



**HAL**  
open science

## Peut-on prédire la pente de croissance des gliomes diffus de grade II/III au diagnostic initial en tomographie par émission de positons à la 18F-FDOPA ?

Sibel Isal

### ► To cite this version:

Sibel Isal. Peut-on prédire la pente de croissance des gliomes diffus de grade II/III au diagnostic initial en tomographie par émission de positons à la 18F-FDOPA ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932127

**HAL Id: hal-01932127**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932127>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY

2017

**THÈSE**

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Sibel ISAL**

le 8 septembre 2017

***PEUT-ON PRÉDIRE LA PENTE DE CROISSANCE DES GLIOMES  
DIFFUS DE GRADE II/III AU DIAGNOSTIC INITIAL  
EN TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS  
À LA <sup>18</sup>F-FDOPA ?***

**Président du jury :**

M. le Professeur G. KARCHER

**Juges :**

M. le Professeur P-Y. MARIE

M. le Professeur L. TAILLANDIER

M. le Professeur G. GAUCHOTTE

M. le Docteur en Médecine et Maître de conférences A. VERGER



UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY

2017

**THÈSE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Sibel ISAL**

le 8 septembre 2017

***PEUT-ON PRÉDIRE LA PENTE DE CROISSANCE DES GLIOMES  
DIFFUS DE GRADE II/III AU DIAGNOSTIC INITIAL  
EN TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS  
À LA <sup>18</sup>F-FDOPA ?***

**Président du jury :**

M. le Professeur G. KARCHER

**Juges :**

M. le Professeur P-Y.MARIE

M. le Professeur L. TAILLANDIER

M. le Professeur G. GAUCHOTTE

M. le Docteur en Médecine et Maître de conférences A. VERGER





**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Asseseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN

- Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean -Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean -Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

### **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

#### **42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

##### **1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

##### **2ème sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET

##### **3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

#### **43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

##### **1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

##### **2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

#### **44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2ème sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

**4ème sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

**2ème sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)**

Professeure Marie MACHOUART

**3ème sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**3ème sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3ème sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4ème sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence*)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2ème sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

**4ème sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET**

**RÉÉDUCATION**

**1ère sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER -  
Professeure Louise TYVAERT

**2ème sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur  
Olivier KLEIN

**3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4ème sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1ère sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François  
SIRVEAUX

**3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1ère sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

**2ème sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JULLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1ère sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3ème sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4ème sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1ère sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2ème sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3ème sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1ère sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2ème sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3ème sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4ème sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

**3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2ème sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)**

Docteure Chantal KOHLER

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2ème sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

**3ème sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

**2ème sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3ème sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

**2ème sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

**4ème sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2ème sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4ème sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1ère sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3ème sous-section : (*Médecine générale*)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1ère sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

#### **64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

#### **65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

#### **66ème Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

---

#### **MÂÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE

Docteur Jean-Michel MARTY

---

#### **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de*

*Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS

(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

À notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER

Professeur de Biophysique et de Traitement de l'Image

Chevalier des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider ce travail de thèse.

Soyez assuré du respect, de l'estime et de la gratitude que nous vous portons.

Nous vous remercions de nous avoir donné l'opportunité d'accéder à une technologie de pointe, favorable à une formation de qualité.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur de Biophysique et de Traitement de l'Image

Chevalier des Palmes Académiques

Soyez assuré de notre profond respect et du privilège que nous avons eu de travailler avec vous.

Vous êtes un exemple pour nous tous, par vos connaissances élargies, votre pédagogie, votre disponibilité, votre formation d'exception et votre humanité.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Luc TAILLANDIER

Vous nous avez fait un grand honneur d'accepter de juger cette thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que nous avez bien voulu y porter.

Veillez y trouver l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À notre Juge

Monsieur le Professeur Guillaume GAUCHOTTE

Nous vous remercions sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail mais également à celui de notre Master 2.

Ce fut un véritable plaisir de travailler avec vous.

Soyez assuré du respect, de l'estime et de la gratitude que nous vous portons.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde reconnaissance.

À notre Juge, et directeur de thèse

Monsieur le Docteur Antoine VERGER

Maître de conférences des Universités en Médecine Nucléaire

Vous nous avez proposé ce sujet éminemment intéressant, bien centré sur les enjeux actuels de la Médecine Nucléaire.

Vous avez accepté de diriger ce travail et nous vous remercions pour vos conseils, votre soutien, votre détermination et votre motivation que vous avez pu exprimer au cours des différentes étapes de ce travail de thèse.

Dans l'espoir de continuer à collaborer avec vous dans le futur, veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

À Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER, pour votre écoute et votre enseignement en imagerie TEP. Soyez assuré de notre profonde estime et de notre reconnaissance.

Au Docteur Jean-Claude Mayer, pour votre participation à notre enseignement en imagerie thyroïdienne et parathyroïdienne.

Aux Docteurs Elodie CHEVALIER, Fanny NETTER-ATLANI, Solène PARIS-GRANDPIERRE et Nicolas DAVID pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de l'internat.

À mes assistants les Docteurs, Hubert TISSOT, Antoine VERGER, Mathieu PERRIN, Marine CLAUDIN, Cyril BESSEAU, Olivier MOREL. Merci pour votre enseignement.

À l'ensemble du personnel des services de Médecine Nucléaire de Brabois, et de l'hôpital Central : aux manipulateurs, aux secrétaires, aux ASH, aux radiopharmaciens. Ce fut un vrai plaisir de travailler avec vous.

À l'ensemble du personnel du service de Médecine Nucléaire du CHR de Mercy, en particulier les Docteurs Sinan BEN MAHMOUD, Yalcin YAGDIGUL, Sylvie PETIT-DENET, Luminita TEODOR-JAGER et Jeany VERDIER. Merci pour votre accueil et votre enseignement.

À l'ensemble du personnel du service de Radiologie de l'hôpital de Mercy, en particulier les Docteurs Laurent HENNEQUIN, Toufik BATCH et Adriana MUNTEAN. Merci pour votre accueil et votre enseignement.

À l'ensemble du personnel du service de Cardiologie du CHU de Brabois, en

particulier les Docteurs Karim DJABALLAH et LICHO, ainsi que les infirmières Nathalie, Claudine, Isabelle et Anne-Marie pour votre gentillesse et votre accueil.

Aux Professeurs Georges WERYHA et Gisèle KANNY ainsi qu'à l'ensemble des personnels des services d'Endocrinologie et de Médecine interne du CHU de Brabois pour m'avoir accueilli lors de mes premiers semestres d'Internat.

À l'ensemble de mes co-internes pour m'avoir accompagné et soutenu pendant ces quatre années, en particulier à Manon, Merwan, Marie.B, Caroline.B, Hubert, Marie.L, Clément, Ahmed, Chloé, Erwan, Fehd, Caroline.S, Solène et Alex.

À l'équipe de Nancyclotep, pour m'avoir initiée au monde la recherche, et tout particulièrement à Juju, Alex, Julien J, Steven et aux dizaines de souris sacrifiées.

---

À la mémoire du Dr Jacques Dezissert, mon mentor, mon ami, qui sera toujours présent dans mon cœur. J'espère devenir un aussi bon médecin que vous l'étiez. Je ne vous oublierai jamais. Merci infiniment.

À mes amis de Fac les plus extraordinaires qu'ils soient, Biladou, Ilmouch, Sabrinouch, Lydie et ses lydinades, Blandine et ses blandinades, Aurore, Léa, Flo, et j'en passe et des meilleurs, pour les inoubliables moments de purs délires. L'externat nous a rapproché, l'internat nous a un peu plus éloigné mais j'espère sincèrement vous revoir plus souvent à l'avenir.

À mes sous colleuses d'enfer Rebecouille et Caroline, sans qui je n'aurai peut-être pas

fait de Médecine Nucléaire.

À mes amis de toujours Finou Magnaval, Steven Casti, Chloé Daret, Imane Mouflih, Claire Cécillon, Mikail Aydogan. Je rentre au bercail, et j'espère rattraper le temps perdu.

---

À Kévin, l'amour de ma vie. Merci de me supporter pendant les moments difficiles. La vie parait bien plus belle à tes côtés.

À mes parents, Hamide et Süleyman, pour votre soutien inconditionnel durant ces 10 années d'étude, votre amour, votre ouverture d'esprit, votre exemplarité, sans vous je ne serai rien. Je suis consciente de la chance que j'ai de vous avoir.

À ma sœur Yasemin, la reine du framboisier, la femme la plus courageuse et la plus patiente que je connaisse.

À ma sœur Duran, un autre de mes piliers, outre notre ressemblance physique, je tiens sans aucun doute ma détermination de toi.

À mon frère Ashabil, merci de m'avoir transmis ton humour, et ce côté garçon manqué qui ressort de temps à autre.

À ma sœur Zekiyé, la femme caméléon, à la fois scientifico-informatico-restauratrice, la femme la plus intelligente de la famille après ma mère, merci de m'avoir accueilli, moi et mon stress, chez toi durant mes premières années de Médecine.

À mes neveux et nièces Aylin, Hakan, Batuhan et Irem, je serai toujours là pour vous, si vous restez sages biensûre...

À ma belle-famille maman Luce, Zaza et Romain, merci de toujours prendre ma défense face à Kévin, même quand j'ai tort.

---

## **SERMENT**

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations .....	24
1 Introduction sur les gliomes .....	25-30
1.1 Un peu d'Histoire .....	25-26
1.2 Système nerveux central (SCN) et gliomes.....	26-27
1.2.1 Composition du SNC .....	26-27
1.2.2 Définition des gliomes .....	27
1.3 Epidémiologie .....	27-28
1.4 Présentation clinique, évolution naturelle et démarche diagnostique des gliomes .....	28-30
1.5 Prise en charge thérapeutique et suivi .....	30
2 Pronostic des gliomes.....	31-35
2.1 Taux de survie .....	31
2.2 Facteurs pronostiques au diagnostic initial .....	31-35
2.2.1 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	31-34
2.2.1.1 Vitesse ou pente de croissance tumorale.....	31-33
2.2.1.2 Autre paramètre IRM : la spectroscopie .....	33-34
2.2.2 Facteurs pronostiques anatomo-pathologiques et immunohistochimiques, issus de la biopsie ou chirurgie d'exerese tumorale.....	34-35
2.2.2.1 Classification OMS 2016 des gliomes.....	34
2.2.2.2 Marqueurs moléculaires d'interet pronostic .....	34-35
3 Imagerie fonctionnelle de Tomographie par Emission de Positons (TEP) et gliomes.....	36-42
3.1 Principes généraux, radiotraceurs intéressant en Neuro-Oncologie et indications .....	36-39
3.1.1 Généralités sur la TEP .....	36
3.1.2 TEP au <sup>18</sup> F-FDG .....	36
3.1.3 TEP aux analogues des acides aminés.....	37-38
3.1.4 TEP aux analogues nucléosidiques : <sup>18</sup> F-FLT .....	38
3.1.5 Imagerie TEP de l'hypoxie.....	38-39
3.1.6 Imagerie TEP des intégrines $\alpha\beta 3$ .....	39
3.2 TEP à la <sup>18</sup> F-FDOPA en pratique.....	40-42
3.2.1 Répartition physiologique .....	40
3.2.2 Préparation des patients, modalités d'acquisition .....	40-42
3.2.3 Dosimétrie .....	42
4 Objectif de l'étude.....	43
5 Article scientifique en Anglais (format : short communication).....	44-53
5.1 Introduction .....	44
5.2 Matériel et méthodes .....	44-45
5.3 Résultats .....	46
5.4 Discussion .....	46-49
5.5 Figures et légendes .....	50-53
6 Conclusion et perspectives .....	54-58
6.1 Discussion des résultats et comparaison avec la littérature.....	52-55
6.1.1 Études discordantes .....	55
6.1.2 Étude princeps .....	56
6.1.3 Perspective d'application clinique .....	56-57
6.2 Principales limites .....	57-58
6.3 Conclusion.....	58
Bibliographie.....	60-64
RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....	66

## ***LISTE DES ABRÉVIATIONS***

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur marché

AVC : accident vasculaire cérébral

BHE : barrière hémato-encéphalique

CBTRUS : Central Brain Tumor Registry of the United States

DTM : diamètre tumoral moyen

EGFR : epidermal growth factor receptor

FDG : fluorodéoxyglucose

FDOPA : fluorodopamine

FET : fluoroéthyl-L thyrosine

FLT : fluorothymidine

FMISO : fluoromisonidazole

GLUT : transporteur de glucose

HAS : Haute Autorité de Santé

IDH : isocitrate déshydrogénase

IRM : imagerie par résonance magnétique

LAT : L-type amino acid transporter

LCR : liquide cérébro-rachidien

MBq : Méga Becquerel

MET : méthionine

MGMT : méthylguanine-DNA-methyl-transferase

NAA : N-acétyl-aspartate

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

OMS/WHO : Organisation Mondiale de la Santé /World Health Organization

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RGD : arginine-glycine-acide aspartique

ROI : region of interest

SEP : sclérose en plaque

SNC : Système nerveux central

SUV : standard uptake value

SUV<sub>maxT/N</sub> : SUV<sub>max</sub> tumor/normal brain

TEP : tomographie par émission de positons

VCT : vitesse de croissance tumorale

VEGF : vascular endothelial growth factor

# 1. INTRODUCTION SUR LES GLIOMES

## 1.1 UN PEU D'HISTOIRE

Dès la période néolithique, le cerveau était déjà considéré comme un organe majeur puisqu'on a retrouvé des traces de trépanation, soit post-mortem, soit réalisée de leur vivant, sur des crânes datant de 12 000 ans. Nulle ne sait si cette pratique assez répandue à l'époque, était une chirurgie archaïque à but médical, un rite funéraire ou une pratique religieuse.

Aristote (-384/-322 av. J.-C) s'était lui-même intéressé au cerveau et sans comprendre ses fonctions, a décrit les méninges et fait la distinction entre cerveau et cervelet.

Vers -330/-260 av J.-C, les anciens Grecs de la ville universitaire d'Alexandrie et Hérophile ont réalisé les premières dissections du système nerveux sur des cadavres humains et ont notamment différencié les nerfs, des vaisseaux sanguins. La dissection humaine étant interdite à Rome, Galien (130/200 apr. J.-C) effectuait de nombreuses dissections du système nerveux chez l'animal afin d'extrapoler ces observations à l'Homme. L'une de ses plus célèbres démonstrations publiques était celle du nerf récurrent chez le singe : il sectionna accidentellement les nerfs récurrents et remarqua que l'animal avait immédiatement cessé de crier tout en continuant à se débattre. Il commente ainsi ses résultats : *« il y a une paire [de nerfs] semblables à des cheveux dans les muscles du larynx à la fois à gauche et à droite, qui s'ils sont ligaturés ou coupés rendent l'animal aphone, sans menacer ni sa vie ni ses activités fonctionnelles »*.

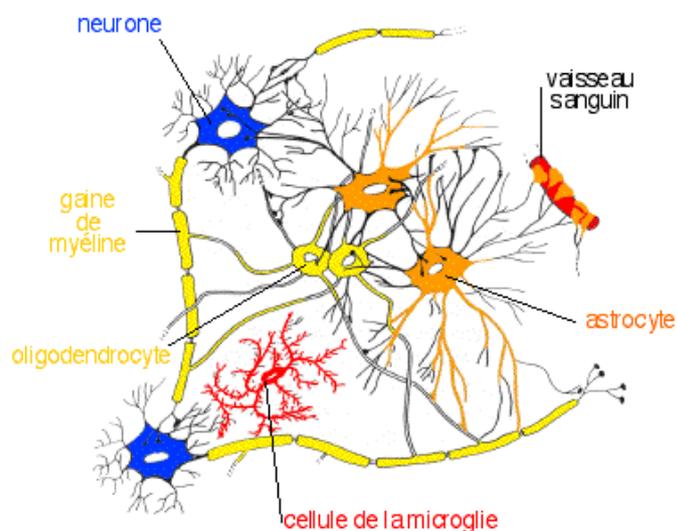
Durant tout le Moyen-Âge, l'influence de l'Église sur les sciences est très forte, mais grâce à la politique menée par la République de Venise, Vésale (1514-1564) fut autorisé à pratiquer des autopsies sur les cadavres de pendus. Il réalise des schémas anatomiques du cerveau et corrige les erreurs de Galien. Il précise l'anatomie du cerveau en séparant la substance blanche et la substance grise. Dans le même temps, Descartes (1596-1650) élabore une théorie où il distingue les fonctions physiques des fonctions mentales. C'est la dualité corps-esprit. Les fonctions physiques sont régies par les humeurs tandis que les fonctions mentales sont gouvernées par Dieu. Un peu plus tard La Mettrie (1709-1751), médecin et philosophe, définissait l'âme plutôt comme l'organe qui produit la pensée : c'est-à-dire le cerveau. Ce n'est qu'avec les progrès techniques et l'avènement du microscope, qu'il fut possible de progresser au-delà des simples constats anatomiques. Purkinje (1787-1869) est le premier, en 1837, à visualiser au microscope les cellules du système nerveux. Plus tard Golgi et Cajal ont conçu des techniques de colorations, permettant de visualiser les neurones. Sperry (1913-1994), neurophysiologiste et Prix Nobel de médecine en 1981 a étudié les connexions entre

les hémisphères cérébraux et décrit précisément la fonction de chaque hémisphère. Il introduit la notion incontournable pour le neurochirurgien de plasticité cérébrale.

## **1.2      SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC) ET GLIOMES**

### **1.2.1 COMPOSITION DU SNC**

Le tissu cérébral est principalement composé de neurones qui sont les cellules nerveuses proprement dites et qui permettent la réception, l'intégration et la transmission d'informations (influx nerveux), et la névroglie qui est le tissu de soutien de l'encéphale et de la moelle épinière. La région qui comporte principalement les corps cellulaires des neurones est appelée cortex (substance grise) alors que leurs prolongements cytoplasmiques forment la substance blanche. Un neurone est composé d'un corps cellulaire, d'un unique axone et d'environ 7 000 dendrites (ramifications courtes). La population neuronale dans le cerveau est estimée à  $10^{11}$  cellules (Fix, J. : Neuroanatomie. De Boeck, 3e édition, janvier 2006). La névroglie est constituée de quatre types de cellules : les cellules épendymaires, les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules microgliales. Les cellules épendymaires tapissent l'intérieur des cavités contenant le liquide cérébro-rachidien (LCR) et assure un rôle de sécrétion et réabsorption du LCR. Les astrocytes, cellules en forme d'étoile, forment une interface étroite avec les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et assurent un rôle de protection de la barrière hémato-encéphalique, de cicatrisation du tissu nerveux et de nutrition des neurones. Les oligodendrocytes, petites cellules, sont responsables de la formation des gaines de myéline autour des prolongements neuronaux. Les cellules microgliales sont des monocytes « dormants » du SNC, qui en cas d'agression peuvent s'activer et se transformer en macrophages capables de lutter pour le maintien de l'homéostasie du SNC par phagocytose.



***Figure 1. Schéma des cellules du SNC (d'après le Précis de Physiologie, Doin, 1997)***

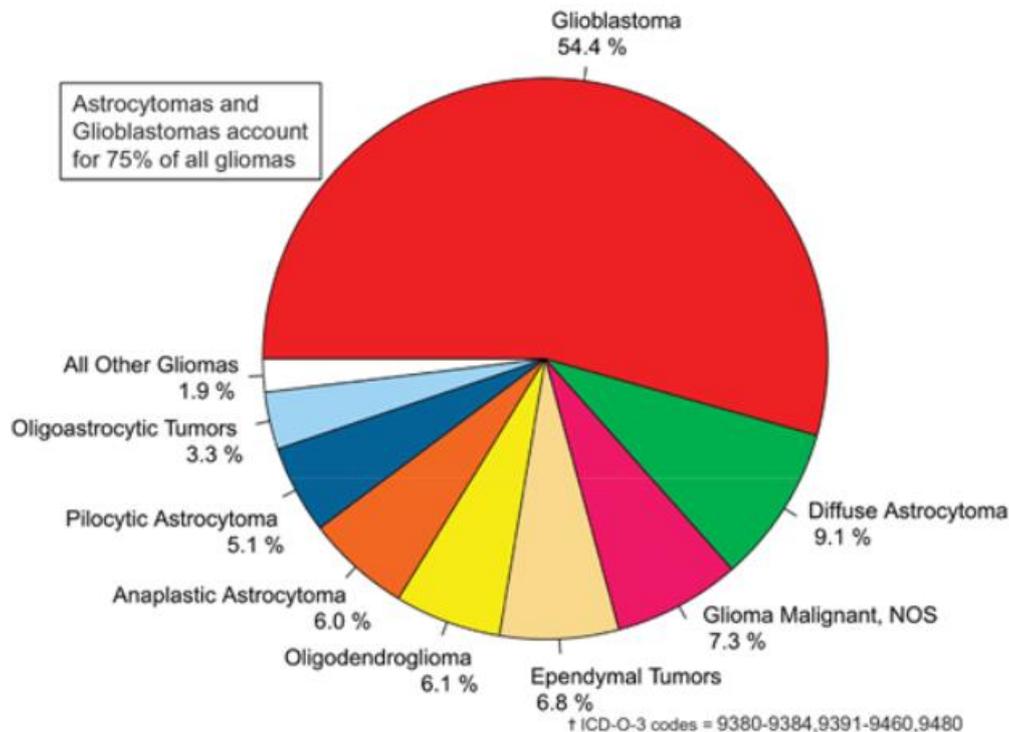
### **1.2.2 DÉFINITION DU GLIOME**

Les gliomes sont l'ensemble des tumeurs cérébrales primitives, bénignes ou malignes, issues de la névroglie. En effet, contrairement aux cellules neuronales, les cellules gliales peuvent se multiplier, leur prolifération incontrôlée, est à l'origine des gliomes. Ils touchent principalement les lobes frontaux (25.6%), temporaux (19.6%) et pariétaux (12.4%) (1). Aucun facteur de risque à leur survenue n'est actuellement reconnu ; certaines études mettant en cause l'irradiation cérébrale à forte dose notamment pendant l'enfance (2). Les formes familiales sont exceptionnelles, principalement dans les neurofibromatoses de type 1 (ou maladie de Von Recklinghausen). Des études sont en cours sur le rôle des ondes électromagnétiques et des pesticides, mais n'ont pas permis de documenter une majoration des risques.

### **1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE**

Les tumeurs primitives du système nerveux central sont rares, et ne représentent que 2% des cancers diagnostiqués chez l'adulte. Les bases de données les plus importantes sur les gliomes ont été recueillies aux États-Unis par la Clinique Mayo, l'American Society of Cancer (3), et le Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) (1). Chez l'adulte, les tumeurs primitives du SNC sont par ordre de fréquence : les méningiomes (35.8%), les gliomes (28%), les adénomes hypophysaires (14.7%), les lymphomes cérébraux primitifs (2.1%). Les gliomes correspondent à 80% des tumeurs malignes du SNC. Aux États-Unis,

l'incidence des gliomes a été estimée à 7 pour 100 000 habitants par an, dont la moitié est découverte d'emblée au stade de glioblastome, la forme la plus agressive de gliome (3.45/100 000 habitants/an).



**Figure 2. Distribution des gliomes par sous-type histologique (n= 92,504), rapport statistique du CBTRUS entre 2006-2010 (1)**

## **1.4 PRESENTATION CLINIQUE, EVOLUTION NATURELLE, ET DEMARCHE DIAGNOSTIQUE**

Le diagnostic d'une tumeur primitive du SNC est le plus souvent suspecté devant des signes neurologiques focaux d'aggravation progressive, avec extension des symptômes dite « en tache d'huile ». Les symptômes sont variés, insidieux, non spécifiques. Le mode de révélation peut également être brutal avec, par exemple, une crise d'épilepsie et/ou des signes d'hypertension intracrânienne. Devant la suspicion d'une tumeur du SNC, il est recommandé de demander rapidement des examens complémentaires.

L'IRM cérébrale morphologique (séquence T1, T1 avec injection de Gadolinium, T2 Flair) +/- IRM fonctionnelle (perfusion, de diffusion et spectro-IRM) est le seul examen recommandé malgré ses limites diagnostiques. La détermination du grade est complexe, il existe des erreurs de grading initial avec 40% entre les gliomes de haut grade et les gliomes de bas grade (4).

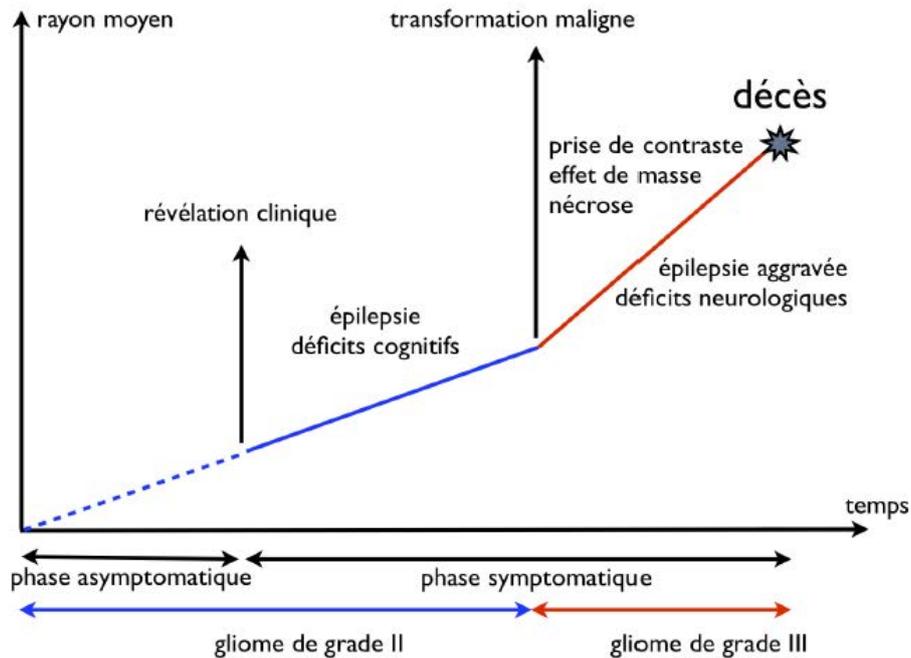
La prise de Gadolinium est un facteur confondant car certains gliomes de bas grades entraîne une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et prennent également le contraste.

La prise en charge, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée dès la suspicion diagnostique. Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomo-pathologique du tissu tumoral, prélevé par biopsie stéréotaxique ou exérèse chirurgicale. À la différence des autres cancers, les tumeurs cérébrales primitives métastasent exceptionnellement en dehors du système nerveux central.

L'évolution spontanée des gliomes est imprévisible, et dépend en particulier du grade histopronostique issu de la classification OMS 2007 (5) révisé en 2016 (6) (cf. Paragraphe 2.2.2).

Le gliome de grade I (astrocytome pilocytique) est une tumeur d'évolution bénigne, curable par la chirurgie quand celle-ci peut être totale ; sa prise en charge nécessite surtout le suivi de symptômes neurologiques liés à sa topographie (épilepsie, déficit), justifiant alors une évaluation régulière par un neurologue.

À partir du grade II, les gliomes sont toujours malins. On distingue les gliomes de bas grade (II) et de haut grade (III et IV) selon la classification OMS 2007, dont la prise en charge et l'évolution sont différentes. L'évolution naturelle d'un gliome de bas grade est systématique vers une transformation agressive, dans un délai variable toutefois (figure 3). Pour les gliomes de grade I et IV, les stratégies diagnostiques et thérapeutiques sont relativement standardisées. En revanche, pour les gliomes malins de grade intermédiaire II et III, le choix du type de prise en charge initiale (surveillance ou chirurgie d'emblée) varie selon les centres. Selon les recommandations pour les grades II/III, une surveillance IRM 3 à 6 mois après celle de référence est préconisée avec toutefois un risque imprévisible de perte de chance pour les formes les plus rapidement progressives. Tout l'enjeu de notre travail est de prédire leur rapidité d'évolution le plus précocement afin d'en optimiser la prise en charge.



**Figure 3. Evolution naturelle des gliomes infiltrants de bas grade (Pallud, J. Neurologies, 2008)**

## **1.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET SUIVI**

La prise en charge thérapeutique inclut la neurochirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. La fragilité du cerveau et l'irréversibilité des lésions neuronales rendent compte de la gravité potentielle que représentent ces traitements. Il est donc primordial d'identifier précisément la zone tumorale ainsi que ses limites, pour optimiser le rapport bénéfique/risque pour le patient en réalisant une exérèse la plus complète possible sans léser les régions cérébrales saines.

La stratégie est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et a pour objectif d'améliorer le pronostic, mais également l'état fonctionnel du patient. La durée moyenne entre le diagnostic et le début du traitement est en moyenne de 21 mois pour les gliomes de bas grade (7). La prescription, l'adaptation et le suivi des traitements symptomatiques (antiépileptiques, corticoïdes, anticoagulants, antalgiques...) sont essentiels tout au long de la maladie. Le suivi repose sur l'examen clinique et l'IRM cérébrale. Devant un tableau de dégradation clinique, brutal ou progressif, la décision de changement ou d'interruption des traitements oncologiques doit être précédée d'une évaluation clinico-radiologique réalisée par une équipe spécialisée. Le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être permanent.

## **2. PRONOSTIC DES GLIOMES**

### **2.1 TAUX DE SURVIE**

Le pronostic est déterminé par un ensemble de paramètres relatifs à la tumeur (type, grade, et plus récemment basé quasi-exclusivement sur les marqueurs moléculaires) mais également au patient (âge, état cognitif, degré de handicap). **Pour les gliomes de bas grade**, la médiane de survie globale évolue de 6.5 à 20 ans (8,9) selon les études, en fonction des facteurs pronostiques, comme la vitesse de croissance de la lésion et les facteurs biologiques moléculaires (mutation IDH1, codélétion 1p19q et mutation P53). Le délai d'évolution avant progression maligne est situé entre 72 à 103 mois en moyenne (7,9). **Pour les glioblastomes**, la médiane de survie globale est de 15 à 31 mois selon le statut moléculaire (isocitrate déshydrogenase IDH), malgré le traitement par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie (6).

### **2.2 FACTEURS PRONOSTIQUES AU DIAGNOSTIC INITIAL**

#### **2.2.1 IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE**

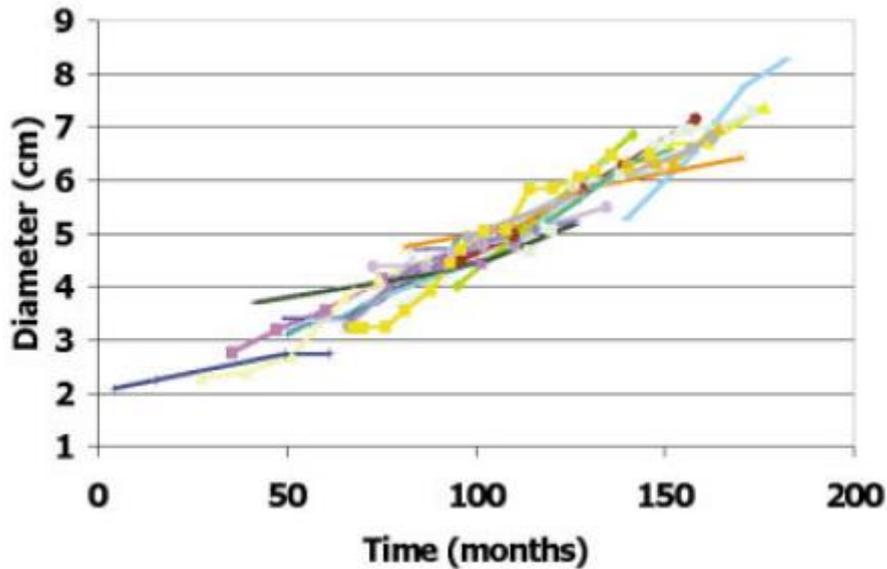
L'IRM, technique d'imagerie morphologique non invasive est actuellement un outil essentiel au diagnostic et à la surveillance des gliomes nouvellement diagnostiqués. Les séquences recommandées au diagnostic sont T1 sans et avec injection de Gadolinium, T2 Flair, avec de plus en plus d'IRM multimodalité de perfusion, diffusion et Spectro-IRM. En routine clinique par faute de temps, de moyens ou d'accessibilité, on se contente très souvent de l'IRM conventionnelle. Les principaux facteurs pronostiques en IRM morphologique sont la taille de la tumeur, le franchissement de la ligne médiane par effet de masse, la prise de contraste et la cinétique de croissance.

##### **2.2.1.1 Vitesse ou pente de croissance tumorale**

Parmi les facteurs pronostiques reconnus, le suivi au cours du temps de la volumétrie tumorale par contourage automatique ou semi-automatique de l'hypersignal Flair en IRM est actuellement une référence. En effet, Mandonnet et al ont démontré que le diamètre tumoral moyen des gliomes de grade II était très variable d'un patient à l'autre et avait une croissance constante et linéaire qui lui était propre (figure 4). Ainsi, la vitesse de croissance tumorale moyenne des gliomes de bas grade avait été estimée à 4.1mm/an (10). Depuis, la vitesse de croissance est définie par la formule suivante :

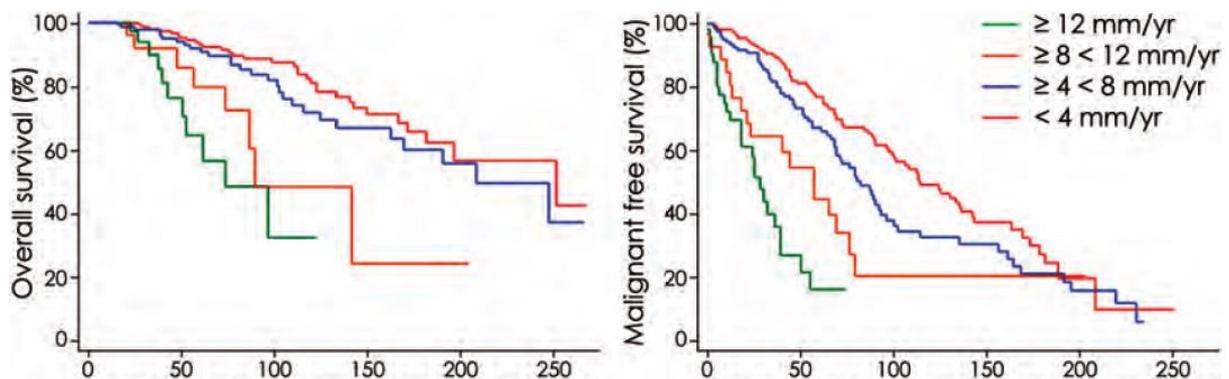
$$\frac{(DTM2-DTM1 \text{ en cm})/\text{délai IRM2-IRM1 en jours} \times 3600}{DTM \text{ (cm)} = (2 \times \text{Volume mesuré})^{1/3}}$$

où DTM1 : diamètre tumoral moyen de l'IRM au diagnostic initial (cm) et DTM2 : diamètre tumoral moyen de l'IRM 2 (cm).



**Figure 4. Evolution du diamètre tumoral moyen de 27 gliomes diffus de grade II au cours du temps. Croissance linéaire propre à chaque gliome (10).**

De plus, plusieurs études ont montré que la vitesse de croissance d'un gliome de bas grade avait une valeur pronostique (7–9,11) ; la figure 5 montre que les patients avec tumeurs à croissance rapide  $\geq 4\text{mm/an}$  avait une plus faible survie globale et survie sans transformation maligne que ceux avec une tumeur à croissance lente  $<4\text{ mm/an}$  ; et que plus la croissance était rapide et plus le pronostic était péjoratif. Par exemple, 69.2% des patients dont la croissance tumorale est rapide (vitesse de croissance du diamètre  $> 8\text{mm/an}$ ) survivent dans les 5 ans qui suivent le diagnostic versus 92.8% des patients dont la tumeur est plus lente ( $< 8\text{mm/an}$ ) (9). Ces observations nous montrent à quel point une standardisation des acquisitions en IRM (réorientation et épaisseur de coupe) et des méthodes de mesure (méthodes de contourage automatique ou manuelle) sont nécessaires pour avoir la meilleure des reproductibilités entre chaque IRM.



**Figure 5. Courbes de survie globale (à gauche) et de survie sans transformation maligne (à droite) (en mois) estimées selon la méthode de Kaplan Meier en fonction de la vitesse de croissance tumorale (mm/an) de 407 gliomes diffus de bas grade. Les patients ayant une VCT de <44mm/an ont une meilleure survie globale que les patients avec une VTC  $\geq 4$  mm/an ( $p > 0.001$ ). A titre d'illustration les groupes de VTC < 4mm/an,  $\geq 4$  et < 8 mm/an,  $\geq 8$  et < 12 mm/an et  $\geq 12$  mm/an ont respectivement une médiane de survie globale à 253, 210, 91 et 75 mois (9).**

### **2.2.1.2 Autre paramètre IRM: la spectroscopie**

La Spectro-IRM donne des informations sur le contenu chimique et l'hétérogénéité structurale d'une lésion ciblée en IRM conventionnelle en mesurant les modifications métaboliques de cette dernière. Elle s'interprète systématiquement avec l'IRM conventionnelle, la perfusion et diffusion. Le résultat n'est pas représenté sous la forme de coupes anatomiques mais sous forme de spectres en énergie (12). Le profil de prolifération tumorale est marqué par une élévation du pic de Choline (marqueur membranaire) et une chute du pic de N-Acétyl-Aspartate (NAA : marqueur de fonctionnement neuronal) avec une élévation des index Choline/créatinine ou Choline/NAA. Les autres spectres pathologiques sont définis par un pic inversé de lactate (métabolisme anaérobie), un pic de lipide (nécrose) ou des multiplets d'acides aminés (abcès). La spectroscopie IRM est donc utile au diagnostic car elle différencie les spectres des glioblastome (lipide, lactate) de celui des gliomes de bas grade (pic de myo- inositol qui est un marqueur de lésion gliale chronique, sans lipide ni lactate). Elle est également utile pour la surveillance des gliomes traités (différencie la radionécrose de la récurrence tumorale des gliomes (Cho/NAA > 2 zone à risque de récurrence) (13)), ou non traités. Cependant, la résolution spatiale et la sensibilité de cette technique

restent limitées et la spectroscopie IRM ne semble pas suffisamment précise pour détecter de micrométastases qui peuvent se situées jusqu'à 2 cm des berges de la tumeur (12).

## **2.2.2 FACTEURS PRONOSTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES ISSUS DE LA BIOPSIE OU CHIRURGIE D'EXÉRÈSE TUMORALE**

### **2.2.2.1 Classification OMS 2016 des gliomes**

La prise en charge thérapeutique repose principalement sur le type histopathologique de la tumeur. La classification des gliomes de l'OMS, mise à jour en 2016 associe le **type cellulaire** prédominant (astrocytome, oligodendrogliome, glioblastome), et la **biologie moléculaire** en particulier la mutation Isocitrate déshydrogénase IDH1 et la codélétion 1p19q (6). Elle décrit plusieurs **grades histopronostiques** de I (guérison habituelle si l'exérèse est complète) à IV, dont le glioblastome, particulièrement radio-chimio-résistant (figure 6).

WHO grades of select CNS tumours	
<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV
Glioblastoma, IDH-mutant	IV
Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III
<b>Other astrocytic tumours</b>	
Pilocytic astrocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III

**Figure 6. Classification des gliomes diffus selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 (6).**

### **2.2.2.2 Marqueurs moléculaires d'intérêt pronostic**

Mutation du gène IDH : La mutation *IDH1* est une substitution impliquant le codon 132 et l'isoforme *IDH2* touche le codon R172. Le gène *IDH*, code pour une enzyme, dépendante du cofacteur d'oxydoréduction le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate ou NADP+,

catalysant la décarboxylation de l'isocitrate en alpha-kétoglutarate, et source principale de NADPH, nécessaire à la régénération du glutathion réduit. Ces produits protègent la cellule contre le stress oxydant. Les mutations des gènes *IDH* sont **de bon pronostic** et concernent les gliomes de grade II/III de tout type histologique (astrocytome, oligodendrogliome), et les glioblastomes (11,15–19).

Codélétion 1p19q: la codélétion 1p19q résulte d'une translocation (1;19)(p10;q10) et est un **marqueur diagnostique** des oligodendrogliomes, souvent décisif lorsqu'il existe un doute histologique. Elle concerne 60% des oligodendrogliomes de grade III, 80% des oligodendrogliomes de grade II, et 20 à 50% des oligoastrocytomes de grade II et III (20). La codélétion de 1p19q est également un facteur de **bon pronostic** indépendant, et prédictif de meilleure réponse à la chimiothérapie par TEMOZOLOMIDE pour les oligodendrogliomes de grade III, rapporté dans des études prospectives de phase III (21). Le rôle pronostique de la codélétion dans les gliomes de bas grade reste plus controversé.

Mutation TP53 et accumulation de P53 : La mutation du gène suppresseur de tumeur *TP53* la plus fréquente dans les gliomes (60% des mutations) est une transition G:C/A:T localisée sur les codons 248 et 273 du gène, détectée par immunomarquage. La valeur pronostique de la mutation de *TP53* serait péjorative pour les gliomes de grade II, par rapport à ceux portant la codélétion 1p19q (22).

Amplification du récepteur à l'EGF : Le récepteur pour le facteur de croissance des épithéliums (EGFR), entraîne une cascade de signalisation intracellulaire et la transcription de gènes participant à la division cellulaire, à la migration, à l'invasion, à la survie ou à l'apoptose. L'amplification du gène de l'EGFR a une **valeur de mauvais pronostic** et est plus fréquente dans les glioblastomes (23).

Méthylation de MGMT : La MGMT (O6-méthylguanine-DNA méthyl transférase) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN après action des agents alkylants. La méthylation du promoteur est responsable d'une inactivation de l'enzyme et donc d'une augmentation de la sensibilité à la chimiothérapie par agents alkylants. **C'est un marqueur prédictif** de réponse à la chimiothérapie en particulier des glioblastomes (14).

### **3. IMAGERIE FONCTIONNELLE DE TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITONS ET GLIOMES**

#### **3.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX, RADIOTRACEURS INTÉRESSANTS EN NEURO-ONCOLOGIE ET INDICATIONS**

##### **3.1.1 GÉNÉRALITÉS SUR LA TEP**

Actuellement en cours d'évaluation au même titre que la spectro-IRM, la tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle, non invasive et tridimensionnelle, largement utilisée en oncologie. Les radiopharmaceutiques détectés par la TEP, sont constitués d'un radioisotope ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ...) et d'une molécule vectrices (FDG, MET, FET...) et sont produits soit par un cyclotron soit par un générateur (24).

##### **3.1.2 TEP AU $^{18}\text{F}$ -FDG**

La TEP utilisant le fluorodéoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) est la première application oncologique de la TEP. Le  $^{18}\text{F}$  est un radioisotope produit par cyclotron et émetteur de rayonnements beta+, sa demi-vie est relativement courte (109.7min), ce qui permet de débiter les acquisitions quelques heures après l'injection (<3h). Pour rappel le FDG analogue du glucose, pénètre dans la cellule par les transporteurs transmembranaires GLUT et est phosphorylé (1ere étape de la glycolyse). Le FDG-6-Phosphate étant une impasse métabolique, il s'accumule dans la cellule. La TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG est une modalité d'imagerie du métabolisme glucidique.

L'étude des tumeurs cérébrales en  $^{18}\text{F}$ -FDG est difficile, car 1) la captation physiologique par les cellules cérébrales saines diminue le rapport signal/bruit, 2) à l'exception du glioblastome très hypermétabolique la majorité des tumeurs cérébrales est iso ou hypométabolique 3) la fixation n'est pas spécifique des tumeurs (AVC, SEP, abcès à pyogène, toxoplasmose, tuberculose, cysticercose, infections fongiques, syphilis, sarcoïdose...) (25). Malgré ses limites, la TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG est utile pour le diagnostic et la récurrence de gliome de grade de malignité élevé comme les glioblastome. La TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG reste peu adaptée aux gliomes de bas grades. Cependant des modalités d'acquisition plus tardive (3 à 8h post-injection) améliorent nettement le contraste et permettrait une meilleure différenciation entre les tumeurs bénignes/malignes, les tumeurs de bas/haut grade (24,26). C'est pourquoi d'autres radiopharmaceutiques plus spécifiques ont été proposés dans le domaine de la neuro-oncologie, en particulier les analogues des acides aminés.

### **3.1.3 TEP AUX ANALOGUES DES ACIDES AMINÉS**

La TEP aux analogues des acides aminés semble particulièrement attractive pour l'étude des tumeurs cérébrales du fait d'un meilleur ratio de fixation tumeur/cerveau sain, ce dernier ne fixant que très modérément les traceurs aux acides aminés. De nombreuses études ont été réalisées avec la  $^{11}\text{C}$ -méthyl-L-méthionine ( $^{11}\text{C}$ -MET) et montrent des résultats convaincants, avec une meilleure sensibilité et une détection plus précoce que la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG (27,28). Cependant sa demi-vie extrêmement courte (20 min) restreint son utilisation à quelques centres équipés d'un cyclotron.

La O-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroéthyl)-l-tyrosine (ou  $^{18}\text{F}$ -FET) combine toutes les caractéristiques du bon radiotracer en neuro-oncologie. Son transport est facilité par sa taille (faible poids moléculaire), et est indépendant d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique. La  $^{18}\text{F}$ -FET passe à travers la membrane cellulaire par un transporteur LAT1, spécifique des cellules cancéreuses. Les transporteurs LAT1 sont surexprimés à la surface des cellules tumorales. Par rapport au  $^{18}\text{F}$ -FDG et la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, les indications de la  $^{18}\text{F}$ -FET sont plus élargies. Elle permet la caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome (37), le guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome (38), la classification par grade d'un gliome, la définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie et la détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome (39). La  $^{18}\text{F}$ -FET est disponible en France avec une autorisation de mise sur le marché depuis le 20/07/16 (IASOglio, solution injectable). Il n'a pas été prouvé de supériorité par rapport à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (50,51).

La 6-fluoro-( $^{18}\text{F}$ )-L-DOPA (ou  $^{18}\text{F}$ -FDOPA) est assez comparable au  $^{11}\text{C}$ -MET ou  $^{18}\text{F}$ -FET, il traverse la membrane des cellules tumorales en utilisant le même transporteur spécifique L-type amino acid transporteur 1 (LAT1) (29,30), et n'est pas un marqueur de rupture de la barrière hémato-encéphalique. La  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est un analogue de la DOPA, un acide aminé aromatique rapidement accumulé par les tissus cibles (en particulier le striatum du cerveau humain) et transformé en dopamine, neurotransmetteur de la famille des catécholamines, ce qui explique ses autres indications dans l'imagerie cérébrale notamment dans la recherche de syndromes parkinsoniens. Ce radiotracer a une autorisation de mise sur le marché (AMM) en

France (IASODOPA, solution injectable) depuis le 16/11/2006 entre autres pour la détection de récurrence ou de maladie résiduelle de tumeurs cérébrale primitives ([https://www.has-cante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4216\\_iasodopa\\_.pdf](https://www.has-cante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4216_iasodopa_.pdf)). Concernant les performances diagnostiques de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, la sensibilité et la spécificité élevées seraient similaires à celles de la  $^{11}\text{C}$ -MET (31). La TEP  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pourrait également avoir un intérêt pour l'évaluation du grade tumoral au diagnostic initial (32,33), pour la détection précoce de récurrence tumorale (33) ou encore pour l'évaluation de la réponse thérapeutique (34). La valeur pronostique de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA pour les catégories de gliomes grade II ou III au diagnostic initial, reste actuellement controversée (35,36). Récemment, une corrélation entre fixation du  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et le statut de mutation de l'IDH a été montrée avec une hyperfixation de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA plus importante dans les gliomes IDH muté (35).

#### **3.1.4 TEP AUX ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES : $^{18}\text{F}$ -FLT**

La  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine permet d'évaluer la prolifération tumorale. La fixation  $^{18}\text{F}$ -FLT est corrélée à l'activité de la thymidine kinase-1, une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN, son expression est élevée durant la phase de prolifération du cycle cellulaire et faible en phase de quiescence. La phosphorylation de  $^{18}\text{F}$ -FLT par la thymidine kinase-1, piège le radiotracer dans le secteur intracellulaire.

Ses limites sont : une plus faible sensibilité des tumeurs cérébrales comparativement au L- $^{18}\text{F}$ -FET ; une plus faible spécificité car sa fixation cérébrale nécessite une rupture de la BHE. Malgré ces inconvénients, la  $^{18}\text{F}$ -FLT a prouvé son intérêt dans l'évaluation de la réponse thérapeutique en tant que biomarqueur pronostique (24).

#### **3.1.5 TEP DE L'HYPOXIE : $^{18}\text{F}$ -FMISO**

L'hypoxie tumorale est un facteur de radio-chimiorésistance connue. Parmi les radiotraceurs TEP de l'hypoxie ( $^{64}\text{Cu}$ -ATSM,  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{18}\text{F}$ -FETNIM), le  $^{18}\text{F}$ -Fluoromisonidazole ( $^{18}\text{F}$ -FMISO) est actuellement le plus étudié. Le  $^{18}\text{F}$ -FMISO est un dérivé du nitro-imidazole qui est capté par le système de transfert d'électron mitochondrial. En normoxie, le  $^{18}\text{F}$ -FMISO est

capté par l'oxygène, alors qu'en hypoxie le  $^{18}\text{F}$ -FMISO garde l'élection supplémentaire et est ainsi piégé en intracellulaire. En situation de nécrose, le  $^{18}\text{F}$ -FMISO est excrété en raison d'un système mitochondrial non fonctionnel empêchant la capture d'électron du  $^{18}\text{F}$ -FMISO. Donc seules les cellules hypoxiques sont hyperfixantes en  $^{18}\text{F}$ -FMISO, les cellules en normoxie ou nécrotiques ne pouvant être marquées. Il existe une relation entre la fixation  $^{18}\text{F}$ -FMISO et l'expression de VEGF-R1, marqueur immunohistochimique de l'angiogenèse (40). Une corrélation a également été établie entre la fixation tumorale en  $^{18}\text{F}$ -FMISO et le grade des gliomes, tous les bas grades (I et II) ne montrant pas d'hypoxie en TEP alors que tous les haut grades (III et IV) en présentaient une (41). Actuellement, ce radiotracer n'est disponible que dans le cadre d'essais cliniques en particulier dans l'évaluation thérapeutique des traitements anti-angiogéniques. Sa production est autorisée dans plusieurs centres industriels et universitaires en France.

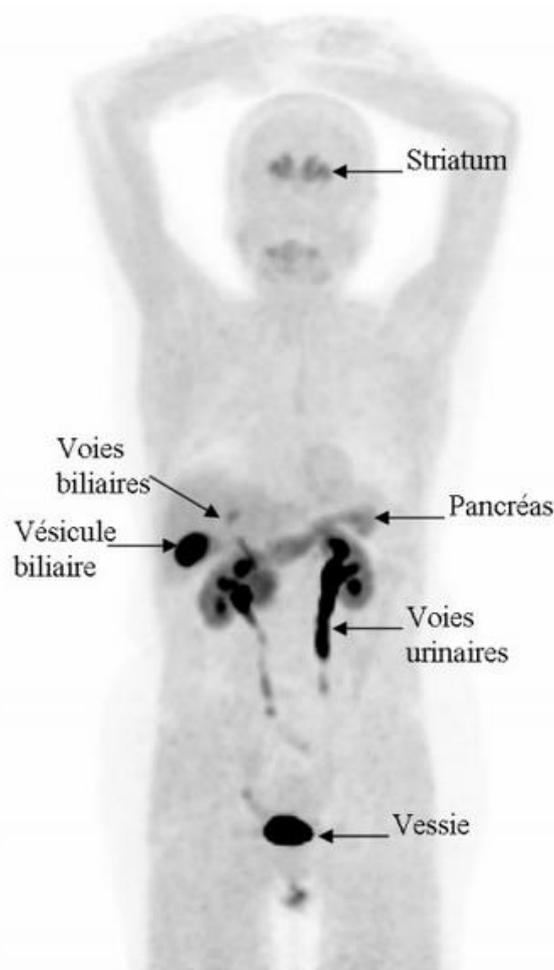
### **3.1.6 TEP DES INTEGRINES $\alpha\text{V}\beta_3$**

Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires, hétérodimères, glycopeptidiques, impliquées dans les interactions cellule/cellule et cellule/matrice extra-cellulaire jouant un rôle dans la migration et prolifération cellulaire. La famille des intégrines  $\alpha\text{V}\beta_3$  participent à la physiopathologie de la néo angiogenèse tumorale et de la formation de métastase. Des traitements antagonistes des intégrines  $\alpha\text{V}\beta_3$  tel que le cilengitide, ont été développés et étudiés dans le cadre d'essai cliniques notamment pour le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules ou les glioblastomes. La place du cilengitide n'est pas encore claire en neuro-oncologie et notamment pour les glioblastomes il n'a pas été prouvé de supériorité par rapport au traitement standard (temozolomide/radiothérapie) (42). L'imagerie TEP des intégrines  $\alpha\text{V}\beta_3$  sont en cours de développement chez l'homme en utilisant le tripeptide RGD (arginine-glycine-acide aspartique) qui cible spécifiquement les récepteurs  $\alpha\text{V}\beta_3$  ( $^{18}\text{F}$ -RGD,  $^{68}\text{Ga}$ -RGD), cela dans le but de sélectionner les patients candidats au traitement anti-angiogénique, de déterminer la dose optimale personnalisée à chaque patient, et d'évaluer l'efficacité des traitements anti-angiogéniques (comme le cilengitide ou le bevacizumab plus largement utilisés).

## 3.2 TEP A LA <sup>18</sup>F-FDOPA EN PRATIQUE

### 3.2.1 REPARTITION PHYSIOLOGIQUE

Il est observé physiologiquement une fixation du radiotracer au niveau des noyaux gris centraux, du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, des surrénales, de la rate, des reins et de la vessie (figure 7).



**Figure 7. Répartition physiologique du <sup>18</sup>F-FDOPA en TEP**

### 3.2.2 PRÉPARATION DES PATIENTS, MODALITÉS D'ACQUISITION, INTERPRÉTATION

Le patient est informé de la nature et du déroulement de l'examen. La <sup>18</sup>F-FDOPA (IASODOPA®, Advanced Accelerator Applications, Saint Genis Pouilly, France) utilisée dans notre étude, était administré chez le patient à jeun depuis au moins 4 heures, sans limitation d'apports hydriques. Le jeun protéique est requis pour éviter la compétition

éventuelle des acides aminés apportés par l'alimentation. Afin d'obtenir des images de bonne qualité et de réduire l'irradiation de la vessie, il était recommandé au patient de boire abondamment et de vider sa vessie avant l'acquisition des images et fréquemment après l'examen. Dans les indications neurologiques, il est recommandé par la société française de médecine nucléaire, d'arrêter tout traitement antiparkinsonien au moins 12 heures avant l'examen. L'administration de 100 à 200 mg de carbidopa une heure avant l'injection de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA est une pratique reconnue. La carbidopa peut augmenter la biodisponibilité de la 6-fluoro-( $^{18}\text{F}$ )-L-DOPA (ou  $^{18}\text{F}$ -FDOPA) pour le cerveau et le cervelet d'un facteur 2 en inhibant la décarboxylase périphérique et en réduisant le métabolisme périphérique de la 6-fluoro-( $^{18}\text{F}$ )-L-DOPA avec formation de 3-O-méthyl-6-fluoro- $^{18}\text{F}$ -L-DOPA ([https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/relations/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/203-la-tep-a-la-18f-fdopa?showall=&start=4](https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/rerelations/69-societe/guides-des-procedures/examens-diagnostiques/203-la-tep-a-la-18f-fdopa?showall=&start=4)). La dose injectée est de 3MBq/kg pour les indications neurologiques. L'injection doit être intraveineuse stricte (afin éviter l'irradiation due à une extravasation locale) et lente pendant une durée d'environ une minute.

Les examens TEP étaient réalisés sur une TEP Biograph 6 (Siemens®, Erlangen, Germany). L'enregistrement centré sur le cerveau débutait dès l'injection intraveineuse de  $^{18}\text{F}$ -FDOPA avec une acquisition dynamique de 0 à 30 minutes. Puis des reconstructions statiques en mode 3 dimensions étaient acquises de la 10<sup>ème</sup> à la 30<sup>ème</sup> minute après l'injection. Cette méthode est identique à celle appliquée dans des travaux antérieurs (33). Les paramètres de reconstruction étaient de 2 itérations avec 21 sous-ensembles. Un filtre gaussien avec une largeur à mi-hauteur de 4,0 mm était enfin appliqué. Pour le scanner densitométrique fournissant les caractéristiques d'atténuation, une acquisition hélicoïdale était réalisée dont les paramètres physiques étaient de 40 mAs et 110 kV.

Les images étaient interprétées sur une interface permettant d'ajuster le bruit de fond et le contraste. Les images TEP avaient été fusionnées avec les IRM morphologiques du diagnostic initial. L'interprétation visuelle permettait de rechercher des artefacts (de mouvements ou atténuation) et vérifier la bonne fusion des images TEP avec les images morphologiques. L'analyse quantitative permettait de déterminer la concentration du radiopharmaceutique des régions d'intérêt ROI (region of interest en anglais) centrées sur l'hypersignal en séquence T2

FLAIR de la tumeur, et les bruits de fond (au niveau du centre semi ovale controlatéral/parenchyme cérébrale sain et du striatum controlatéral présentant une hyperfixation physiologique en raison de la présence d'une grande quantité de transporteurs des précurseurs de la dopamine). Cette activité radioactive pour une région donnée était exprimée en Bq par mL. Les ROI du bruit de fond étaient de taille standard pour chaque examen interprété, comme défini dans la littérature (33). La méthode de quantification relative par « Standardized Uptake Value » ou SUV avait été utilisée. Elle est définie par le rapport du nombre de coups détectés dans une ROI, sur la quantité d'activité radioactive injectée, normalisée par le volume du patient, assimilé à son poids. Un rapport égal à 1 signifierait que le traceur s'est réparti de façon parfaitement homogène dans l'ensemble du volume étudié. L'interprétation des résultats quantitatifs était basée sur la mesure du SUV maximum (SUVmax) de la tumeur, et des rapports de SUV max sur le bruit de fond notamment le ratio SUVmaxT/N (tumor/normal brain ratio) qui est défini comme le ratio entre le SUVmax tumeur/centre semi-ovale controlatéral.

### **3.2.3 DOSIMETRIE**

Pour une activité injectée de 300 MBq, la dose efficace est estimée à 4.8 mSv.

#### **4. OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

L'objectif de notre étude est de préciser la valeur pronostique des gliomes diffus de grade II-III en <sup>18</sup>F-FDOPA au diagnostic initial, en la comparant à la vitesse de croissance tumorale en IRM exprimée en mm/an, le seuil < 4mm/an étant reconnu comme de bon pronostic.

## **5. ARTICLE SCIENTIFIQUE**

### **5.1 INTRODUCTION**

The prognosis of newly diagnosed grade II-III gliomas is difficult to determine, according to the classification of the World Health Organization (5). Nowadays, in clinical routine, most clinicians measure tumour growth by repeating magnetic resonance imaging (MRI) scans (9,43).

For patient monitoring, MRI is recommended to assess tumour volume and its evolution over time (growth kinetics). In this setting, a velocity of diameter expansion (VDE) of less than 4 mm per year constitutes an established landmark of good prognosis, associated with a significantly longer overall survival and longer malignant progression-free survival (9).

In a recent report, a rather high  $^{18}\text{F}$ -FDOPA Positron Emission Tomography (PET) uptake, with a maximal Standardised Uptake Value (SUV<sub>max</sub>) /contralateral brain tissue ratio greater than 1.8 in diffuse grade II-III gliomas has been shown to be consistently associated with the presence of IDH mutation (35), a factor of better prognosis according to the new classification of the World Health Organisation in 2016 (6). However, the prognostic value of such high  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake remains unknown.

In light of the above, the aim of this pilot study was to ascertain the predictive value of this elevated level of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET uptake in diffuse grade II-III gliomas with regard to VDE.

### **5.2 MATERIALS & METHODS**

#### *Patients*

Twenty patients with histologically confirmed newly-diagnosed diffuse grade II-III gliomas were retrospectively included. Patients had been referred to the Nuclear Medicine Department of the Nancy University Hospital (CHRU, Nancy) for a  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET. Serial MRIs were also conducted, with PET performed less than two months after the first MRI (MRI1) and before the second MRI (MRI2). All patients from our institution are systematically informed that their medical data can be rendered anonymous and used for scientific purposes.

#### *PET*

<sup>18</sup>F-FDOPA PET examinations were performed on a Biograph 6 system (Siemens®, Erlangen, Germany) after injection of 3 MBq of <sup>18</sup>F-FDOPA per kilogram of body weight. Acquisition and reconstruction parameters have already been detailed elsewhere (33).

PET images were analysed and quantified by a single experienced observer as detailed previously (33). Briefly, ratios of tumour uptake to normal tissue uptake were generated by dividing tumour SUV<sub>max</sub>-derived indices with normal contralateral brain tissue uptake (SUV<sub>max</sub> T/N).

### *MRI*

Two MRIs were performed in each patient on a GE Healthcare magnet 1.5 or 3T magnet. All MRI exams were analysed in this study by a single experienced radiologist. Mean tumour diameters (MTD) were determined on Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) weighted MR images (9), after semi-automated tumour volume contouring (ADW, GE®). VDE was calculated as the difference in mean tumour diameter measurement between the 2 MRI exams divided by the interval time between the 2 exams. A VDE of less than 4 mm per year was considered to be indicative of a better prognosis (9).

### *Histological and molecular analysis*

All cases were reviewed and classified according to the 2016 “WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System”. IDH mutation status was assessed by immunohistochemistry with IDH1 R132H protein expression (Dianova, clone H09), or Sanger sequencing in case of ATRX loss without IDH1 R132H staining. For oligodendroglial morphology, tumours were tested for 1p19q codeletion using multiplex PCR analysis (loss of heterozygosity), or comparative genomic hybridisation.

### *Statistical analysis*

Quantitative variables are expressed as means ± standard deviations, and categorical variables as percentages. Two-group unpaired comparisons were performed with Mann-Whitney tests for quantitative variables and with Fischer exact tests for categorical variables. A p-value <0.05 was determined as significant. All analyses were performed with SPSS® 20.0 software.

### **5.3 RESULTS**

The final study population consisted of 10 men and 10 women with a mean age of  $41.8 \pm 10.3$  years (24 to 62 years). On average, the mean interval-time separating the first MRI from the  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET was  $40.9 \pm 20.9$  days and between the 2 MRI exams was  $82 \pm 29$  days with a minimum of 40 days. Mean delay between  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET and histological diagnosis was  $99.2 \text{ days} \pm 67.3$ .

A low growth rate, with a VDE  $< 4\text{mm}$  per year, was documented in 11 of the 20 patients (55%) and an IDH mutation documented in 17 (85%). Patients with VDE  $< 4\text{mm}$  showed a trend toward higher rates of IDH mutations compared to those with VDE  $\geq 4\text{mm}$  ( $p=0.07$ , see Table 1).

SUVmax ratio was above 1.8 in 5 patients (25%) all of whom had a VDE  $< 4\text{mm}/\text{year}$  (100%) and IDH mutation (100%). In contrast, patients with a SUVmax ratio below 1.8 had a VDE  $< 4\text{mm}/\text{year}$  in 40% of cases (6/15) and IDH mutation in 80% of cases (12/15). Examples of PET images of gliomas with SUVmax T/N  $> 1.8$  and  $< 1.8$  are shown in Figures 1, 2 and 3.

As detailed in Table 1, the rates of high SUV max ratio ( $> 1.8$ ) was significantly higher in patients with a VDE  $< 4 \text{ mm}$  comparatively to those with a VDE  $\geq 4\text{mm}$  (45% vs. 0%,  $p=0.04$ ) as well as a trend toward higher SUV max ratio, analysed as a continuous variable, in patients with a VDE  $< 4 \text{ mm}$  than in those with VDE  $\geq 4 \text{ mm}$  ( $1.6 \pm 0.9$  vs.  $1.0 \pm 0.3$ ,  $p=0.06$ ). The remaining demographic and histologic variables were not significantly different between the two groups (Table 1).

Of note, when the analysis was restricted to the vast majority of patients showing an IDH mutation ( $n=17$ ), the rates of high SUV max ratio ( $> 1.8$ ) remained clearly higher in those with a VDE  $< 4\text{mm}$  than in those with a VDE  $\geq 4 \text{ mm}$  although this relationship was slightly above the level of statistical significance (45% vs. 0%,  $p=0.10$ ).

### **5.4 DISCUSSION**

In diffuse grade II-III gliomas, a high  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake, with a SUVmax ratio above 1.8, was previously found to be consistently associated with the presence of an IDH mutation. The present pilot study shows that this criterion is additionally predictive of a low tumour growth ( $< 4\text{mm}$  per year) and thus, presumably of a better prognosis.

The malignant progression of diffuse grade II/III gliomas is variable and difficult to predict non-invasively given that these gliomas represent a very heterogeneous population. As evidenced by current MRI monitoring, these tumours grow inexorably although at an unpredictable rate. Pallud and al. reported a median interval of 21 months between the radiological discovery and oncologic treatment of low-grade gliomas (9). An early non-invasive identification of prognostic factors would hence be useful in tailoring therapeutic strategy. Advanced MRI methods (perfusion, diffusion and spectroscopy) have been proposed to enhance prognostic information in this setting. However, none of the recent methods have provided reliable information on the grade and/or remain difficult in clinical practice (36,44). PET imaging, especially with  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, was recently found to be somewhat more efficient than the aforementioned advanced MRI techniques for glioma grading and prognosis (45,46). Moreover, these studies have confirmed that information provided by MRI and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET clearly differ.

As an illustration of this difference, gliomas with a high growth rate ( $\text{VDE} \geq 4 \text{ mm}$ ) had a lower  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake in the current study. This observation is in agreement with the previous observation that  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake was higher in gliomas harbouring an IDH mutation, whereas this mutation is known to confer a better prognosis (35). Finally, these results strengthen the hypothesis that a rather high  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake may confer a better prognosis in this setting.

It should also be pointed out that, when the analysis was restricted to patients with IDH mutation, the rate of SUV max ratio  $> 1.8$  remained higher in patients with low growth tumour rate, even if this relationship was only at the limit of the statistical significance, presumably due to the limited sample size. This strongly suggests that this SUV max ratio provides a very different prognostic information than that provided by IDH mutation, as illustrated by the example in Figure 3.

In more practical terms, our results suggest that the criterion of a SUV max ratio  $> 1.8$ , in case of suspicion of low-grade glioma on standard MRI, may allow identifying a sub-group of patients with a low growth rate, independently of IDH status. For this subgroup of patients, the treatment may be delayed allowing time to tailor their management as opposed to patients for whom treatment (such as surgical removal) should not be delayed.

The most important limitations of the present study are its limited sample size and its single-centre nature. Further larger-scale studies are thus required, especially for the sub-groups of patients with IDH-mutant 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas or wild-type IDH

astrocytomas, in order to confirm the low growth rate as well as the good prognosis of patients showing a SUV max ratio  $> 1.8$ .

Overall, the present pilot study shows that in diffuse grade II-III gliomas, a high  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake, with a SUVmax ratio above 1.8, would be predictive not only of an IDH mutation but also of a low tumour growth and thus, presumably of a better prognosis. This might be helpful to optimise the individualised therapeutic approach for these patients.

## **COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS**

Funding: The authors have no funding to disclose.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committees and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Acknowledgement:** The authors thank Pierre Pothier for his critical review of the manuscript.

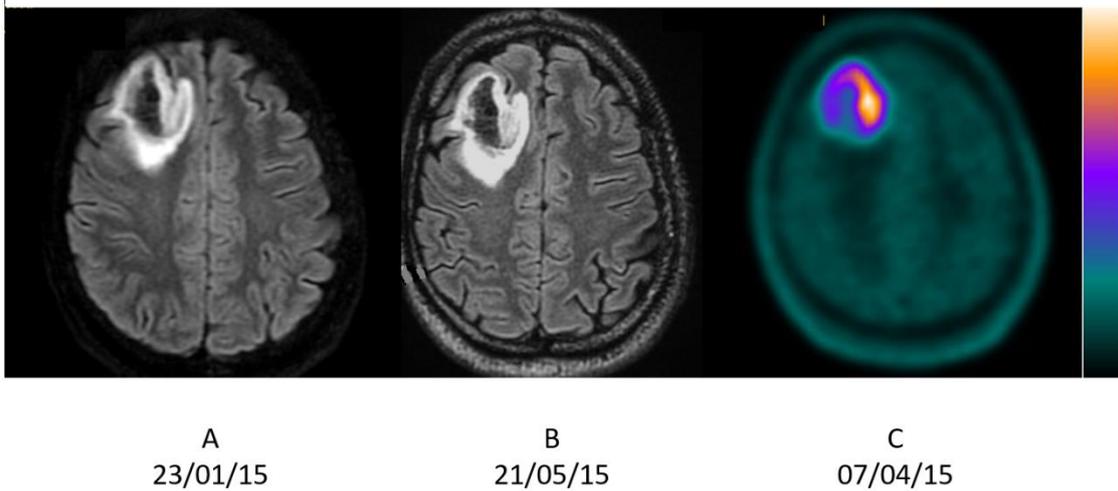
**TABLE 1. PATIENT AND TUMOUR CHARACTERISTICS**

	Velocity of diameter expansion <4 mm/year n=11 (55%)	Velocity of diameter expansion ≥4 mm/year n=9 (45%)	P
<b>Age (years)</b>	42.4 ± 11.4	41.1 ± 10.3	0.80
<b>Female gender</b>	4 (36%)	6 (67%)	0.37
<b>Time between MRI 1 and PET (days)</b>	41.0 ± 23.2	40.8 ± 18.9	0.98
<b>Time between PET and histology (days)</b>	106.1 ± 77.6	90.7 ± 55.5	0.61
<b>Time between MRI 1 and MRI 2 (days)</b>	81.9 ± 24.5	82.4 ± 36.3	0.97
<b>WHO 2016 Classification</b>			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	6 (55%)	2 (22%)	0.20
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	3 (27%)	2 (22%)	1
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	0	2 (22%)	0.19
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	0	1 (11%)	0.45
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q codeleted	2 (18%)	1 (11%)	1
Anaplastic oligodendroglioma, IDH- mutant and 1p19q codeleted	0	1 (11%)	0.45
<b>IDH mutation</b>	11 (100%)	6 (66%)	0.07
<b>Anaplastic</b>	3 (27%)	4 (36%)	0.64
<b>1p19q codeletion</b>	2 (18%)	2 (22%)	1
<b>SUVmax T/N</b>	1.6 ± 0.9	1.0 ± 0.3	0.06
<b>SUVmax T/N &gt;1.8</b>	5 (45%)	0 (0%)	0.04

*IDH mutation: Isocitrate Deshydrogenase mutation; SUV: Standardised Uptake Value.*

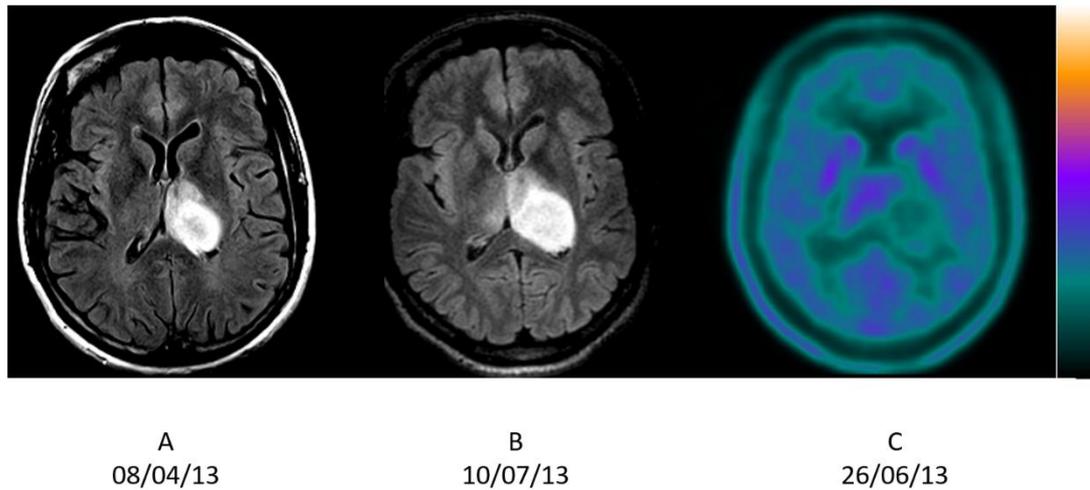
## FIGURES AND LEGENDS

**FIGURE 1.**



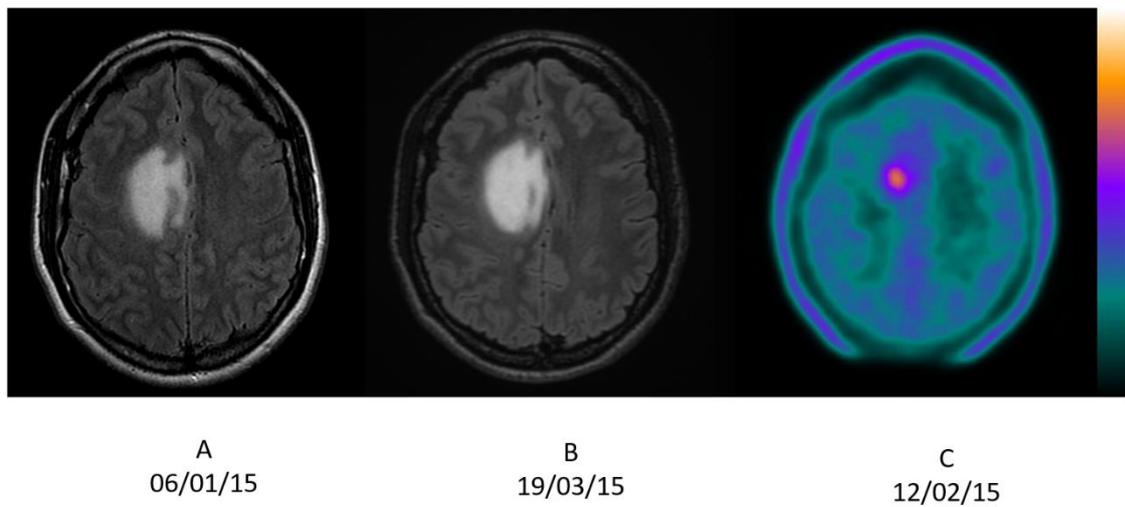
**Figure 1.** Axial FLAIR MRI1 (A), MRI2 (B) and PET <sup>18</sup>F-FDOPA (C) imaging of a diffuse IDH mutant (WHO 2016) astrocytoma, with a SUVmax T/N (Tumour/ contralateral Normal brain tissue uptake) ratio = **5.8** (>1.8) and velocity of diameter expansion between MRI1 and MRI2 of **1.2** mm (<4mm per year).

**FIGURE 2.**



**Figure 2.** Axial FLAIR MRI1 (A), MRI2 (B) and PET  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (C) imaging of a diffuse IDH wild type (WHO 2016) astrocytoma, with a SUVmax T/N (Tumour/ contralateral Normal brain tissue uptake) ratio = **1.1** (<1.8) and velocity of diameter expansion between MRI1 and MRI2 of **7.7 mm** (>4mm per year).

**FIGURE 3.**



**Figure 3.** Axial FLAIR MRI1 (A), MRI2 (B) and PET <sup>18</sup>F-FDOPA (C) imaging of an anaplastic IDH mutant (WHO 2016) astrocytoma, with a SUVmax T/N (Tumour/contralateral Normal brain tissue uptake) ratio = **1.7** (<1.8) and velocity of diameter expansion between MRI1 and MRI2 of **21 mm** (>4mm per year).

## **6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

### **6.1 DISCUSSION DES RESULTATS ET COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE**

La progression des gliomes diffus de grade II-III vers une transformation maligne est variable, et difficile à prédire avant la chirurgie ou biopsie cérébrale. Parmi les méthodes non invasives de surveillance morphologique des gliomes, l'IRM cérébrale réalisée de manière itérative permet d'apprécier la prise de contraste (qui n'est pas pathognomonique des gliomes de hauts grades), les volumes, la vitesse de croissance tumorale au cours du temps (9). Durant cette période de suivi, les gliomes progressent systématiquement, avec une vitesse de croissance imprévisible, propre à chaque patient (10). Au vu de l'importante morbidité du traitement (chirurgie cérébrale, radiothérapie externe cérébrale et de la chimiothérapie), les cliniciens adoptent une prise en charge thérapeutique personnalisée avec une période de surveillance active plus ou moins longue. Johan Pallud et al. ont rapporté un délai moyen de 21 mois entre la découverte radiologique et la prise en charge thérapeutique des gliomes de grade II (7). Ainsi, l'identification précoce de facteurs pronostiques par des méthodes non invasives, est un enjeu majeur, permettant de traiter plus précocement les patients à hauts risque de malignité et améliorer leur survie. Certaines études ont proposé d'analyser la perfusion ou la diffusion en IRM pour l'évaluation pronostique au diagnostic initial des gliomes diffus. Toutefois, à ce jour, aucun de ses paramètres IRM n'est assez fiable pour évaluer le pronostic ou différencier les grades II-III (36). Récemment, une étude a prouvé que la détection du 2-hydroxyglutarate chez les gliomes de grades II-III en spectroscopie par résonance magnétique, pourrait être un biomarqueur du statut IDH-muté (47). Les études multiparamétriques du pronostic et du grading des gliomes, comparant l'imagerie TEP en particulier  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, avec l'IRM de diffusion, de perfusion, ou de la spectroscopie par résonance magnétique, étaient discordantes. L'une des études, s'intéressant au suivi pendant un an de 12 gliomes de bas grades mettaient en évidence une absence de corrélation entre les données TEP et les coefficients apparent de diffusion (ADC) ou de perfusion (CBV cerebral blood volume), tout en mettant en avant la corrélation SUV<sub>max</sub>T/N avec la progression tumorale pendant le suivi (45).

Notre étude montre que la TEP cérébrale à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, permet de distinguer dès le bilan initial, un groupe de gliomes de bon pronostic parmi notre population de gliomes diffus de

grade II-III. En effet, nos résultats montrent qu'une hyperfixation en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA modérée à intense, quantifiée par un rapport  $\text{SUV}_{\text{maxT/N}} > 1.8$ , était significativement associée à une faible croissance tumorale  $\text{VCT} < 4\text{mm/an}$ , et donc serait de meilleur pronostic.

### **6.1.1 ETUDES DISCORDANTES**

Ces observations, allaient à l'encontre des connaissances actuelles sur le comportement des gliomes diffus en TEP  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Plusieurs études ont déjà démontré l'existence d'une corrélation entre l'intensité de fixation en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et le grade histo-pronostique des gliomes diffus (32,33,46). Fueger et al. ont prouvé que la fixation était significativement plus élevée dans les tumeurs de hauts grades que de bas grades au diagnostic initial ( $n=22$ ,  $\text{SUV}_{\text{max}} 4.22 \pm 1.30$  vs.  $2.34 \pm 1.35$ ,  $P=0.005$ ) (32). Le seuil de  $\text{SUV}_{\text{max}}$  à 2.72 permettait selon eux de différencier les gliomes de hauts et bas grades avec une sensibilité de 85% et spécificité de 89% (aire sous la courbe à 0.86 issue de l'analyse de la courbe ROC). Dans le même article il a également été observée une corrélation entre la fixation en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et le Ki-67 qui est un marqueur de prolifération tumorale ( $R=0.66$ ,  $P=0.001$ ) (32).

D'autres études évaluaient la valeur pronostique de la TEP pour les gliomes au diagnostic initial en utilisant d'autres radiopharmaceutiques dérivés des acides aminés. Une première étude avec de la  $^{11}\text{C}$ -MET, prospective, réalisée sur un plus grand nombre de patients ( $n=109$ ), montrait des résultats discordants à ceux présentés dans notre étude (47). En effet, cette étude montrait une hyperfixation plus importante des gliomes diffus IDH-non mutés, même lorsque l'analyse s'intéressait seulement aux gliomes de grade I-II-III. Le comportement des gliomes en TEP dérivé des acides aminés, semble plus complexe en fonction du radiotracer utilisé, ce qui pourrait amener à des « métabotypes » tumoraux différents selon le radiotracer (35). Actuellement le mécanisme de fixation propre à chaque acide aminé n'est pas encore élucidé. Une des pistes d'explication serait la possible variation de fixation entre astrocytome et oligodendrogliome (profil moléculaire différent notamment statut IDH muté plus avec l'impression que les oligodendrogliomes fixent plus que les astrocytomes). Ceci n'est pas clair dans la littérature. Même dans notre étude, il n'est pas montré de différence de fixation entre oligodendrogliome et astrocytome. Cela pourrait suggérer que les radiotraceurs des acides aminés n'apporteraient pas tous la même information, et que d'autres investigations plus approfondies seraient nécessaires avant d'extrapoler nos résultats aux autres radiotraceurs dérivés des acides aminés.

### **6.1.2 ETUDE PRINCEPS**

Notre étude est dérivée d'une publication récente et confirme ses résultats. Cette étude publiée dans l'European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging en août 2017, est une étude rétrospective de 43 patients ciblant spécifiquement les gliomes diffus de grade II-III au diagnostic initial. Une corrélation entre la fixation en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA et la présence de la mutation IDH a été prouvée : les patients avec un statut IDH-muté avaient une fixation plus élevée que les patients IDH-non mutés avec un ratio SUVmaxT/N à 1.6 versus 1.2 ( $p < 0.05$ ). De plus, tous les patients avec un ratio SUVmaxT/N  $> 1.8$  étaient IDH mutés, ce qui nous a conduit à choisir le seuil de 1.8 pour notre étude. Rappelons que la présence de la mutation IDH est un facteur de bon pronostic et occupe une place centrale dans la nouvelle classification histo-pronostique de l'OMS 2016 (6). L'une des explications, serait que la mutation IDH pourrait interférer dans le catabolisme des acides aminés des gliomes, conduisant à l'élévation du taux des acides aminés libres en particulier de la tyrosine, le précurseur de la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Ce phénomène pourrait améliorer le transport du radiotracer à travers son transporteur LAT, qui s'accumulerait dans les cellules gliales (35). Dans notre étude, 100% des gliomes à vitesse de croissance lente ( $\text{VCT} < 4\text{mm/an}$ ) ( $n=11$ ) étaient IDH-mutés ( $p=0.07$ ). Cette tendance aurait certainement pu être significative avec un plus large effectif. L'hypothèse émise plus haut, expliquerait ainsi l'hyperfixation plus intense en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA des gliomes à vitesse de croissance lente ( $\text{VCT} < 4\text{mm/an}$ ) tous IDH mutés, par rapport aux gliomes à vitesse de croissance rapide ( $\text{VCT} \geq 4\text{mm/an}$ ) ayant une plus faible proportion d'IDH-mutés (66%) dans notre population. En d'autres termes, seulement une proportion des IDH mutés a un rapport de fixation SUVmaxT/N  $> 1.8$ , donc l'information pronostique apportée par l'IDH et par la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA semble être des informations différentes. Cela suggère que la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA apparaît comme un outil pronostic indépendant et complémentaire de l'IDH.

### **6.1.3 PERSPECTIVE D'APPLICATION CLINIQUE**

Dans la pratique courante, les TEP initiaux sont interprétées avec les IRM, sans données anatomo-pathologiques ni de biologie moléculaire la plupart du temps, et interpréter un ratio élevé de fixation comme de bon pronostic serait inapproprié. Les pistes pour l'avenir seraient de développer des méthodes permettant d'obtenir des facteurs pronostiques histologiques,

comme le statut IDH, par des moyens non invasifs, comme la TEP ou spectroscopie par résonance magnétique.

Ces résultats changent profondément notre vision de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dans l'évaluation des gliomes diffus de grade II-III. Nos prérequis sur les gliomes de grade intermédiaire semblent à présent plus douteux, car initialement basés sur le fait que l'intensité de fixation serait corrélée au grade de malignité ; cette observation étant plus largement étudiée et validée pour le glioblastome (gliome agressif grade IV) dans la détection de récurrence et le suivi post-thérapeutique (48,49). La question clef à présent, est de savoir comment distinguer en TEP, au diagnostic initial, les glioblastomes (de pronostic sombre) des gliomes diffus grade II-III de bon pronostic (VCT<4mm/an et/ou IDH muté), tous deux hyperfixants en TEP  $^{18}\text{F}$ -FDOPA (rapport de fixation T/N>1.8). Au bilan initial, l'approche multimodalité combinant TEP et IRM, peut aider à différencier les grades les plus agressifs (prise de contraste, hétérogénéité, nécrose, volumétrie, vitesse de croissance tumorale). De plus, les glioblastomes ont des rapports SUVmaxT/N de l'ordre de 4-6 selon les études (33), plus élevés que les gliomes de bon pronostic de notre étude avec des rapports SUVmaxT/N entre 2-3. Ceci ouvre des perspectives de recherche pour l'avenir pour valider nos observations.

## **6.2 PRINCIPALES LIMITES**

Notre étude est principalement limitée par :

- un faible effectif comptant une population de 20 patients. Ceci est lié au caractère rétrospectif de l'étude et le choix de critères d'inclusion drastiques : 2 IRM à moins de 3 mois d'intervalle, la réalisation d'une TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA entre les 2 avec un délai le plus court possible par rapport au diagnostic (délai IRM1 et TEP de moins de 2 mois) et la présence de résultats anatomopathologiques concomitants. La faible prévalence de la maladie peut également participer à ce phénomène.
- le caractère monocentrique de l'étude est un avantage en termes de reproductibilité. Mais les résultats ne pourront être généralisés.
- l'intervalle de temps entre l'IRM 1 et l'IRM 2 relativement court de moins de 3 mois ( $82 \pm 39$  jours) : la pente de croissance tumorale ou vitesse de croissance tumorale, qui est un des critères pronostiques de référence dans notre étude, est extrapolée en mm/an à partir des

données de volumétrie entre ces deux examens. Plus ce délai est long, meilleur est la précision de la vitesse de croissance tumorale.

- l'intervalle de temps entre l'IRM 1 et la TEP de moins de 2 mois ( $41 \pm 21$  jours) : ce paramètre pourrait être raccourci, pour avoir un meilleur reflet métabolique des gliomes au diagnostic initial. La population serait mieux définie et donc plus homogène.

### **6.3 CONCLUSION**

Notre étude démontre le grand potentiel de la TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, une méthode non invasive, dans la prédiction de la vitesse de croissance tumorale des gliomes diffus grade II-III, au bilan initial. Elle permet de distinguer dès le bilan initial, un groupe de gliomes de bon pronostic. Une hyperfixation quantifiée par un ratio SUVmax T/N (tumeur sur hémisphère controlatéral normal)  $>1.8$  est significativement associée au groupe de gliome à croissance tumorale lente ( $\text{VCT} < 4\text{mm/an}$ ), indépendamment du statut IDH muté.

Actuellement, nos conclusions ne peuvent être généralisées à d'autres centres, ni avec d'autres radiotraceurs dérivés des acides aminés, en raison de données contradictoires de la littérature et de l'absence d'explications validées sur le mécanisme physiopathologique de cette hyperfixation dans les gliomes diffus de grade intermédiaire de bon pronostic. Nous rappelons également la nécessité d'interpréter une hyperfixation en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA ( $\text{SUVmax} > 1.8$ ) avec le contexte clinique, l'imagerie IRM (morphologique, fonctionnelle) et les données anatomo-pathologiques ou de biologie moléculaire lorsque ces dernières sont disponibles au diagnostic initial (biopsie).

D'autres études prospectives avec un suivi prolongé, à plus large échelle (multicentrique, population plus importante), sont nécessaires pour valider nos résultats et évaluer l'impact pronostique de la TEP  $^{18}\text{F}$ -FDOPA sur la survie des patients atteints de gliomes de grade II-III.

Notre article a été soumis à l'EJNM. Il a été/sera également présenté sous forme de communications écrites à type de posters au congrès national de la Société française de médecine nucléaire (SFMN) en mai 2017, et au congrès européen de l'European association of nuclear medicine (EANM) en octobre 2017 et a fait l'objet d'une présentation orale au cours du congrès annuel de l'association des neuro-oncologues d'expression française (ANOCEF) en juin 2017.

## REFERENCES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncol.* nov 2013;15 Suppl 2:ii1-56.
2. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 1 oct 2008;113(7 Suppl):1953-68.
3. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LAG, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 4 mai 2011;103(9):714-36.
4. Jansen NL, Graute V, Armbruster L, Suchorska B, Lutz J, Eigenbrod S, et al. MRI-suspected low-grade glioma: is there a need to perform dynamic FET PET? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* juin 2012;39(6):1021-9.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2007;114(2):97-109.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* juin 2016;131(6):803-20.
7. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, et al. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol.* nov 2010;68(5):727-33.
8. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, Kujas M, Guillemin R, Galanaud D, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol.* sept 2006;60(3):380-3.
9. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* mai 2013;15(5):595-606.
10. Mandonnet E, Delattre J-Y, Tanguy M-L, Swanson KR, Carpentier AF, Duffau H, et al. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Ann Neurol.* avr 2003;53(4):524-8.
11. Gozé C, Blonski M, Le Maistre G, Bauchet L, Dezamis E, Page P, et al. Imaging growth and isocitrate dehydrogenase 1 mutation are independent predictors for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* août 2014;16(8):1100-9.

12. Galanaud D, Nicoli F, Figarella-Branger D, Roche P, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. [MR spectroscopy of brain tumors]. *J Radiol.* juin 2006;87(6 Pt 2):822-32.
13. Laprie A, Catalaa I, Cassol E, McKnight TR, Berchery D, Marre D, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in newly diagnosed glioblastoma: predictive value for the site of postradiotherapy relapse in a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):773-81.
14. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci.* déc 2009;100(12):2235-41.
15. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol.* déc 2010;177(6):2708-14.
16. Metellus P, Coulibaly B, Colin C, de Paula AM, Vasiljevic A, Taieb D, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta Neuropathol (Berl).* déc 2010;120(6):719-29.
17. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJB, Wesseling P, 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 Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 mars 2010;16(5):1597-604.
18. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology.* 26 oct 2010;75(17):1560-6.
19. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2009;27(25):4150-4.
20. Broholm H, Born PW, Guterbaum D, Dyrbye H, Laursen H. Detecting chromosomal alterations at 1p and 19q by FISH and DNA fragment analysis--a comparative study in human gliomas. *Clin Neuropathol.* déc 2008;27(6):378-87.
21. Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402, Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2006;24(18):2707-14.
22. Peraud A, Kreth FW, Wiestler OD, Kleihues P, Reulen H-J. Prognostic impact of TP53 mutations and P53 protein overexpression in supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* mai 2002;8(5):1117-24.

23. Huncharek M, Kupelnick B. Epidermal growth factor receptor gene amplification as a prognostic marker in glioblastoma multiforme: results of a meta-analysis. *Oncol Res.* 2000;12(2):107-12.
24. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* sept 2007;48(9):1468-81.
25. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre J-Y. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol.* nov 2006;5(11):937-48.
26. Herholz K. Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. *Semin Nucl Med.* janv 2017;47(1):5-17.
27. Singhal T, Narayanan TK, Jain V, Mukherjee J, Mantil J. 11C-L-methionine positron emission tomography in the clinical management of cerebral gliomas. *Mol Imaging Biol MIB Off Publ Acad Mol Imaging.* févr 2008;10(1):1-18.
28. Kinoshita M, Goto T, Arita H, Okita Y, Isohashi K, Kagawa N, et al. Imaging <sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose/<sup>11</sup>C-methionine uptake decoupling for identification of tumor cell infiltration in peritumoral brain edema. *J Neurooncol.* janv 2012;106(2):417-25.
29. Bergmann R, Pietzsch J, Fuechtner F, Pawelke B, Beuthien-Baumann B, Johannsen B, et al. 3-O-methyl-6-18F-fluoro-L-dopa, a new tumor imaging agent: investigation of transport mechanism in vitro. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* déc 2004;45(12):2116-22.
30. Schiepers C, Chen W, Cloughesy T, Dahlbom M, Huang S-C. 18F-FDOPA kinetics in brain tumors. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2007;48(10):1651-61.
31. Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* nov 2003;30(11):1561-7.
32. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, Silverman DH, Geist CL, Walter MA, et al. Correlation of 6-18F-fluoro-L-dopa PET uptake with proliferation and tumor grade in newly diagnosed and recurrent gliomas. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* oct 2010;51(10):1532-8.
33. Janvier L, Olivier P, Blonski M, Morel O, Vignaud J-M, Karcher G, et al. Correlation of SUV-Derived Indices With Tumoral Aggressiveness of Gliomas in Static 18F-FDOPA PET: Use in Clinical Practice. *Clin Nucl Med.* sept 2015;40(9):e429-435.
34. Schwarzenberg J, Czernin J, Cloughesy TF, Ellingson BM, Pope WB, Grogan T, et al. Treatment response evaluation using 18F-FDOPA PET in patients with recurrent malignant glioma on bevacizumab therapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 juill 2014;20(13):3550-9.

35. Verger A, Metellus P, Sala Q, Colin C, Bialecki E, Taieb D, et al. IDH mutation is paradoxically associated with higher (18)F-FDOPA PET uptake in diffuse grade II and grade III gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 14 mars 2017;
36. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Keupp J, Yoshimoto K, et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. févr 2017;27(2):578-88.
37. Floeth FW, Pauleit D, Sabel M, Stoffels G, Reifenberger G, Riemenschneider MJ, et al. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. avr 2007;48(4):519-27.
38. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack H-J, Langen KJ, Reifenberger G, Hamacher K, et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*. févr 2005;102(2):318-27.
39. Roelcke U, Wyss MT, Nowosielski M, Rudà R, Roth P, Hofer S, et al. Amino acid positron emission tomography to monitor chemotherapy response and predict seizure control and progression-free survival in WHO grade II gliomas. *Neuro-oncology*. mai 2016;18(5):744-51.
40. Cher LM, Murone C, Lawrentschuk N, Ramdave S, Papenfuss A, Hannah A, et al. Correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in gliomas using 18F-fluoromisonidazole, 18F-FDG PET, and immunohistochemical studies. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. mars 2006;47(3):410-8.
41. Yamamoto Y, Maeda Y, Kawai N, Kudomi N, Aga F, Ono Y, et al. Hypoxia assessed by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas. *Nucl Med Commun*. juin 2012;33(6):621-5.
42. Stupp R, Hegi ME, Gorlia T, Erridge SC, Perry J, Hong Y-K, et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2014;15(10):1100-8.
43. Duffau H, Taillandier L. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-Oncol*. mars 2015;17(3):332-42.
44. de la Fuente MI, Young RJ, Rubel J, Rosenblum M, Tisnado J, Briggs S, et al. Integration of 2-hydroxyglutarate-proton magnetic resonance spectroscopy into clinical practice for disease monitoring in isocitrate dehydrogenase-mutant glioma. *Neuro-Oncol*. févr 2016;18(2):283-90.
45. Rossi Espagnet MC, Romano A, Mancuso V, Cicone F, Napolitano A, Scaringi C, et al. Multiparametric evaluation of low grade gliomas at follow-up: comparison between

diffusion and perfusion MR with (18)F-FDOPA PET. Br J Radiol. oct 2016;89(1066):20160476.

46. Bund C, Heimburger C, Imperiale A, Lhermitte B, Chenard M-P, Lefebvre F, et al. FDOPA PET-CT of Nonenhancing Brain Tumors. Clin Nucl Med. avr 2017;42(4):250-7.
47. Lopci E, Riva M, Olivari L, Raneri F, Soffietti R, Piccardo A, et al. Prognostic value of molecular and imaging biomarkers in patients with supratentorial glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 21 janv 2017;
48. Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 2014;55(10):1611-6.
49. Ledezma CJ, Chen W, Sai V, Freitas B, Cloughesy T, Czernin J, et al. 18F-FDOPA PET/MRI fusion in patients with primary/recurrent gliomas: initial experience. Eur J Radiol. août 2009;71(2):242-8.
50. Lapa C, Linsenmann T, Monoranu CM, Samnick S, Buck AK, Bluemel C, et al. Comparison of the amino acid tracers 18F-FET and 18F-DOPA in high-grade glioma patients. J Nucl Med. oct 2014;55(10):1611-6.
51. Kratochwil C, Combs SE, Leotta K, Afshar-Oromieh A, Rieken S, Debus J, et al. Intra-individual comparison of <sup>18</sup>F-FET and <sup>18</sup>F-DOPA in PET imaging of recurrent brain tumors. Neuro-oncology. mars 2014;16(3):434-40.

VU

NANCY, le 17 juillet 2017  
Le Président de Thèse

NANCY, le 21 juillet 2017  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Gilles KARCHER**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9946

NANCY, le 25 juillet 2017

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**



---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Introduction :** Dans les gliomes diffus de grades II-III, il a été récemment prouvé qu'une hyperfixation en Tomographie par émission de positons (TEP) à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, et plus particulièrement un rapport de fixation SUVmax tumoral sur le bruit de fond cérébral controlatéral  $> 1,8$ , serait significativement corrélé à la présence de la mutation isocitrate déshydrogénase (IDH), un facteur majeur de bon pronostic histologique. L'objectif de notre étude est de préciser la valeur pronostique de l'hyperfixation des gliomes diffus de grade II-III en  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, en la comparant à la vitesse de croissance tumorale (VCT) en IRM exprimée en mm/an, le seuil  $< 4\text{mm/an}$  étant reconnu comme de bon pronostic. **Matériels et méthodes :** Vingt patients ( $42 \pm 10$  ans, 10 femmes) au diagnostic initial de gliome diffus de grade II-III (dont 17 IDH muté) ont été inclus rétrospectivement. Les rapports de fixation SUVmax tumoraux en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, ont été mesurés dans le même temps que la VCT sur deux IRM successives. **Résultats :** les 5 patients (25%) qui avaient un rapport SUVmax tumoral/cerveau sain (SUVmaxT/S)  $>1,8$ , tous avaient une VCT  $<4\text{mm/an}$  (100%) et une mutation IDH (100%). En outre, un ratio SUVmaxT/S  $>1,8$  était associé à une faible vitesse de croissance  $<4$  mm/an ( $p = 0,04$ ) dans la population totale, mais aussi dans le sous-groupe de patients atteints de mutation IDH ( $p = 0,10$ ), suggérant que ce rapport pourrait fournir une information pronostique différente de celle de la mutation IDH. **Conclusion :** cette étude pilote montre qu'une hyperfixation en TEP à la  $^{18}\text{F}$ -FDOPA, avec un ratio SUVmaxT/S  $>1,8$ , serait prédictive d'une faible croissance des gliomes diffus de grade II/III.

---

## TITRE EN ANGLAIS

A high  $^{18}\text{F}$ -FDOPA uptake is associated with a slow growth rate in diffuse grade II-III gliomas.

**MOTS CLÉS :** Diffuse Low-Grade Glioma ;  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET ; MRI ; IDH mutation ; prognosis

---

**THÈSE :** MÉDECINE SPÉCIALISÉE – MÉDECINE NUCLÉAIRE – ANNÉE 2017

---

**INTITULÉ ET ADRESSE : UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex