

Nouveautés dans la chirurgie des gliomes cérébraux : vers un acte personnalisé

New insights into surgery for brain gliomas: towards a personalized act

Hugues Duffau

*Department of Neurosurgery, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier
Institute of Neuroscience of Montpellier, INSERM U1051, Team « Plasticity of Central Nervous System, Human Stem Cells and Glial Tumors », Hôpital Saint Eloi, CHU Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34091 Montpellier*

Mots clés

- ◆ Gliomes
- ◆ Chirurgie
- ◆ Cartographie fonctionnelle
- ◆ Plasticité cérébrale

Résumé

L'exérèse chirurgicale représente désormais la première option thérapeutique dans les tumeurs gliales cérébrales, notamment dans les gliomes diffus de bas grade - en accord avec les recommandations européennes en vigueur, prônant une attitude interventionniste et non plus attentiste. Toutefois, vu qu'il s'agit d'une pathologie chronique infiltrante du système nerveux central (et non d'une masse tumorale, comme cela a trop souvent été clamé par le passé), l'intervention expose à un risque fonctionnel, surtout pour les gliomes situés en zones « éloquentes ». De fait, les exérèses doivent être effectuées selon des limites fonctionnelles (et non plus strictement oncologiques) à la fois corticales et sous-corticales, grâce à l'utilisation de techniques de cartographie peropératoire chez les patients opérés éveillés. Effectivement, une méta-analyse récente de la littérature portant sur plus de 8 000 patients opérés de gliomes (de bas et de haut grades), sans versus avec stimulations électriques per-chirurgicales, a démontré que l'utilisation d'une cartographie fonctionnelle permettait (i) d'ouvrir les indications chirurgicales en régions classiquement jugées comme « inopérables » (ii) de majorer l'étendue des résections tumorales, avec un impact accru sur les médianes de survie (iii) tout en diminuant significativement le risque de déficits neurologiques permanents. Une telle stratégie chirurgicale n'est toutefois possible que grâce à la meilleure compréhension des bases neurales individuelles des fonctions sensorimotrice, langagière, cognitives et comportementale, via une étude approfondie de la connectivité anatomo-fonctionnelle (« hodotopie ») et des mécanismes de plasticité cérébrale. Cette vision hodotopique et dynamique (et non plus localisationniste et rigide) de l'organisation cérébrale permet ainsi d'évoluer vers un acte opératoire personnalisé.

Keywords

- ◆ Gliomas
- ◆ Surgery
- ◆ Functional mapping
- ◆ Brain plasticity

Abstract

Surgical resection is now the first therapeutic option in glial tumors of the brain, especially in diffuse low-grade gliomas - according to the recent European guidelines which support an active strategy and not a « wait and see » attitude anymore. However, because glioma is a chronic and diffuse disease of the central nervous system (and not a tumoral mass, as claimed for a long time), surgery may generate neurological deficit, in particular for lesions located within eloquent areas. Therefore, resection should be performed according to functional (and not only oncological) boundaries, both at cortical and subcortical levels, thanks to the use of intraoperative mapping techniques in awake patients. Indeed, a recent meta-analysis of the literature investigating more than 8 000 patients who underwent surgery for low-grade and high-grade gliomas, without versus with intraoperative electrostimulation, has demonstrated that cerebral mapping enabled (i) the opening of surgical indications to regions classically considered as « inoperable » (ii) an increase of the extent of tumor resection, with a significant impact on overall survival (iii) while minimizing significantly the risk of permanent neurological morbidity. Such a surgical strategy is possible owing to the better understanding of individual neural basis underlying sensorimotor, language, cognitive and behavioral functions, through a rigorous study of the anatomo-functional connectivity (« hodotopy ») and mechanisms of brain plasticity. This hodotopical and dynamic view (and not localizationist and rigid view) of cerebral organization opens the door to a personalized surgical management.

Les gliomes diffus représentent les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central. Mal délimités, ils infiltrant le parenchyme cérébral en migrant le long des faisceaux de substance blanche (1). Cette entité hétérogène regroupe les gliomes de haut grade, dont le pronostic reste sombre, i.e. avec des médianes de survie de l'ordre de 12 à 18 mois pour les glioblastomes et d'approximativement trois à cinq ans pour les gliomes anaplasiques, ainsi que les gliomes diffus de bas grade (GDBGs). Ces GDBGs correspondent à une tumeur précancéreuse, révélée le plus souvent par une crise

d'épilepsie inaugurale qui survient chez des adultes jeunes menant une vie familiale et socio-professionnelle normale (2). Contrairement aux idées reçues, il n'existe pas de GDBG stable ou « non-évolutive ». La réalisation d'imageries par résonance magnétique (IRM) sérielles avant toute sanction thérapeutique a effectivement objectivé que ces tumeurs avaient une croissance régulière et inéluctable, avec évolution linéaire de leur diamètre moyen de l'ordre de 4 mm/an (3). Cette évolution a été démontrée à la fois dans la phase symptomatique de la maladie (généralement suite à la première

Correspondance :

Professeur Hugues Duffau

Département de neurochirurgie, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier
Tel : +33 (0)4 67 33 66 12 - Fax : +33 (0)4 67 33 69 12 - E-mail : h-duffau@chu-montpellier.fr

crise menant au diagnostic), ainsi que dans les GDBGs de découverte fortuite - imageries effectuées pour des raisons indépendantes, par exemple un traumatisme crânien bénin, chez des patients asymptomatiques (4). Qui plus est, ces gliomes dits « de bas grade » ont une tendance inéluctable à se transformer en gliome de haut grade, rejoignant ainsi le pronostic catastrophique susmentionné une fois dégénérés (2).

Cette meilleure compréhension du comportement biologique des gliomes, en particulier des GDBGs, a débouché sur une modification radicale de la prise en charge, en évoluant d'une attitude attentiste dans les décennies précédentes vers une stratégie thérapeutique plus précoce (5). Le principe consiste à combiner voire répéter de façon séquentielle plusieurs thérapeutiques type chirurgie(s), chimiothérapie(s) et radiothérapie, dans le but non pas de prétendre guérir cette pathologie diffuse du système nerveux central, mais afin de limiter le risque évolutif - et surtout de transformation maligne dans les GDBGs - et donc d'augmenter significativement les médianes de survie. Dans ce contexte, la chirurgie « maximaliste » a vu un regain majeur d'intérêt dans la prise en charge des patients porteurs de gliomes (en particulier GDBG), le dilemme restant cependant d'optimiser les étendues des résections tumorales tout en préservant la qualité de vie (6). De nouvelles avancées tant sur le plan méthodologique que conceptuel ont récemment vu le jour, permettant d'optimiser le ratio bénéfices/risques de la chirurgie.

Impact de la chirurgie sur l'histoire naturelle des gliomes

Le débat concernant l'impact de la résection chirurgicale sur l'histoire naturelle des gliomes a été source d'une importante controverse pendant plusieurs décennies. Toutefois, une revue récente de la littérature (1990-2007) a montré que la chirurgie « radicale » majorait la survie globale, passant de 61,1 mois (résection subtotal) à 90,5 mois (résection totale) dans les GDBGs ; de 64,9 mois (résection subtotal) à 75,2 mois (résection totale) dans les gliomes anaplasiques ; et de 11,3 mois (résection subtotal) à 14,2 mois (résection totale) dans les glioblastomes (7). Il faut toutefois souligner que l'impact réel de la chirurgie a été largement sous-estimé vu l'absence de quantification objective de l'étendue de l'exérèse via une IRM post-opératoire dans la plupart des études. En pratique, de nombreuses résections ont été subjectivement qualifiées de « complètes » par le chirurgien malgré une infiltration péri-cavitaire, expliquant la ré-évolution tumorale et débouchant ainsi sur l'interprétation erronée d'une absence d'efficacité de la chirurgie.

Récemment, la mesure systématique sur une IRM post-opératoire du volume résiduel potentiel de prise de contraste dans les gliomes de haut grade et d'hypersignal FLAIR dans les gliomes de bas grade a été recommandée. Une corrélation statistiquement significative entre l'étendue de la résection chirurgicale et la survie globale a alors été observée dans l'ensemble des séries avec quantification objective du pourcentage d'exérèse, tant concernant les gliomes de haut grade (8) que les GDBGs (2, 5).

Sur la base de ces résultats désormais convergents dès lors que le protocole objectif d'évaluation post-chirurgical a été homogénéisé, la problématique est actuellement résolue, comme en témoigne les recommandations européennes de prise en charge des GDBG : ces dernières stipulent que « la résection chirurgicale représente la première option thérapeutique, dans le but de réséquer maximale la tumeur chaque fois que possible, tout en minimisant la morbidité postopératoire » (9).

Le principe de cyto-réduction chirurgicale ayant donc été avalisé en neuro-oncologie, la recommandation actuelle est d'opérer le plus largement et le plus précocement possible

suite à la découverte d'un gliome, notamment un GDBG. Comme ces gliomes ne correspondent toutefois pas à une « masse tumorale » refoulant le parenchyme mais bien à une maladie cérébrale invasive, les concepts sous-tendant la chirurgie d'exérèse qui vise in fine à enlever une partie du système nerveux central envahi ont dû être revisités (10). La double problématique antagoniste est en effet de respecter la règle universelle « *primum non nocere* » selon ses deux éclairages, i.e. ne pas nuire du fait de l'intervention elle-même, tout particulièrement chez des patients jeunes profitant d'une vie active avant tout traitement ; mais ne pas nuire non plus par inaction en laissant évoluer une pathologie qui reste d'un pronostic gravissime - y compris les GDBGs dès que la transformation maligne survient (6).

Cartographie cérébrale individuelle : résection selon des limites fonctionnelles

Tandis que le principe d'une résection maximaliste semblerait être une priorité absolue selon les résultats cancérologiques rapportés ci-dessus, la chirurgie peut toutefois être limitée en raison du fait que les gliomes infiltrant souvent les zones cérébrales dites « éloquentes », à savoir l'aire motrice supplémentaire, le lobe insulaire, les régions langagières et cognitives au sens large (11). Par conséquent, en raison d'une importante variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle démontrée par l'imagerie fonctionnelle chez les sujets sains et *a fortiori* chez les patients porteurs de gliomes (12) (expliquant pourquoi les repères anatomiques sont certes essentielles mais cependant non suffisants pour une chirurgie cérébrale optimale), des méthodes de cartographie péri- et peropératoires ont été développées ces dernières années. Ainsi, l'imagerie fonctionnelle d'activation (IRM fonctionnelle) a rendu possible la détection des structures corticales « éloquentes » de façon non-invasive lors de la réalisation d'une tâche spécifique. Pourtant, cette technique manque encore de fiabilité, notamment dans gliomes, du fait d'un découplage neurovasculaire, avec une sensibilité seulement de l'ordre de 71 % pour la motricité et de 66 % pour le langage (13). De plus, l'imagerie fonctionnelle est incapable de différencier les sites cruciaux pour la fonction, donc à préserver impérativement durant la chirurgie, de ceux activés car impliqués dans le réseau mais qui sont néanmoins compensables - i.e. pouvant être réséqués avec récupération fonctionnelle à la clé tout en optimisant l'étendue de l'exérèse tumorale. De même, malgré l'essor récent de l'imagerie par tenseur de diffusion, permettant la détection des principaux faisceaux de substance blanche, un telle tractographie n'est pas assez fiable actuellement à l'échelon individuel. En effet, cette méthode est basée sur des reconstructions biomathématiques : les résultats dépendent ainsi du modèle utilisé, en particulier concernant les fibres impliquées dans le langage - d'où une fiabilité de l'ordre uniquement de 82 % (14). Qui plus est, la tractographie ne donne qu'une image anatomique, mais est incapable de renseigner sur le plan de la fonction des faisceaux de substance blanche.

Ces limitations actuelles de l'imagerie ont débouché sur la réactualisation d'une technique chirurgicale popularisée par Penfield dans les années 1930 puis tombée en désuétude pendant plusieurs décennies, à savoir la résection de lésions cérébrales chez des patients opérés éveillés, dans le but de cartographier à l'aide de stimulations électriques les structures fonctionnelles *cruciales* à l'échelon individuel. Le principe est basé sur une inactivation transitoire des zones corticales et sous-corticales (substance blanche et noyaux gris centraux) essentielles pour la fonction, i.e. à l'origine d'une perturbation pendant quelques secondes des tâches effectuées en continu par le patient sur la table opératoire, lorsque ces zones sont stimulées par un train d'ondes électriques (60 Hz, 1 msec, 1 à 4 mA) mimant une véritable « lésion virtuelle

transitoire » (16). Les aires ainsi détectées avant la corticectomie puis au fur et à mesure de l'ablation tumorale sont par conséquent préservées (même si éventuellement infiltrées par la tumeur gliale) afin de ne pas altérer la qualité de vie du patient. Sur la base de ce nouveau concept, les exérèses sont effectuées non plus selon des limites oncologiques et/ou anatomiques, mais selon des limites fonctionnelles cortico-sous-corticales individuelles (Fig. 1). Ce principe implique d'un côté de laisser du gliome envahissant des structures neuro-synaptiques fonctionnellement essentielles dans certains cas de tumeurs très diffuses, ou à l'inverse de continuer à enlever du parenchyme cérébral parfois au-delà des délimitations tumorales démontrées par l'imagerie (à savoir, tant que les aires « éloquentes » non pas été atteintes) lorsque les gliomes sont situés à distance des zones fonctionnelles - débouchant alors sur la réalisation d'une résection « supra-complète », justifiée par le fait que des cellules gliales isolées existent dans une marge de 5 mm à 2 cm autour de l'hypersignal FLAIR montré par l'IRM, y compris dans les GDBGs (17). La balance idéale entre les impératifs oncologiques et fonctionnels peut alors être pondérée pour chaque patient, optimisant l'impact favorable de la chirurgie (6).

La fin du localisationnisme

Ces méthodes de cartographie fonctionnelle ont par ailleurs débouché sur une meilleure compréhension des fondations neurales sous-tendant les différentes fonctions neurologiques, connaissance essentielle tant pour les neurosciences cognitives que pour leur application clinique - notamment en chirurgie cérébrale. Les données récentes issues de ces recherches ont démontré que la vision « localisationniste » de l'organisation du système nerveux central, qui avait prévalu pendant plus d'un siècle, à savoir une aire correspondant à une fonction (par exemple la région de Broca correspondant la « l'aire de la production du langage oral ») n'était en aucun cas le reflet du fonctionnement cérébral réel, et qu'il était donc temps d'évoluer vers une vision « hodotopique » (18). Selon ce modèle (du grec, *hodos* = voies ; *topos* = localisation), le cerveau est en fait constitué de réseaux parallèles distribués, qui incluent à la fois des régions corticales susceptibles de travailler de façon synchrone, et interconnectées par des faisceaux cortico-corticaux (« connectivité horizontale »), mais également des structures sous-corticales modulatrices (notamment les noyaux gris centraux) connectées au cortex par une « connectivité verticale ». Par ailleurs, dans ce concept hodotopique, même si des sites anatomiques parfaitement bien individualisés au sein d'un réseau complexe peuvent faire montre d'un certain degré de spécialisation pour une fonction donnée, une même aire peut cependant être impliquée dans différents sous-réseaux, et donc dans différentes sous-fonctions (18).

De telles considérations a priori très théoriques sont toutefois très utiles au bloc opératoire, notamment pour la chirurgie des GDBGs (19). Ainsi, à l'échelon cortical, il a été mis en évidence grâce aux stimulations peropératoires que la région dite de « Broca » n'était pas « l'aire de la production de la parole », mais que cette fonction était en fait sous-tendue par un réseau plus complexe impliquant le cortex prémoteur ventral, le *gyrus supramarginalis*, la partie latérale du faisceau longitudinal supérieur (connectant ces deux aires corticales entre elles), l'*insula* antérieure et le *putamen* (reliés au cortex prémoteur ventral et supramarginal par des fibres verticales) (20). Au-delà des aspects articulatoires, les cartographies peropératoires ont également étayé l'existence d'une double voie dans le langage, à savoir une voie dorsale impliquée dans le traitement phonologique et sous-tendue par la partie profonde du faisceau longitudinal supérieur (i.e. le faisceau arqué) ainsi qu'une voie ventrale impliquée dans le traitement sémantique de l'information, elle-même consti-

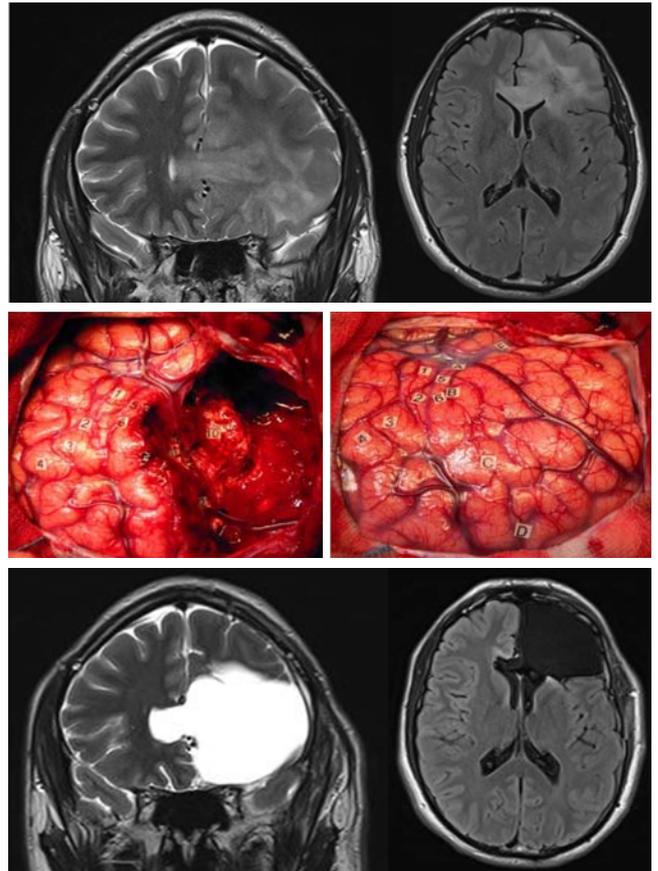


Figure 1

tuée par deux sous-réseaux direct et indirect (21). La voie directe est sous-tendue par le faisceau occipito-frontal inférieur (22) tandis que la voie indirecte est représentée par le faisceau longitudinal inférieur, qui fait un relais au niveau du pôle temporal, pour ensuite se connecter aux régions orbito-frontales via le faisceau unciné (21). De même, des circuits distribués incluant le *gyrus* frontal inférieur gauche, la partie postérieure du lobe temporal et le faisceau longitudinal supérieur ont été montrés comme supportant la faculté de changer volontairement de langue, par exemple de passer d'une langue maternelle à une langue étrangère, ou également comme étant impliqués dans le traitement syntaxique. De nouveaux faisceaux, possiblement participant au traitement sémantique de l'information verbale ou non-verbale chez l'homme, ont été récemment décrits sur la base des stimulations sous-corticales et de la tractographie, comme par exemple le faisceau longitudinal moyen (23). Le rôle de l'hémisphère droit dans le langage a également été reconsidéré du fait des résultats des cartographies pendant les chirurgies éveillées portant sur des gliomes à droite, tant chez des patients gauchers ou ambidextres que droitiers - des cas d'aphasie croisée ayant été observés en peropératoire (24).

Il est à souligner qu'au-delà du langage, incluant également la lecture ou l'écriture, les mêmes observations concernant les autres fonctions neurologiques, à savoir sous-tendues par des circuits distribués, ont pu être reproduites et utilisées pendant les chirurgies cérébrales (13). Notamment, des réseaux complexes ont été identifiés comme à l'origine de la cognition spatiale (incluant en particulier le *gyrus supramarginalis* et une partie du faisceau longitudinal supérieur droit) (25), des fonctions sensorimotrices, de la vision, du calcul, de la reconnaissance des images, voire des fonctions exécutives telles que la mémoire de travail, le contrôle cognitif, l'intégration plurimodale ou encore le jugement (26) - pour n'en citer que quelques-unes. La question posée est désormais

celle de la sélection des tests optimaux pour la phase de cartographie per-chirurgicale chez chaque patient, afin de préserver sa qualité de vie, et ce sur la base de considérations individuelles, i.e. son travail, ses passions, ses loisirs, etc., tout en ne négligeant pas les aspects émotionnels et comportementaux (empathie, théorie de l'esprit, cognition spatiale) - mais tout en se donnant paradoxalement le maximum de chances d'enlever le plus possible de cerveau infiltré par le gliome (27). L'intégration récente du concept dynamique de plasticité cérébrale a joué un rôle majeur dans la résolution de ce dilemme poussant à choisir entre les médianes de survie d'un côté et la qualité de vie de l'autre, puisqu'il est désormais possible d'être plus ambitieux et d'améliorer les deux.

Le potentiel plastique cérébral et son utilisation dans la chirurgie des gliomes

Pendant de nombreuses décennies, il a été postulé que le système nerveux central était organisé de façon fixe (à savoir avec une région cérébrale spécifique correspondant à une fonction précise, comme susmentionné), impliquant ainsi que toute lésion de cette aire engendrait inéluctablement la perte de cette fonction « associée », et ce de façon permanente. De récentes observations, notamment basées sur des résections chirurgicales massives chez des patients porteurs de GDBGs, ont démontré que le cerveau était en fait capable de se réorganiser, certaines aires ou sous-réseaux pouvant être compensés par d'autres une fois endommagés, permettant une récupération fonctionnelle de qualité (19). Ce potentiel de redistribution semble facilité par la lenteur évolutive des GDBGs, expliquant pourquoi les améliorations sont spectaculaires en post-opératoire, contrairement à d'autres pathologies aiguës où pour un même volume et une même localisation lésionnelle que les GDBGs, les déficits neurologiques sont sévères, le cas échéant de façon permanente - notamment après les accidents vasculaires cérébraux (12). Ce mécanisme explique que les déficits pré-thérapeutiques soient plus fréquents dans les gliomes de haut grade que dans les GDBGs, en raison par définition d'une croissance plus rapide dans les tumeurs malignes.

Dans les GDBGs, les études en imagerie fonctionnelle lors du diagnostic à la suite de la première crise d'épilepsie ont montré que si certaines aires restaient « éloquentes » malgré leur infiltration tumorale, une compensation pouvait toutefois avoir déjà eu lieu avant tout traitement oncologique, via un recrutement de structures périlésionnelles et/ou à distance (au sein du même hémisphère ou en contro-hémisphérique) (19). Par ailleurs, en per-chirurgicale, la répétition de cartographies électriques corticales au fur à mesure de la résection tumorale a montré de possibles réarrangements des cartes fonctionnelles en moins d'une heure. De même, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle après les opérations, une fois que le patient avait totalement récupéré de son intervention, a objectivé des modifications des cartes d'activation fonctionnelles par rapport à l'imagerie pré-chirurgicale. Par exemple, il est fréquent de générer un syndrome typique à la suite de résections de GDBG infiltrant l'aire motrice supplémentaire, associant une akinésie, voire un mutisme si la lésion intéresse l'hémisphère dit « dominant » pour le langage. Cependant, ce déficit régresse généralement en quelques jours à quelques semaines, surtout moyennant une rééducation fonctionnelle adaptée. Si une imagerie fonctionnelle est alors réalisée après récupération, et comparée aux cartes pré-chirurgicales, il est possible d'objectiver un recrutement de l'aire motrice supplémentaire et de l'aire prémotrice controlésionnelles, expliquant la reprise d'une vie normale par le patient (28).

En utilisant ce potentiel dit de « plasticité cérébrale » à un stade encore plus avancé, il a été suggéré de réopérer les patients porteurs de GDBG qui n'avaient pas pu bénéficier d'une résection remnologiquement complète lors de la pre-

mière chirurgie, en raison d'une infiltration tumorale au niveau de zones alors toujours « éloquentes ». En effet, le premier acte opératoire étant lui-même générateur de réarrangement des cartes cérébrales (comme mentionné ci-dessus), potentialisé par une rééducation fonctionnelle systématique en post-chirurgicale, voire par la re-croissance lente mais régulière du résidu tumoral, il peut être envisagé de réaliser une seconde résection sous anesthésie locale quelques années après la première - la réorganisation fonctionnelle survenue dans l'intervalle permettant de pousser plus avant l'ablation tumorale tout en préservant la qualité de vie (29). L'incorporation de ces concepts de plasticité et hodotopie (le potentiel plastique étant en effet conditionné par l'organisation en réseaux parallèles distribués, susceptibles de se compenser les uns les autres, du moins dans une certaine limite (18)), a permis d'ouvrir la porte aux des chirurgies de GDBG dans des régions cérébrales classiquement réputées comme étant « inopérables », sans pour autant générer de séquelles, par exemple l'aire de Broca, la région de Wernicke, la région centrale ou encore le lobe insulaire (6, 19).

Résultats : optimisation de la balance onco-fonctionnelle de la chirurgie des gliomes

L'incorporation de ces concepts de cartographie individuelle, d'organisation hodotopique et de plasticité cérébrale a permis de trouver l'équilibre idéal entre les impératifs oncologiques et fonctionnels dans la chirurgie des gliomes, notamment GDBGs. Effectivement, même si pour des raisons éthiques, une étude prospective randomisée est inenvisageable, il faut toutefois souligner qu'une série chirurgicale a comparé les résultats à la fois fonctionnels et oncologiques dans deux groupes consécutifs de patients opérés d'un GDBG dans la même institution - sans cartographie dans la première période, puis avec cartographie dans la seconde (30). Tout d'abord, les patients qui n'étaient pas sélectionnés pour une chirurgie d'exérèse du fait d'une localisation tumorale en zone « éloquente » dans le premier groupe ont pu bénéficier d'une résection grâce à l'utilisation d'une cartographie peropératoire. En d'autres termes, la seule véritable contre-indication d'opération dans les GDBGs est une tumeur très infiltrante type gliomatose. Par ailleurs, malgré un taux d'interventions plus fréquent en régions fonctionnelles, la cartographie individuelle perchirurgicale a débouché sur une diminution statistiquement significative du taux de séquelles, à savoir moins de 2 % - alors que les séries chirurgicales sans stimulation électrique rapportaient des taux de déficits sévères permanents entre 13 et 27.5 % (moyenne aux alentours de 19 %). Qui plus est, au-delà du fait qu'il est désormais possible de préserver les fonctions cérébrales pendant les interventions, il faut insister sur le fait qu'une chirurgie pour tumeur gliale peut aussi optimiser la qualité de vie via une amélioration des fonctions cognitives (surtout si une rééducation postopératoire est effectuée) et un contrôle de l'épilepsie. Enfin, une telle stratégie basée sur la réalisation de résections selon des limites fixées par la cartographie électrique en temps-réel, permet une augmentation significative des étendues de résections dans les gliomes, à l'origine d'un allongement des médianes de survie - qui ont globalement doublé dans les GDBGs (30).

Il est important de souligner que ces résultats ont été vérifiés par une méta-analyse récente portant sur 8 091 patients opérés de 1990 à 2010 d'un gliome (de bas grade ou de haut grade) sans versus avec cartographie fonctionnelle peropératoire. Cette étude (de niveau d'évidence de preuve 1) a démontré que l'utilisation des stimulations électriques permettait (i) une augmentation statistiquement significative des indications chirurgicales dans des régions cérébrales a priori considérées comme étant « éloquentes » et donc classique-

ment non opérées (par exemple l'aire de Broca ou le lobe insulaire) (ii) pour autant une minimisation significative des risques de séquelles neurologiques, réduites à 3.4 % (intervalle de confiance 95 %, 2.3 % à 4.8 %) alors que de l'ordre de 8.2 % (intervalle de confiance 95 %, 5.7 % à 11.4 %) sans utilisation de technique de cartographie (iii) une amélioration significative de la qualité de vie des patients grâce à un contrôle de l'épilepsie dans approximativement 80 % des patients mais aussi du fait d'une rééducation fonctionnelle spécifique post-chirurgicale désormais systématique (iv) et en parallèle une maximisation de l'étendue de la résection tumorale, significativement optimisée en appliquant le principe d'une ablation « selon des limites fonctionnelles cortico-sous-corticales » - à savoir 75 % de résections « complètes » avec cartographie *versus* 58 % sans cartographie (31).

Ces résultats de méta-analyse portant sur 90 études indiquent donc que les stimulations électriques avec cartographie fonctionnelle peropératoire devraient dorénavant représenter le standard chirurgical pour la résection des gliomes cérébraux (31).

Conclusions

L'étude de l'histoire naturelle d'une pathologie (le gliome) ainsi que des réactions que celle-ci génère au niveau de son hôte (le cerveau) a débouché sur une modification paradigmatique radicale de la neurochirurgie oncologique. Le principe est dorénavant d'opérer non plus quand un déficit neurologique est apparu, mais au contraire tant que l'examen du patient est normal, donc le plus tôt possible dès que le diagnostic est posé - en particulier dans les GDBGs. Cette attitude permet de retarder la transformation anaplasique du GDBG, et ainsi de majorer significativement les médianes de survie, tout en préservant la qualité de vie en utilisant le potentiel de plasticité sus-décrit. Une telle stratégie n'est toutefois possible qu'en s'adaptant aux cartes fonctionnelles individuelles à la fois corticales et sous-corticales, via l'éveil des patients en peropératoire, dans le but de réaliser des résections maximalistes selon des limites fonctionnelles - et ainsi de préserver les sites cruciaux au sein des réseaux neuro-synaptiques. En effet, comme il est difficile en préopératoire de reconnaître les limites réelle de l'infiltration tumorale du fait d'un manque de sensibilité de l'imagerie actuelle, le principe est d'effectuer une résection « guidée par la fonction » et non pas « guidée par l'image ». Il est aussi envisageable d'adopter une vision dynamique en réopérant les patients plusieurs années après la première chirurgie (parfois deux voire trois fois), certes avant la transformation anaplasique du résidu tumoral, mais après que les mécanismes de plasticité aient permis une réorganisation fonctionnelle substantielle (ce qui est vérifiable en renouvelant une imagerie fonctionnelle non invasive et en la comparant aux cartes initiales chez le même patient). Ainsi, grâce à cette étroite interconnexion entre les neurosciences cognitives et la neurochirurgie cérébrale, il devient possible de poser les bases de ce qui pourrait être appelée une « neurooncologie fonctionnelle », visant à optimiser à la fois la durée mais également la qualité de vie des patients porteurs de gliomes. La prochaine étape sera d'utiliser les modèles biomathématiques pour tenter de prédire le potentiel de réorganisation fonctionnelle à l'échelon individuel, et donc adapter la stratégie thérapeutique en conséquence. En résumé, cette vision hodotopique et dynamique (et non plus localisationniste et rigide) de l'organisation cérébrale permet d'évoluer vers un acte opératoire personnalisé. Dans ce contexte, un dépistage précoce des gliomes semblerait légitime pour construire une « neurochirurgie oncologique prophylactique » (32) (Fig. 1).

Discussion en séance

Question de J Natali

La chimiothérapie. Quand ? Comment ?

Réponse

De nouvelles molécules ont vu le jour il y a quelques années en neuro-oncologie, en particulier dans le cadre des gliomes diffus de bas grade. Notamment, le Témazolomide a l'avantage d'être administré per os avec un minimum de risques de complications et une préservation de la qualité de vie dans la vaste majorité des patients. Par conséquent, il est désormais envisageable de donner une chimiothérapie précocement chez des patients qui continuent à mener une vie active tant sur le plan social que professionnel, dans le but de stabiliser la tumeur et ainsi de limiter les risques transformation maligne des gliomes diffus de bas grade - particulièrement à la suite d'une chirurgie d'exérèse incomplète pour des raisons fonctionnelles, avec reprise évolutive du résidu à la clé, et impossibilité de réopérer (chimiothérapie « adjuvante »). Qui plus est, dans certains cas, ce traitement peut également faire régresser (du moins en partie) l'infiltration tumorale profonde, au niveau des structures inopérables, et de fait ouvrir la porte à une (ré-) intervention d'exérèse (chimiothérapie « néoadjuvante »). De nouvelles stratégies thérapeutiques multimodales commencent donc à être élaborées dans les gliomes, avec une vision beaucoup plus dynamique (i.e. basée sur plusieurs étapes de traitement espacées de plusieurs mois voire le cas échéant de plusieurs années).

Question d'H Bismuth

Puisqu'on peut suppléer à des facteurs dont l'aire a été enlevée, peut-on imaginer agir en les améliorant sur des facteurs qu'on n'a pas supprimés, en dehors de toute pathologie ?

Réponse

Le caractère dynamique de l'organisation cérébrale en réseaux parallèles distribués interconnectés et capables de se compenser (dans une certaine mesure) lors de lésions du système nerveux central a ouvert la porte vers un potentiel de réorganisation massif jusqu'à lors insoupçonné. De fait, il n'est pas inconcevable d'envisager une potentialisation de ces mécanismes de plasticité dans un cadre physiologique afin par exemple de faciliter l'apprentissage. De telles recherches ont commencé à être conduites de façon non-invasive en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne, à l'origine d'une diminution du temps de réaction des volontaires sains (pendant notamment certaines tâches de langage). Il convient toutefois de rester très prudent dans les applications éventuelles d'une telle « manipulation » des réseaux neuro-synaptiques, surtout en dehors de toute pathologie - une réflexion éthique se devait d'être menée.

Question de J Philippon

Afin de réaliser l'exérèse la plus complète possible, y a-t-il intérêt à essayer de déterminer plus précisément les limites tumorales anatomiques en utilisant les méthodes d'immunofluorescence ?

Réponse

Tout d'abord, les méthodes d'immunofluorescence ne permettent à l'heure actuelle pas un marquage des gliomes diffus de bas grade, mais uniquement des gliomes malins - qui plus est, seulement la zone qui se rehausse après injection de produit de contraste sur l'imagerie, à savoir la « partie émergée de l'iceberg » et en aucun cas l'ensemble de la pathologie tumorale diffuse. Par ailleurs, cette technique n'est pas capable d'identifier les structures cérébrales cruciales pour la fonction, ces dernières pouvant néanmoins être envahies par la partie infiltrante du gliome. Par voie de conséquence, le double risque de se baser sur l'immunofluorescence au bloc opératoire est de ne pas effectuer une résection maximaliste sur un plan oncologique (par défaut de visualisation d'une portion de la tumeur, tout particulièrement dans les gliomes de bas grade) et/ou de majorer les risques de séquelles neurologiques par défaut de cartographie fonctionnelle indivi-

duelle. C'est la raison pour laquelle la technique des stimulations électriques directes, notamment chez les patients éveillés, permettant un repérage en temps-réel des zones essentielles sur le plan fonctionnel, tant au niveau cortical que sous-cortical, reste la méthode de référence dans la chirurgie des gliomes. Il est en effet possible de réaliser une résection d'une portion du cerveau non cruciale, envahie par une maladie tumorale chronique et diffuse, selon des limites fonctionnelles et non pas « anatomiques/oncologiques ». Un tel raisonnement a débouché sur une optimisation de l'étendue des résections lésionnelles tout en minimisant la morbidité postopératoire, comme récemment démontré dans la seule méta-analyse de la littérature dans les gliomes (donc avec un niveau d'évidence maximum de classe I).

Conflit d'intérêt

Aucun

Financement

Aucun

Références

- Mandonnet E, Capelle L, Duffau H. Extension of paralimbic low-grade gliomas: toward an anatomical classification based on white matter invasion patterns. *J Neurooncol* 2006 ; 78 : 179-85.
- Duffau H. Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults: Natural History, Interaction with the Brain, and New Individualized Therapeutic Strategies. Duffau H (Ed.), Springer London, in press.
- Pallud J, Taillandier L, Capelle L, Fontaine D, Peyre M et al. Quantitative morphological MRI follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates. *Neurosurgery* 2012 ; 71 : 729-39.
- 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* 2010 ; 68 : 727-733.
- Duffau H. Surgery of low-grade gliomas: towards a « functional neurooncology ». *Curr Opin Oncol* 2009 ; 21 : 543-9.
- Duffau H. The challenge to remove diffuse low grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien)* 2012 ; 154 : 569-74.
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery* 2008 ; 62 : 753-66.
- Stummer W, Kamp MA. The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol* 2009 ; 22 : 645-9.
- Soffietti R, Baumert BG, Bello L, von Deimling A, Duffau H, Fréney M, et al. - Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 1124-33.
- Duffau H. A new concept of diffuse (low-grade) glioma surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2012 ; 38 : 3-27.
- Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas: comparison with glioblastomas and review of hypothesis. *Cancer* 2004 ; 100 : 2622-6.
- Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain* 2007 ; 130 : 898-914.
- Duffau H. Brain Mapping: From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications. Duffau H (Ed.), Springer Wien New York, 2011.
- Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, et al. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg* 2010 ; 112 : 503-11.
- Penfield W, Bolchey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937 ; 60 : 389-443.
- Duffau H. Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother* 2005 ; 5 : 473-85.
- Yordanova Y, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO grade II gliomas within "noneloquent" areas in the left dominant hemisphere: toward a "supratotal" resection. *J Neurosurg* 2011 ; 115 : 232-9.
- de Benedictis A, Duffau H. Brain hodotopy: from esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery* 2011 ; 68 : 1709-23.
- Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 476-86.
- Duffau H. The anatomo-functional connectivity of language revisited: new insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 2008 ; 4 : 927-34.
- Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang*, in press.
- Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L. New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain* 2005 ; 128 : 797-810.
- De Witt Hamer PC, Moritz-Gasser S, Gatignol P, Duffau H. Is the human left middle longitudinal fascicle essential for language? A brain electrostimulation study. *Hum Brain Mapp* 2011 ; 32 : 962-73.
- Vassal M, Le Bars E, Moritz-Gasser S, Menjot N, Duffau H. Crossed aphasia elicited by cortical and subcortical stimulation in awake patients. *J Neurosurg* 2010 ; 113 : 1251-8.
- Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, Vole E, Lévy R, Dubois B, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science* 2005 ; 309 : 2226-8.
- Plaza M, Gatignol P, Cohen H, Berger B, Duffau H. A discrete area within the left dorsolateral prefrontal cortex involved in visual-verbal incongruence judgment. *Cereb Cortex* 2008 ; 18 : 1253-9.
- Duffau H. Awake surgery for non-language mapping. *Neurosurgery*, 2010 ; 66 : 523-9.
- Krainik A, Duffau H, Capelle L, Cornu P, Boch AL, Mangin JF, et al. Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 2004 ; 62 : 1323-32.
- Gil Robles S, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing multiple-stages surgical approach for WHO grade II gliomas in eloquent areas: a combined study using longitudinal functional MRI and intraoperative electrical stimulation. *J Neurosurg* 2008 ; 109 : 615-24.
- Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 845-51.
- de Witt Hamer PC, Gil Robles S, Zwinderman A, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2559-65.
- Duffau H. Awake surgery for incidental WHO grade II gliomas involving eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)* 2012 ; 154 : 575-84.