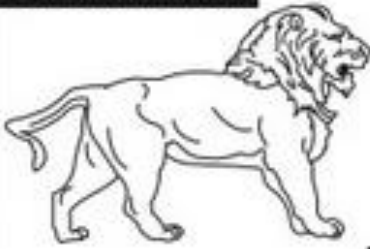
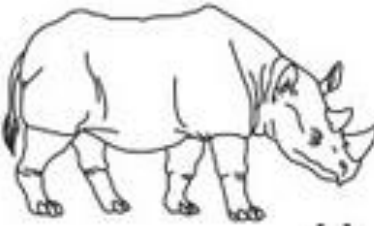
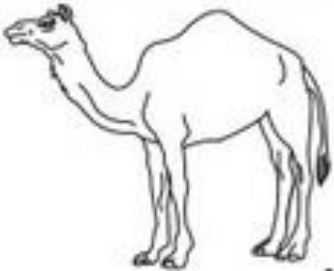
Annexe 1. Montreal Cognitive Assessment.....	120
Annexe 2. Multidimensional Fatigue Inventory	121
Annexe 3. QLQ-C30 et BN20.....	123
Annexe 4. Consentement	126
Annexe 5. CTCAE V4	127



Annexe 1. Montreal Cognitive Assessment

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM : _____
 Scolarité : _____ Date de naissance : _____
 Sexe : _____ DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF				Copier le cube	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)			POINTS	
		[]		[]		[]	[]	[]	___/5
DÉNOMINATION								[]	___/3
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 ^{er} essai	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
		2 ^{ème} essai	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2					___/2
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pos de point si 2 erreurs		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
		Soustraire série de 7 à partir de 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
				4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt					
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. []		L'argument de l'avocat les a convaincus. []					___/2
		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[] _____ (N ≥ 11 mots)					___/1
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit []		train - bicyclette []		montre - règle		___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	___/5
Optionnel		Indice de catégorie		Indice choix multiples					
ORIENTATION		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	___/6
		[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	
		© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 16 / 30		TOTAL ___/30	
		Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	



Annexe 2. Multidimensional Fatigue Inventory

MFI20 (page 1)

Au moyen des affirmations suivantes, nous aimerions savoir comment vous vous sentiez récemment.

Prenez par exemple l'affirmation : "Je me sens détendue"

Si vous pensez que vous étiez bien détendue ces derniers jours, que cela est tout à fait exact placez une croix (X) dans la case la plus à gauche.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

Plus vous êtes en désaccord avec cette affirmation, plus vous pourrez placer la croix (X) dans la direction de la phrase "Non, ce n'est pas exact".

Ne sautez, s'il vous plaît, aucune affirmation et placez une croix (X) après chacune d'elle.

1. Je me sens en forme

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

2. Physiquement je ne me sens capable que de faire peu de choses.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

3. Je me sens très active.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

4. J'ai envie de faire un tas de choses agréables.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

5. Je me sens fatiguée.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

6. Je pense que je fais beaucoup de choses dans une journée.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

7. Quand je fais quelque chose je peux me concentrer dessus.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

8. Physiquement je peux faire beaucoup de choses.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact



MFI20 (page 2)

9. Je redoute d'avoir des choses à faire.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

10. Je pense que je fais très peu de choses dans une journée.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

11. J'arrive bien à me concentrer.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

12. Je suis reposée.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

13. Me concentrer sur quelque chose me demande beaucoup d'efforts.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

14. Physiquement je me sens en mauvais état.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

15. J'ai un tas de projets.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

16. Je me fatigue facilement.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

17. Je ne mène pas grand chose à bien.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

18. Je n'ai rien envie de faire.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

19. Mes pensées s'égarer facilement.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

20. Physiquement je me sens en parfait état.

Oui, ceci est exact Non, ceci n'est pas exact

MFI-20

© Working Group on Medical Decision Making/Department of Clinical Oncology, University of Leiden, Leiden, The Netherlands, Tous droits réservés.



Annexe 3. QLQ-C30 et BN20



EORTC QLQ-C30 (version 3)

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Merci de préciser :

Vos initiales :

Date de naissance (jour/mois/année) :

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) :

31

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4

Passer à la page suivante S.V.P.



Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Étiez-vous fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma...) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvaise

Excellente





EORTC QLQ - BN20

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31. Avez-vous douté de l'avenir?	1	2	3	4
32. Avez-vous eu l'impression que votre état s'était dégradé?	1	2	3	4
33. Les perturbations intervenues ou pouvant intervenir dans votre vie de famille ont-elles été pour vous une source d'inquiétude?	1	2	3	4
34. Avez-vous eu mal à la tête?	1	2	3	4
35. L'avenir vous a-t-il paru plus sombre?	1	2	3	4
36. Vous est-il arrivé de voir les choses en double?	1	2	3	4
37. Votre vue est-elle devenue trouble?	1	2	3	4
38. Avez-vous eu des difficultés pour lire en raison de problèmes de vue?	1	2	3	4
39. Avez-vous eu des crises convulsives?	1	2	3	4
40. Avez-vous ressenti une faiblesse d'un côté du corps?	1	2	3	4
41. Avez-vous eu du mal à trouver les mots justes pour vous exprimer?	1	2	3	4
42. Avez-vous eu des difficultés pour parler?	1	2	3	4
43. Avez-vous eu du mal à communiquer vos pensées?	1	2	3	4
44. Vous êtes-vous senti(e) somnolent(e) pendant la journée ?	1	2	3	4
45. Avez-vous eu du mal à coordonner vos mouvements?	1	2	3	4
46. Avez-vous été gêné(e) par la perte de vos cheveux?	1	2	3	4
47. Avez-vous été gêné(e) par des démangeaisons de la peau?	1	2	3	4
48. Avez-vous ressenti une faiblesse au niveau des deux jambes?	1	2	3	4
49. Avez-vous eu l'impression de ne pas très bien tenir sur vos jambes?	1	2	3	4
50. Avez-vous eu du mal à retenir votre besoin d'uriner?	1	2	3	4



Annexe 4. Consentement

**THESE DE MEDECINE HELENE ORLIAC INTITULEE :
EVALUATION DES EFFETS INDESIRABLES AIGUS DE LA RADIOTHERAPIE DES TUMEURS
CEREBRALES REALISEE A L'INSTITUT DU CANCER DE MONTPELLIER ET AU CHU DE
LIMOGES**

Nom

Prénom

N° Participant :

Date de naissance :

CONSENTEMENT DU PATIENT

Je, soussigné _____, accepte de participer au travail de thèse de médecine de Mme Hélène ORLIAC, étudiante à l'Université de Limoges, portant sur la tolérance de la radiothérapie cérébrale, sous la direction du Dr Marie CHARISSOUX, radiothérapeute à l'Institut du Cancer de Montpellier (04.67.61.37.16) J'accepte que les éléments recueillis soient utilisés de façon **informatique, anonyme et confidentielle**, et ce à des fins de recherche clinique.

Je reste libre d'interrompre ma participation à tout moment et de retirer les informations recueillies me concernant. Si je le souhaite le Dr Charissoux pourra me communiquer les résultats de ce travail.

Date :

« Lu et approuvé » :



Annexe 5. CTCAE V4

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Neutrophil count decreased	<LLN - 1500/mm ³ ; <LLN - 1.5 x 10 ⁹ /L	<1500 - 1000/mm ³ ; <1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1000 - 500/mm ³ ; <1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L	<500/mm ³ ; <0.5 x 10 ⁹ /L	-
Platelet count decreased	<LLN - 75,000/mm ³ ; <LLN - 75.0 x 10 ⁹ /L	<75,000 - 50,000/mm ³ ; <75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L	<50,000 - 25,000/mm ³ ; <50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	<25,000/mm ³ ; <25.0 x 10 ⁹ /L	-
Headache	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Seizure	Brief partial seizure; no loss of consciousness	Brief generalized seizure	Multiple seizures despite medical intervention	Life-threatening; prolonged repetitive seizures	Death
Alopecia	Hair loss of <50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >=50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-



Références bibliographiques

- [1] S. Haberer, A. Assoulineet J.-J. Mazon, « Gliomes cérébraux », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, p. S14–S22, 2010.
- [2] Q. T. Ostrom *et al.*, « The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review », *Neuro-oncology*, vol. 16, n° 7, p. 896-913, juill. 2014.
- [3] L. Bauchet *et al.*, « Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients », *Neuro-oncology*, vol. 16, n° 11, p. 1459-1468, nov. 2014.
- [4] Q. T. Ostrom *et al.*, « CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012 », *Neuro-oncology*, vol. 17 Suppl 4, p. iv1-iv62, oct. 2015.
- [5] S. Zouaoui *et al.*, « [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects] », *Neurochirurgie*, vol. 58, n° 1, p. 4-13, févr. 2012.
- [6] A. Darlix *et al.*, « Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma », *Anticancer Res.*, vol. 33, n° 8, p. 3467-3474, août 2013.
- [7] A. Wöhrer *et al.*, « The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry », *J. Neurooncol.*, vol. 95, n° 3, p. 401-411, déc. 2009.
- [8] V. Rigau *et al.*, « French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases », *Brain Pathol.*, vol. 21, n° 6, p. 633-644, nov. 2011.
- [9] A. Darlix *et al.*, « Significant heterogeneity in the geographical distribution of diffuse grade II/III gliomas in France », *Journal of Neuro-Oncology*, vol. 120, n° 3, p. 547-555, déc. 2014.
- [10] S. B. Mohr, E. D. Gorham, C. F. Garland, W. B. Grantet F. C. Garland, « Low Ultraviolet B and Increased Risk of Brain Cancer: An Ecological Study of 175 Countries », *Neuroepidemiology*, vol. 35, n° 4, p. 281-290, 2010.
- [11] J. L. Fisher, J. A. Schwartzbaum, M. Wrenschet J. L. Wiemels, « Epidemiology of brain tumors », *Neurol Clin*, vol. 25, n° 4, p. 867-890, vii, nov. 2007.
- [12] I. Baldi, A. Huchet, L. Bauchetet H. Loiseau, « [Epidemiology of glioblastoma] », *Neurochirurgie*, vol. 56, n° 6, p. 433-440, déc. 2010.
- [13] H. Ohgaki, P. Burgeret P. Kleihues, « Definition of Primary and Secondary Glioblastoma--Response », *Clinical Cancer Research*, vol. 20, n° 7, p. 2013-2013, avr. 2014.
- [14] W. Szopa, T. A. Burley, G. Kramer-Mareket W. Kaspera, « Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives », *BioMed Research International*, vol. 2017, p. 1-13, 2017.
- [15] D. N. Louis *et al.*, « The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system », *Acta Neuropathol.*, vol. 114, n° 2, p. 97-109, août 2007.
- [16] F. B. Furnari *et al.*, « Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment », *Genes Dev.*, vol. 21, n° 21, p. 2683-2710, nov. 2007.



- [17] M. Toussaint *et al.*, « Proton MR Spectroscopy and Diffusion MR Imaging Monitoring to Predict Tumor Response to Interstitial Photodynamic Therapy for Glioblastoma », *Theranostics*, vol. 7, n° 2, p. 436-451, 2017.
- [18] H. Duffau et L. Capelle, « Preferential brain locations of low-grade gliomas », *Cancer*, vol. 100, n° 12, p. 2622-2626, juin 2004.
- [19] M. J. van den Bent, « Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective », *Acta Neuropathol.*, vol. 120, n° 3, p. 297-304, sept. 2010.
- [20] J. Wang, H. Su, H. Zhao, Z. Chen et S. T. To, « Progress in the application of molecular biomarkers in gliomas », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 465, n° 1, p. 1-4, sept. 2015.
- [21] T. H. Lee, E. D'Asti, N. Magnus, K. Al-Nedawi, B. Meehan et J. Rak, « Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer—the emerging science of cellular 'debris' », *Seminars in Immunopathology*, vol. 33, n° 5, p. 455-467, sept. 2011.
- [22] P. Y. Wen et S. Kesari, « Malignant gliomas in adults », *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, n° 5, p. 492-507, juill. 2008.
- [23] M. J. van den Bent *et al.*, « MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951 », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 35, p. 5881-5886, déc. 2009.
- [24] M. J. van den Bent *et al.*, « A hypermethylated phenotype is a better predictor of survival than MGMT methylation in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951 », *Clin. Cancer Res.*, vol. 17, n° 22, p. 7148-7155, nov. 2011.
- [25] S. Turcan *et al.*, « IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype », *Nature*, vol. 483, n° 7390, p. 479-483, févr. 2012.
- [26] H. Li, J. Li, G. Cheng, J. Zhan et X. Li, « IDH mutation and MGMT promoter methylation are associated with the pseudoprogression and improved prognosis of glioblastoma multiforme patients who have undergone concurrent and adjuvant temozolomide-based chemoradiotherapy », *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 151, p. 31-36, déc. 2016.
- [27] C. Hartmann *et al.*, « Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas », *Acta Neuropathol.*, vol. 118, n° 4, p. 469-474, oct. 2009.
- [28] M. Sanson *et al.*, « Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 25, p. 4150-4154, sept. 2009.
- [29] M. J. van den Bent *et al.*, « IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group », *Clin. Cancer Res.*, vol. 16, n° 5, p. 1597-1604, mars 2010.
- [30] M. J. Riemenschneider et G. Reifenberger, « Molecular neuropathology of gliomas », *Int J Mol Sci*, vol. 10, n° 1, p. 184-212, janv. 2009.
- [31] M. J. van den Bent et J. E. C. Bromberg, « Anaplastic oligodendroglial tumors », *Handb Clin Neurol*, vol. 105, p. 467-484, 2012.
- [32] U. Andersson *et al.*, « Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas », *Acta Neuropathol.*, vol. 108, n° 2, p. 135-142, août 2004.



- [33] S. Yip, A. J. Iafrate et D. N. Louis, « Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 67, n° 1, p. 1-15, janv. 2008.
- [34] J. G. Cairncross, « Cognition in survivors of high-grade glioma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 9, p. 3210-3211, sept. 1998.
- [35] M. J. van den Bent, M. E. Hegiet R. Stupp, « Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours », *Eur. J. Cancer*, vol. 42, n° 5, p. 582-588, mars 2006.
- [36] K. H. Vousden et X. Lu, « Live or let die: the cell's response to p53 », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, n° 8, p. 594-604, août 2002.
- [37] S. Shiraishi *et al.*, « Influence of p53 mutations on prognosis of patients with glioblastoma », *Cancer*, vol. 95, n° 2, p. 249-257, juill. 2002.
- [38] C. M. Heaphy *et al.*, « Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations », *Science*, vol. 333, n° 6041, p. 425, juill. 2011.
- [39] X.-Y. Liu *et al.*, « Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations », *Acta Neuropathol.*, vol. 124, n° 5, p. 615-625, nov. 2012.
- [40] D. N. Louis *et al.*, « The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary », *Acta Neuropathol.*, vol. 131, n° 6, p. 803-820, juin 2016.
- [41] R.-O. Mirimanoff *et al.*, « Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, n° 16, p. 2563-2569, juin 2006.
- [42] R. Stupp *et al.*, « Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, n° 10, p. 987-996, mars 2005.
- [43] R. Stupp *et al.*, « Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial », *Lancet Oncol.*, vol. 10, n° 5, p. 459-466, mai 2009.
- [44] C. Irwin, M. Hunn, G. Purdie et D. Hamilton, « Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma », *J. Neurooncol.*, vol. 85, n° 3, p. 339-343, déc. 2007.
- [45] Y. R. Lawrence *et al.*, « Improving prognosis of glioblastoma in the 21st century: who has benefited most? », *Cancer*, vol. 118, n° 17, p. 4228-4234, sept. 2012.
- [46] R. Stupp *et al.*, « Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide », *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, n° 5, p. 1375-1382, mars 2002.
- [47] G. B. Roldán Urgoiti, A. D. Singhet J. C. Easaw, « Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme », *J. Neurooncol.*, vol. 108, n° 1, p. 173-177, mai 2012.
- [48] P. Y. Wen *et al.*, « Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group », *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, n° 11, p. 1963-1972, avr. 2010.
- [49] W. Roa *et al.*, « Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, n° 9, p. 1583-1588, mai 2004.



- [50] G. Minniti *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.*, vol. 83, n° 1, p. 93-99, mai 2012.
- [51] A. Malmström *et al.*, « Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 13, n° 9, p. 916-926, sept. 2012.
- [52] W. Wick *et al.*, « Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 13, n° 7, p. 707-715, juill. 2012.
- [53] J. Gállego Pérez-Larraya *et al.*, « Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 29, n° 22, p. 3050-3055, août 2011.
- [54] J. Chavaudra et A. Bridier, « [Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62] », *Cancer Radiother.*, vol. 5, n° 5, p. 472-478, oct. 2001.
- [55] G. Noël, D. Antoni, I. Barillot et B. Chauvet, « Délimitation des organes à risque et contraintes dosimétriques », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 20, p. S36-S60, sept. 2016.
- [56] M. D. Walker, T. A. Strike et G. E. Sheline, « An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas », *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 5, n° 10, p. 1725-1731, 1979.
- [57] S. K. Singh *et al.*, « Identification of a cancer stem cell in human brain tumors », *Cancer Res.*, vol. 63, n° 18, p. 5821-5828, sept. 2003.
- [58] P. Kucharczyk *et al.*, « Exosomes reflect the hypoxic status of glioma cells and mediate hypoxia-dependent activation of vascular cells during tumor development », *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, vol. 110, n° 18, p. 7312-7317, avr. 2013.
- [59] L. Chen, K. L. Chaichana, L. Kleinberg, X. Ye, A. Quinones-Hinojosa et K. Redmond, « Glioblastoma recurrence patterns near neural stem cell regions », *Radiother Oncol.*, vol. 116, n° 2, p. 294-300, août 2015.
- [60] N. F. Jafri, J. L. Clarke, V. Weinberg, I. J. Barani et S. Cha, « Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival », *Neuro-oncology*, vol. 15, n° 1, p. 91-96, janv. 2013.
- [61] S. Adeberg *et al.*, « Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 90, n° 4, p. 886-893, nov. 2014.
- [62] K. L. Chaichana, M. J. McGirt, J. Frazier, F. Attenello, H. Guerrero-Cazares et A. Quinones-Hinojosa, « Relationship of glioblastoma multiforme to the lateral ventricles predicts survival following tumor resection », *J. Neurooncol.*, vol. 89, n° 2, p. 219-224, sept. 2008.
- [63] J. Khalifa *et al.*, « Subventricular zones: new key targets for glioblastoma treatment », *Radiat Oncol.*, vol. 12, n° 1, p. 67, avr. 2017.
- [64] T. Luchi *et al.*, « Phase 2 trial of hypofractionated high-dose intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 88, n° 4, p. 793-800, mars 2014.
- [65] P. Lee *et al.*, « Evaluation of high ipsilateral subventricular zone radiation therapy dose in glioblastoma: a pooled analysis », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 86, n° 4, p. 609-615, juill. 2013.



- [66] G. Vanni-Mercier, F. Mauguière, J. Isnardet J.-C. Dreher, « The hippocampus codes the uncertainty of cue-outcome associations: an intracranial electrophysiological study in humans », *J. Neurosci.*, vol. 29, n° 16, p. 5287-5294, avr. 2009.
- [67] G. Truc, É. Martin, C. Mirjolet, J. Chamois, A. Petitfilset G. Créhange, « [The role of whole brain radiotherapy with hippocampal-sparing] », *Cancer Radiother*, vol. 17, n° 5-6, p. 419-423, oct. 2013.
- [68] V. Gondi *et al.*, « Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 32, n° 34, p. 3810-3816, déc. 2014.
- [69] J. C. Marsh, R. Godbole, A. Z. Diaz, B. T. Gieldaet J. V. Turian, « Sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment during partial brain radiotherapy for glioma: a dosimetric feasibility study », *J Med Imaging Radiat Oncol*, vol. 55, n° 4, p. 442-449, août 2011.
- [70] M. Brada et B. Haylock, « Is current technology improving outcomes with radiation therapy for gliomas? », *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, p. e89-94, 2014.
- [71] V. Beckendorf *et al.*, « 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 80, n° 4, p. 1056-1063, juill. 2011.
- [72] A. L. Zietman *et al.*, « Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 294, n° 10, p. 1233-1239, sept. 2005.
- [73] « HAS. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité dans le cancer du canal anal. Actualisation du rapport de 2006. Haute Autorité de santé, 2015. http://sfro.org/client/gfx/utilisateur/File/rapport_rcmi_canal_anal. » .
- [74] M. J. Zelefsky, H. Chan, M. Hunt, Y. Yamada, A. M. Shippyet H. Amols, « Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer », *J. Urol.*, vol. 176, n° 4 Pt 1, p. 1415-1419, oct. 2006.
- [75] I. Toledano *et al.*, « Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: Results of the prospective study GORTEC 2004–03 », *Radiotherapy and Oncology*, vol. 103, n° 1, p. 57-62, avr. 2012.
- [76] D. E. Spratt, X. Pei, J. Yamada, M. A. Kollmeier, B. Coxet M. J. Zelefsky, « Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 85, n° 3, p. 686-692, mars 2013.
- [77] C. H. Clark, A. M. Bidmead, C. D. Mubata, K. J. Harringtonet C. M. Nutting, « Intensity-modulated radiotherapy improves target coverage, spinal cord sparing and allows dose escalation in patients with locally advanced cancer of the larynx », *Radiother Oncol*, vol. 70, n° 2, p. 189-198, févr. 2004.
- [78] A. Lapierre, F. Martinet M. Lapeyre, « [Intensity-modulated radiation therapy and stereotactic body radiation therapy for head and neck tumors: evidence-based medicine] », *Cancer Radiother*, vol. 18, n° 5-6, p. 468-472, oct. 2014.
- [79] P. Navarria *et al.*, « Can advanced new radiation therapy technologies improve outcome of high grade glioma (HGG) patients? analysis of 3D-conformal radiotherapy (3DCRT) versus volumetric-modulated arc therapy (VMAT) in patients treated with surgery, concomitant and adjuvant chemo-radiotherapy », *BMC Cancer*, vol. 16, n° 1, déc. 2016.



- [80] Y.-D. Chen, J. Feng, T. Fang, M. Yang, X.-G. Qiu et T. Jiang, « Effect of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy on clinical outcomes in patients with glioblastoma multiforme », *Chin. Med. J.*, vol. 126, n° 12, p. 2320-2324, juin 2013.
- [81] S. M. MacDonald *et al.*, « Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison », *J Appl Clin Med Phys*, vol. 8, n° 2, p. 47-60, avr. 2007.
- [82] S. Lorentini *et al.*, « IMRT or 3D-CRT in glioblastoma? A dosimetric criterion for patient selection », *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 12, n° 5, p. 411-420, oct. 2013.
- [83] D. Wagner, H. Christiansen, H. Wolff et H. Vorwerk, « Radiotherapy of malignant gliomas: comparison of volumetric single arc technique (RapidArc), dynamic intensity-modulated technique and 3D conformal technique », *Radiother Oncol*, vol. 93, n° 3, p. 593-596, déc. 2009.
- [84] T. M. Briere, M. F. McAleer, L. B. Levy et J. N. Yang, « Sparing of normal tissues with volumetric arc radiation therapy for glioblastoma: single institution clinical experience », *Radiat Oncol*, vol. 12, n° 1, p. 79, mai 2017.
- [85] C. A. Meyers, K. R. Hess, W. K. Yun et V. A. Levin, « Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 18, n° 3, p. 646-650, févr. 2000.
- [86] J. C. Holland *et al.*, « Distress management », *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 11, n° 2, p. 190-209, févr. 2013.
- [87] S. T. Keir, R. D. Calhoun-Eagan, J. J. Swartz, O. A. Saleh et H. S. Friedman, « Screening for distress in patients with brain cancer using the NCCN's rapid screening measure », *Psychooncology*, vol. 17, n° 6, p. 621-625, juin 2008.
- [88] A. Herbaut, « Evaluations de la détresse psychologique en soins palliatifs. A propos de 50 observation. », vol. 18, p. 36, 2003.
- [89] S. Scoccianti, B. Detti, S. Cipressi, A. Iannalfi, C. Franzese et G. Biti, « Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy », *J. Neurooncol.*, vol. 108, n° 2, p. 291-308, juin 2012.
- [90] M. Klein *et al.*, « Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients », *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, n° 20, p. 4037-4047, oct. 2001.
- [91] I. Bosma *et al.*, « The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients », *Neuro-oncology*, vol. 9, n° 1, p. 53-62, janv. 2007.
- [92] M. Klein *et al.*, « Neurobehavioral status and health-related quality of life in newly diagnosed high-grade glioma patients », *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, n° 20, p. 4037-4047, oct. 2001.
- [93] R. Henriksson, T. Askund et H. S. Poulsen, « Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme: a review », *J. Neurooncol.*, vol. 104, n° 3, p. 639-646, sept. 2011.
- [94] A. Talacchi, B. Santini, S. Savazziet M. Gerosa, « Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients », *J. Neurooncol.*, vol. 103, n° 3, p. 541-549, juill. 2011.



- [95] J. R. DePaulo et M. F. Folstein, « Psychiatric disturbances in neurological patients: detection, recognition, and hospital course », *Ann. Neurol.*, vol. 4, n° 3, p. 225-228, sept. 1978.
- [96] M. F. Folstein, S. E. Folstein et P. R. McHugh, « "Mini-mental state" », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 12, n° 3, p. 189-198, nov. 1975.
- [97] R. A. Olson, G. L. Iverson, H. Carolan, M. Parkinson, B. L. Brookset M. McKenzie, « Prospective comparison of two cognitive screening tests: diagnostic accuracy and correlation with community integration and quality of life », *J. Neurooncol.*, vol. 105, n° 2, p. 337-344, nov. 2011.
- [98] P. Salander, T. Karlsson, T. Bergenheim et R. Henriksson, « Long-term memory deficits in patients with malignant gliomas », *J. Neurooncol.*, vol. 25, n° 3, p. 227-238, 1995.
- [99] G. A. Carlesimo, « Memory disorders in patients with cerebral tumors », *J. Neurooncol.*, vol. 108, n° 2, p. 253-256, juin 2012.
- [100] S. Moritz-Gasser, G. Herbet, I. L. Maldonado et H. Duffau, « Lexical access speed is significantly correlated with the return to professional activities after awake surgery for low-grade gliomas », *J. Neurooncol.*, vol. 107, n° 3, p. 633-641, mai 2012.
- [101] G. Gainotti, « Agnosias: recognition disorders in patients with brain tumors », *J. Neurooncol.*, vol. 108, n° 2, p. 257-260, juin 2012.
- [102] M. I. Ruge, J. Ilmberger, J.-C. Tonnet F.-W. Kreth, « Health-related quality of life and cognitive functioning in adult patients with supratentorial WHO grade II glioma: status prior to therapy », *J. Neurooncol.*, vol. 103, n° 1, p. 129-136, mai 2011.
- [103] O. Tucha, C. Smely, M. Preierer K. W. Lange, « Cognitive deficits before treatment among patients with brain tumors », *Neurosurgery*, vol. 47, n° 2, p. 324-333; discussion 333-334, août 2000.
- [104] M. J. van den Bent *et al.*, « Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group », *Neurology*, vol. 51, n° 4, p. 1140-1145, oct. 1998.
- [105] K. Gehring *et al.*, « Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 22, p. 3712-3722, août 2009.
- [106] K. Gehring, N. K. Aaronson, C. M. Gundy, M. J. B. Taphoorn et M. M. Sitskoorn, « Predictors of neuropsychological improvement following cognitive rehabilitation in patients with gliomas », *J Int Neuropsychol Soc*, vol. 17, n° 2, p. 256-266, mars 2011.
- [107] M. Klein *et al.*, « Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study », *Lancet*, vol. 360, n° 9343, p. 1361-1368, nov. 2002.
- [108] K. Struik *et al.*, « Fatigue in low-grade glioma », *J. Neurooncol.*, vol. 92, n° 1, p. 73-78, mars 2009.
- [109] M. E. Davis et A. M. M. Stoiber, « Glioblastoma multiforme: enhancing survival and quality of life », *Clin J Oncol Nurs*, vol. 15, n° 3, p. 291-297, juin 2011.
- [110] F. W. Boele *et al.*, « The association between cognitive functioning and health-related quality of life in low-grade glioma patients », *Neurooncol Pract*, vol. 1, n° 2, p. 40-46, juin 2014.
- [111] E. M. Sizoo *et al.*, « Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients », *Neuro-oncology*, vol. 12, n° 11, p. 1162-1166, nov. 2010.



- [112] « Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL) », *Qual Life Res*, vol. 2, n° 2, p. 153-159, avr. 1993.
- [113] M. J. Taphoorn et A. Bottomley, « Health-related quality of life and symptom research in glioblastoma multiforme patients », *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, vol. 5, n° 6, p. 763-774, déc. 2005.
- [114] D. A. Reardon *et al.*, « Clinical trial end points for high-grade glioma: the evolving landscape », *Neuro-oncology*, vol. 13, n° 3, p. 353-361, mars 2011.
- [115] M. J. B. Taphoorn et M. Klein, « Cognitive deficits in adult patients with brain tumours », *Lancet Neurol*, vol. 3, n° 3, p. 159-168, mars 2004.
- [116] D. Thibouw, G. Truc, A. Bertaut, C. Chevalier, L. Aubignac et C. Mirjolet, « Clinical and dosimetric study of radiotherapy for glioblastoma: three-dimensional conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy », *J. Neurooncol.*, janv. 2018.
- [117] Z. S. Nasreddine *et al.*, « The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment », *J Am Geriatr Soc*, vol. 53, n° 4, p. 695-699, avr. 2005.
- [118] S. Gentile, J. C. Delarozière, F. Favre, R. Sambucet et J. L. San Marco, « Validation of the French "multidimensional fatigue inventory" (MFI 20) », *Eur J Cancer Care (Engl)*, vol. 12, n° 1, p. 58-64, mars 2003.
- [119] E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke et J. C. De Haes, « The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue », *J Psychosom Res*, vol. 39, n° 3, p. 315-325, avr. 1995.
- [120] L. Fillion, C. Gélinas, S. Simard, J. Savard et P. Gagnon, « Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue », *Cancer Nurs*, vol. 26, n° 2, p. 143-154, avr. 2003.
- [121] N. K. Aaronson *et al.*, « The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 85, n° 5, p. 365-376, mars 1993.
- [122] M. J. B. Taphoorn *et al.*, « An international validation study of the EORTC brain cancer module (EORTC QLQ-BN20) for assessing health-related quality of life and symptoms in brain cancer patients », *Eur. J. Cancer*, vol. 46, n° 6, p. 1033-1040, avr. 2010.
- [123] D. Osoba *et al.*, « The development and psychometric validation of a brain cancer quality-of-life questionnaire for use in combination with general cancer-specific questionnaires », *Qual Life Res*, vol. 5, n° 1, p. 139-150, févr. 1996.
- [124] « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 ». .
- [125] G. Noël, D. Antoni, I. Barillot et B. Chauvet, « [Delineation of organs at risk and dose constraints] », *Cancer Radiother*, vol. 20 Suppl, p. S36-60, sept. 2016.
- [126] Bethesda, « ICRU. ICRU Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. In: ICRU ed. ^eds, 1993. » .
- [127] L. Chen *et al.*, « Increased subventricular zone radiation dose correlates with survival in glioblastoma patients after gross total resection », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 86, n° 4, p. 616-622, juill. 2013.
- [128] Q. Huang *et al.*, « Disturbed small-world networks and neurocognitive function in frontal lobe low-grade glioma patients », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 4, p. e94095, 2014.



- [129] L. Kepka, D. Tyc-Szczepaniak, K. Osowiecka, A. Sprawka, B. Trąbska-Kluchet B. Czeremszynska, « Quality of life after whole brain radiotherapy compared with radiosurgery of the tumor bed: results from a randomized trial », *Clinical and Translational Oncology*, vol. 20, n° 2, p. 150-159, févr. 2018.
- [130] J. C. Reijneveld *et al.*, « Health-related quality of life in patients with high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study », *Lancet Oncol.*, vol. 17, n° 11, p. 1533-1542, nov. 2016.
- [131] F. E. Froklage *et al.*, « Central neurotoxicity of standard treatment in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: a prospective longitudinal study », *J. Neurooncol.*, vol. 116, n° 2, p. 387-394, janv. 2014.
- [132] M. J. B. Taphoorn *et al.*, « Health-related quality of life in patients with glioblastoma: a randomised controlled trial », *Lancet Oncol.*, vol. 6, n° 12, p. 937-944, déc. 2005.
- [133] C. Dehais *et al.*, « [An evaluation of fatigue in patients with glioblastoma relapse treated with the combination of irinotecan-bevacizumab] », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 167, n° 11, p. 841-846, nov. 2011.
- [134] C. R. Nwachukwu *et al.*, « Health related quality of life (HRQOL) in long-term survivors of pediatric low grade gliomas (LGGs) », *J. Neurooncol.*, vol. 121, n° 3, p. 599-607, févr. 2015.
- [135] A. S. Jakola *et al.*, « Surgical strategies in low-grade gliomas and implications for long-term quality of life », *J Clin Neurosci*, vol. 21, n° 8, p. 1304-1309, août 2014.
- [136] E. A. Kvale, R. Murthy, R. Taylor, J. Y. Leeet L. B. Nabors, « Distress and quality of life in primary high-grade brain tumor patients », *Support Care Cancer*, vol. 17, n° 7, p. 793-799, juill. 2009.
- [137] M. R. Lucas, « Psychosocial implications for the patient with a high-grade glioma », *J Neurosci Nurs*, vol. 42, n° 2, p. 104-108, avr. 2010.
- [138] N. Dieudonné, R. De Micheliet A. Hottinger, « [Palliative care for glioblastoma] », *Rev Med Suisse*, vol. 12, n° 516, p. 853-856, avr. 2016.
- [139] A. Pace *et al.*, « European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma », *Lancet Oncol.*, vol. 18, n° 6, p. e330-e340, 2017.
- [140] P. Rochigneux *et al.*, « Use of chemotherapy near the end of life: what factors matter? », *Ann. Oncol.*, vol. 28, n° 4, p. 809-817, 01 2017.
- [141] L. Zach *et al.*, « A dosimetric comparison of four treatment planning methods for high grade glioma », *Radiat Oncol*, vol. 4, p. 45, oct. 2009.
- [142] R. Shaffer *et al.*, « A comparison of volumetric modulated arc therapy and conventional intensity-modulated radiotherapy for frontal and temporal high-grade gliomas », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, n° 4, p. 1177-1184, mars 2010.



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Gliomes de haut grade traités par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus arcthérapie dynamique : Etude prospective bicentrique de la tolérance aiguë, des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie.

La radiochimiothérapie tient une place centrale dans le traitement des gliomes de haut grade (GHG). Cette pathologie est à l'origine de profonds changements du fonctionnement neurocognitif et de la qualité de vie (QdV) inhérentes à la tumeur et aux traitements. Deux modalités de traitement par radiothérapie (RT) sont utilisées en routine, la radiothérapie conformationnelle 3D (RC-3D) et l'arcthérapie (VMAT) mais n'ont jamais été évaluées en terme d'impact sur les fonctions neurocognitives, la fatigue, la QdV et les toxicités aiguës des patients diagnostiqués pour un gliome de haut grade. Les paramètres dosimétriques ont été comparés. De février à septembre 2017, 32 patients traités par RT ont été inclus, 16 en RC-3D et 16 en VMAT. L'évaluation qualitative de la QdV et de la fatigue a été réalisée au moyen d'auto-questionnaires standardisés de l'EORTC QLQ-C30, BN20 et MFI-20 et les fonctions neurocognitives par le test MoCA. Les toxicités aiguës étaient classées selon les critères de l'EORTC CTCAE v4.0. L'évaluation quantitative des plans de traitement était réalisée au moyen de l'analyse des histogrammes dose-volume. Dix patients (62%) traités en RC-3D et 11 patients (69%) traités en VMAT ont répondu aux tests et auto-questionnaires et tous les patients traités ont été inclus pour l'analyse dosimétrique. Quelque soit la technique utilisée, les patients présentaient une altération des fonctions neurocognitives, de la fatigue et de la QdV avant la RT avec une majoration des troubles à distance. Des différences qualitatives étaient observées avec plus de déficits neurocognitifs à 6 semaines post-RT ($p=0,05$), de grades OMS ≥ 2 en fin de RT ($p=0,003$) et à 12 semaines post-RT ($p=0,02$) et une consommation plus forte de corticoïdes en cours ($p=0,005$) et en fin de RT ($p=0,01$) chez les patients traités en RC-3D comparativement au VMAT. Il n'a pas été mis en évidence d'autres différences pertinentes aux tests et auto-questionnaires. Les données de la dosimétrie montraient un meilleur indice conformationnel ($p=0,01$) et d'homogénéité ($p<0,001$) ainsi qu'une meilleure épargne des organes à risque en faveur du VMAT. Pour conclure, malgré de meilleurs paramètres dosimétriques en VMAT, nous n'avons pas retrouvé de bénéfice sur l'évolution des fonctions neurocognitives et la QdV des patients dans limite du faible effectif de notre population.

Mots-clés : Gliome, radiothérapie, qualité de vie, RC-3D, VMAT, QLQ-C30, QLQ-BN20, MFI-20, MoCA

High-grade gliomas treated by three-dimensional conformal radiotherapy versus dynamic arctherapy: A bicentric prospective study of acute tolerance, neurocognitive functions and quality of life.

Radiochemotherapy is a key treatment in the management of patients with high grade gliomas (HGG). Neurocognitive functions and quality of life (QoL) may be disturbed by treatment and tumor itself. Three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT) and arctherapy (VMAT) are commonly used in this tumour, but neurocognitive functions, fatigue, QoL and early toxicities in patients with high grade glioma were never assessed with these techniques. Dosimetric parameters were compared. From February to September 2017, 32 patients underwent radiotherapy (RT) were included, 16 by 3DCRT and 16 by VMAT. The qualitative evaluation QoL and fatigue was performed by means of standardised and self-administered questionnaires by EORTC QLQ-C30, BN20 and MFI-20 and neurocognitive functions by MoCA test. Early toxicities were graded according to EORTC criteria CTCAE v4.0. The quantitative evaluation of the treatment plans was performed by means of dose volume histogram analysis. Ten patients (62%) treated using 3DCRT and 11 patients (69%) treated using VMAT answered the test and questionnaires and all treated patients were included for the dosimetric analysis. Regardless of the technique used, patients had impaired neurocognitive functions, fatigue and QoL before RT with increased remote disorders. Qualitative differences were observed with more neurocognitive deficits 6 weeks after RT ($p=0,05$), WHO grade ≥ 2 at the end of RT ($p=0,003$) and 12 weeks after RT ($p=0,02$) and higher consumption of corticosteroids during ($p=0,005$) and at the end of RT ($p=0,01$) for patients treated using 3DCRT in comparison by VMAT. No Other differences relevant to the tests and self-administered questionnaires were found. Dosimetrics data showed a better conformity ($p=0,01$) and homogeneity ($p<0,001$) as well as a better organ-at-risk protection. To conclude, despite better dosimetric parameters in VMAT, we have not found any benefit on the evolution of neurocognitive functions and QoL of patients within the limit of the small size of our population.

Keywords : Glioma, radiotherapy, quality of life, 3DCRT, VMAT, QLQ-C30, QLQ-BN20, MFI-20, MoCA

