

Highlight: Neurochirurgie

Gliomes de bas grade: traiter ou ne pas traiter?

Le traitement et le pronostic des gliomes de bas grade ont radicalement changé au cours des deux dernières décennies grâce aux nouvelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques.

Dr méd. Severina Leu^a, PD Dr méd. Dominik Cordier^a, Prof. Dr méd. Andreas Raabe^b, Prof. Dr méd. Raphael Guzman^a

^a Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Klinik für Neurochirurgie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern

Contexte

Les gliomes diffus font partie des tumeurs malignes du cerveau les plus fréquentes et sont classés en gliomes de bas grade (GBG, grade 2 de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) et en gliomes de haut grade (GHG, grades 3 et 4 de l'OMS). Étant donné que les gliomes ont une croissance diffuse et infiltrante, ils ne sont pas curables avec les traitements actuellement disponibles. Les GBG représentent environ 20–30% de tous les gliomes et presque tous les GBG évoluent vers un GHG après quelques années.

La prise en charge des GBG a toujours été un sujet de controverse et est passée d'une stratégie de «watch and wait» à un traitement précoce et agressif. L'une des raisons en est l'identification de marqueurs moléculaires, qui ne sont pas seulement importants pour la gradation et la classification des tumeurs, mais qui permettent également de se prononcer sur le pronostic et ont une influence sur les mesures thérapeutiques recommandées.

Pour les personnes atteintes de GBG, l'importance d'une résection tumorale précoce et, dans l'idéal, maximale devient de plus en plus évidente. Grâce aux innovations dans les techniques chirurgicales, nous nous rapprochons de cet objectif.

Prise en charge des gliomes de bas grade

La prise en charge des GBG a toujours été controversée et a considérablement évolué ces dernières années, passant d'une stratégie passive de «watch and wait» à un traitement précoce et agressif. Il y a notamment de plus en plus d'études qui montrent que les patientes et patients retirent des bénéfices d'une résection tumorale précoce et aussi complète que possible en termes de survie, d'état fonctionnel et de contrôle des crises [1–4]. Il existe aussi de

plus en plus de preuves concernant le lien entre une résection plus complète et une meilleure survie globale, une meilleure survie sans progression, un délai plus long avant la transformation maligne et un meilleur contrôle des crises [1, 2, 5, 6]. Si les GBG sont réséqués tôt et le plus complètement possible, ils peuvent potentiellement être contrôlés avant qu'ils ne subissent une transformation maligne, ce qui devrait se traduire par une meilleure espérance et qualité de vie. La résection permet également d'obtenir des informations histologiques et surtout moléculaires sur la tumeur, ce qui est de plus en plus important pour les décisions thérapeutiques et l'évaluation du pronostic. Du tissu tumoral peut également être prélevé par biopsie si une résection n'est pas possible. De nombreux GBG sont découverts fortuitement et sont asymptomatiques. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est particulièrement importante pour ces patientes et patients.

Des études récentes ayant réalisé une comparaison de la chimiothérapie et/ou la radiothérapie postopératoires sont parvenues à la conclusion que les patientes et patients atteints d'un GBG avec mutation de l'isocitrate déshydrogénase (*IDH*), âgés de moins de 40 ans et ne présentant pas de tumeur résiduelle visible à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) postopératoire ont tendance à ne pas bénéficier d'un traitement postopératoire immédiat et devraient faire l'objet d'une surveillance active (clinique et par IRM). En cas de progression de la tumeur, un traitement ultérieur (chimiothérapie et/ou radiothérapie) est alors entrepris. Les patientes et patients présentant des GBG dits à haut risque (tumeurs de type *IDH* sauvage, résection tumorale subtotale/biopsie, âge >40 ans) doivent être soumis à un traitement postopératoire immédiat (chimiothérapie et radiothérapie combinées) [7].

Classification actualisée

Les marqueurs moléculaires jouent un rôle de plus en plus important dans la gradation et le pronostic des GBG. Dans la mesure où les marqueurs sont aussi en partie prédictifs, c'est-à-dire qu'ils conduisent à une meilleure réponse thérapeutique, ils sont utilisés comme base pour les décisions thérapeutiques.

Les principaux marqueurs sont les mutations *IDH1/2*, la méthylation du promoteur de la *O6-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT)* et la perte d'hétérozygotie 1p/19q. Ces trois marqueurs ont une pertinence à la fois pronostique et prédictive [8–11]. Les tumeurs avec promoteur de *MGMT* méthylé répondent par exemple mieux aux agents chimiothérapeutiques alkylants [12].

Les mutations *IDH1/2* et le statut 1p/19q ont été intégrés dans la classification OMS des tumeurs cérébrales de 2016, qui a encore été affinée et modifiée lors de la révision de 2021 (fig. 1) [13, 14].

Un autre marqueur de pronostic négatif majeur est la délétion homozygote de l'inhibiteur de kinase cycline-dépendante 2A/B (*CDKN2A/B*). Si une tumeur astrocytaire avec mutation *IDH* est porteuse de cette délétion, elle est classée comme grade 4 de l'OMS dans la nouvelle classification OMS de 2021 et traitée en conséquence, indépendamment de ses caractéristiques histologiques (fig. 1) [14].

Nouveautés dans la technique chirurgicale

Le défi du traitement chirurgical des GBG est de réaliser une résection maximale tout en minimisant le risque de déficits neurologiques postopératoires, en particulier lorsque des zones cérébrales éloquentes sont impliquées. La cartographie et le monitoring des fonctions corticales et sous-corticales, par exemple motrices, sont essentiels pour éviter les déficits

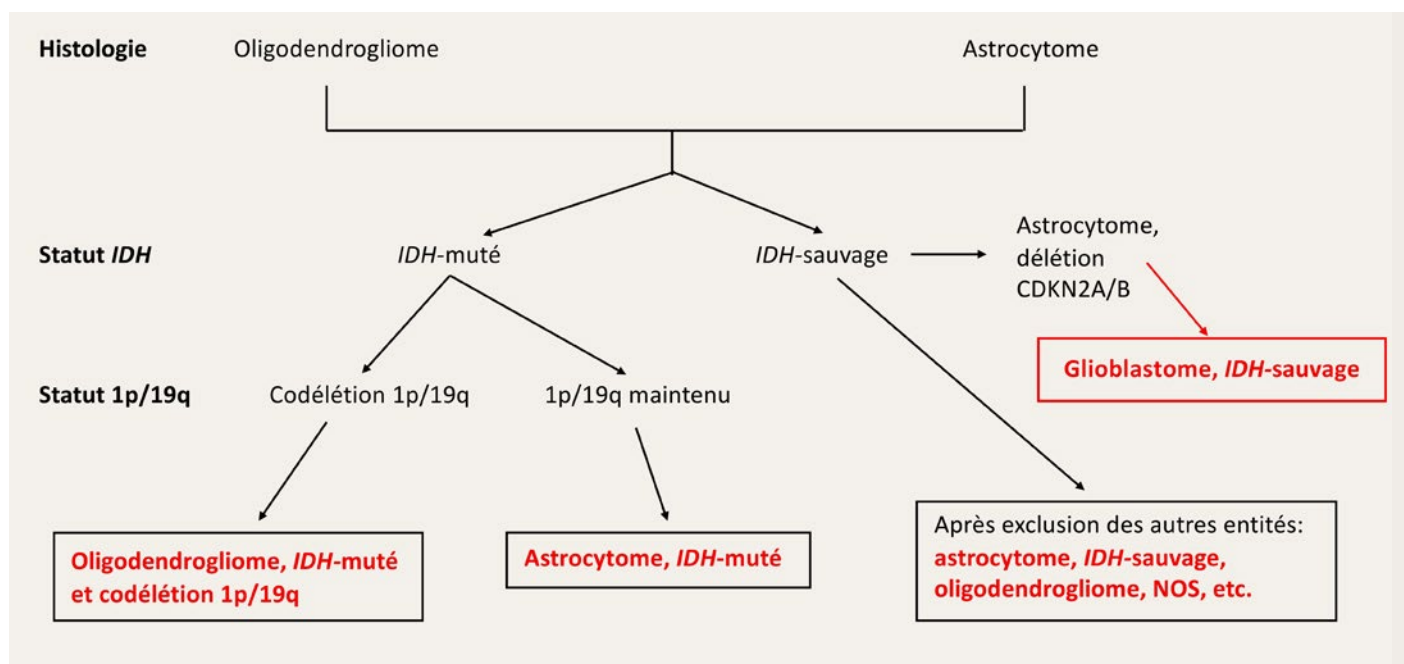


Figure 1: Classification de base résumée et simplifiée des gliomes de bas grade sur la base des lignes directrices actualisées de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016 et 2021 [13, 14]. CDKN2A/B: inhibiteur de kinase cycline-dépendante 2A/B; IDH: isocitrate déshydrogénase; NOS: «not otherwise specified».

postopératoires. Les GBG situés dans ou à proximité des centres du langage sont idéalement opérés chez les patientes et patients éveillés, car il n'est pas possible de surveiller les fonctions du langage chez la personne endormie. Les GBG à proximité ou dans les zones motrices sont aussi de plus en plus souvent opérés à l'état d'éveil.

Alors que l'on s'appuyait autrefois sur une cartographie positive pour identifier les zones fonctionnelles du cortex, des études ont montré que la cartographie négative, c'est-à-dire l'«absence» de fonction, était également pertinente pour maintenir le risque de déficits neurologiques postopératoires à un faible niveau [15]. Cela signifie qu'il n'est plus impératif d'exposer les zones fonctionnelles et que les voies d'abord chirurgicales peuvent donc être plus petites, ce qui permet de raccourcir la durée de l'opération, de réduire la surface de la plaie et d'améliorer le confort de la patiente ou du patient.

Les autres techniques qui rendent la résection des GBG plus sûre et plus efficace sont l'IRM fonctionnelle, la neuronavigation, la meilleure évaluation pathologique intra-opératoire et le monitoring continu des fonctions motrices pendant la résection des tissus à proprement parler. Ce dernier est rendu possible par le développement d'instruments intégrant une stimulation monopolaire dans un aspirateur [16] ou un désintégrateur tissulaire à ultrasons [17]. Ces instruments utilisent la technique de stimulation monopolaire à haute fréquence («train-of-five») et sont équipés

d'une alarme acoustique basée sur les potentiels évoqués moteurs (PEM), qui permet d'estimer la distance par exemple par rapport à la voie pyramidale.

Discussion et perspectives

Le traitement et la classification des GBG ont fortement évolué ces dernières années.

Les preuves concernant le rôle des différents traitements dans les GBG datent d'une époque où la classification moléculaire des GBG n'existait pas encore. Dans les années à venir, on s'attend à un gain d'informations grâce à de nouvelles études sur les GBG classifiés sur le plan moléculaire.

Du fait du développement constant des techniques chirurgicales et de stimulation, il est aujourd'hui possible de réséquer des tumeurs jusqu'à et même dans des zones fonctionnelles qui auraient été auparavant considérées comme inopérables.

Grâce à la découverte croissante de marqueurs moléculaires et à une meilleure compréhension de la tumorigenèse, il est permis d'espérer qu'à l'avenir, les GBG pourront être mieux contrôlés, voire guéris, grâce à des «thérapies ciblées» spécifiques aux patientes et patients.

Correspondance

Dr méd. Severina Leu
Klinik für Neurochirurgie
Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel
severina.leu[at]usb.ch

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09346>.



Dr méd. Severina Leu
Klinik für Neurochirurgie,
Universitätsspital Basel, Basel