



Thèse

2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Microchirurgie des gliomes limbiques et paralimbiques : évaluation  
neuropsychologique péri-opératoire

---

May, Adrien

**How to cite**

MAY, Adrien. Microchirurgie des gliomes limbiques et paralimbiques : évaluation neuropsychologique péri-opératoire. Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:159561

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159561>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:159561](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:159561)

Section de médecine clinique  
Département des Neurosciences Cliniques  
Service de Neurochirurgie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Karl Schaller

---

# **" Microchirurgie des gliomes limbiques et paralimbiques : Évaluation neuropsychologique péri-opératoire"**

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Adrien MAY**

de

Bagnes (VS)

Thèse n° 11100

Genève 2021

# Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
Préambule .....	4
Anatomie et fonction du système limbique.....	5
Gliomes limbiques.....	5
Importance de la neuropsychologie chez le patient souffrant de gliome.....	6
Chirurgie des tumeurs du système limbique et paralimbique.....	6
Classification de Yasargil .....	8
Question d'étude .....	9
<b>Méthode</b> .....	<b>10</b>
Dessin de l'étude et sélection des patients .....	10
Variables .....	10
Analyse statistique.....	10
Commission d'éthique .....	11
<b>Résultats</b> .....	<b>11</b>
Bilans préopératoires .....	14
Bilans postopératoires immédiats.....	18
<b>Discussion</b> .....	<b>20</b>
Préopératoire.....	20
Postopératoire.....	21
<b>Conclusion</b> .....	<b>23</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>24</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>24</b>

## **Résumé**

Les gliomes sont des tumeurs du cerveau qui en se développant dans le système limbique et paralimbique, altèrent des fonctions sensorielles et cognitives primaires comme l'olfaction, la représentation du soi, la mémoire ou la participation aux émotions. L'étude des bilans neuropsychologiques de 30 patients retrouve une atteinte préopératoire plus sévère pour les gliomes de haut grade comparativement aux bas grades. En revanche, les tumeurs de bas grades présentent une détérioration neuropsychologique plus marquée en postopératoire. Cette série limbique retrouve une prédominance d'atteinte préopératoire des fonctions exécutive, mnésique et attentionnelle. En dépit de ces constatations, une corrélation topographique statistiquement significative ne peut être obtenue. Cette étude constitue néanmoins une des premières évaluant spécifiquement les atteintes neuropsychologiques par des gliomes du système limbique et paralimbique. La réalisation d'un bilan des fonctions limbiques plus complet comprenant analyse de l'olfaction, des émotions et de la conscience du soi est proposée.

## **Introduction**

### **Préambule**

La découverte d'un gliome est un évènement majeur dans la vie d'un patient. La progression naturelle de ces tumeurs cérébrales va engendrer une altération des différentes fonctions cérébrales (1,2). Les malades vont alors développer des atteintes neurologiques parmi lesquelles des déficits moteurs, sensitifs, visuels, ou encore de la parole. Ces altérations neurologiques sont habituellement facilement décelables et quantifiables par les médecins impliqués en première ligne dans la prise en charge du patient. En revanche, si une altération cognitive est remarquée, son analyse et bilan requiert l'avis de spécialistes en neuropsychologie. Ainsi, un bilan neuropsychologique est effectué en parallèle des investigations classiques d'une tumeur cérébrale (3). En fonction de la situation, il est décidé si la tumeur est opérable, par quel abord, avec quels moyens auxiliaires et avec quel but. Une résection totale est-elle raisonnablement réalisable ou est-ce une biopsie à visée de documentation histologique qui semble la plus adaptée ?

Dans ce contexte, l'analyse du fonctionnement neuropsychologique du malade est d'une importance capitale. En effet, si une souffrance sévère est notée avec une dysfonction cérébrale importante, la traversée chirurgicale et l'altération d'aires cérébrales préalablement atteintes pourra faciliter le geste du neurochirurgien. En revanche, un patient en excellente situation neuropsychologique et neurologique représentera un défi majeur. Dans ce contexte, toute altération iatrogène du fonctionnement cérébral aura des conséquences pour le patient.

Les gliomes sont diagnostiqués chez 4 à 11 patients sur 100000 chaque année (4). Leur développement présente la particularité d'envahir progressivement le parenchyme cérébral en suivant les fibres de la substance blanche jusqu'à altérer son fonctionnement. Plusieurs types de gliomes sont répertoriés et classifiés selon leur nature histologique et leur agressivité. La classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales, révisée et mise à jour régulièrement fait référence (5). Cette classification sépare les tumeurs en 4 grades d'agressivité eux-mêmes regroupés en bas grade (OMS I et II) et haut grade (OMS III et IV) (5). Une altération neurologique progressive se prononce de manière plus ou moins rapide, et plus ou moins criante selon la localisation du gliome. En dehors de l'invasion directe du parenchyme, d'autres aspects reliés à la présence de la tumeur engendrent des altérations du fonctionnement cérébral tels que l'œdème périlésionnel, les crises d'épilepsie, ou les phénomènes compressifs liés aux différents engagements possibles.

L'altération du fonctionnement cérébral est dépendante principalement de la localisation de la lésion. Un gliome occipital droit engendrera une souffrance visuelle sur l'hémichamp gauche, une lésion cérébelleuse gênera entre autres la coordination, une atteinte du cortex moteur produira une parésie motrice controlatérale. La connaissance de l'anatomie cérébrale et de la répartition des fonctions neurologiques est nécessaire pour évaluer le risque opératoire, estimer les potentiels déficits et pouvoir guider les soins pour obtenir un résultat optimal.

Les gliomes peuvent se développer dans toutes les parties du système nerveux central y compris le système limbique et paralimbique. Le système limbique se situe au cœur du cerveau, principalement sur ses faces médiale et basale. Il est au centre du fonctionnement cérébral et représente une des parties les plus anciennes du cerveau. Des fonctions essentielles y sont traitées et développées puisque les émotions comme la peur, l'olfaction, la gustation, la mémoire, la conscience du soi, ou encore l'intégration de signaux interoceptifs lui sont attribuées (6–8). Bien que la littérature scientifique rapporte une multitude de données et d'études sur son

fonctionnement, il n'existe que peu de données neuropsychologiques cliniques chez les patients porteurs de gliomes limbiques et paralimbiques et sur leur évolution périopératoire.

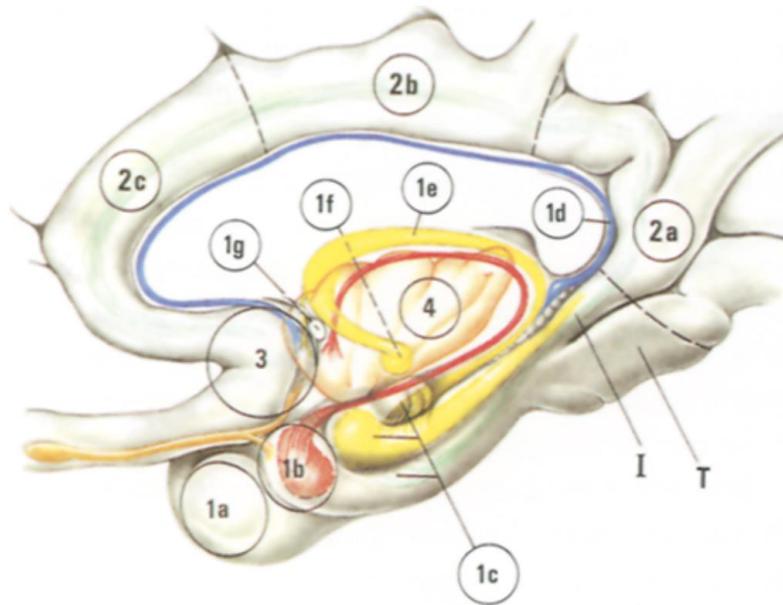
### **Anatomie et fonction du système limbique**

En 1861, Paul Broca, célèbre médecin français propose le nom de « grand lobe limbique » (9). Par la suite, Paul MacLean divise le système limbique en trois entités. Il parle alors de « triune brain » comprenant le *cerveau reptilien*, composé du mésencéphale et du striatum, du *cerveau paléomammalien* représentant le cortex cérébral rudimentaire de certains reptiles jusqu'au lobe limbique des mammifères inférieurs, puis finalement du *néocortex* propre aux mammifères évolués et occupant chez l'homme un volume prépondérant (8). C'est la nécessité de condenser ce cortex dans l'espace limité offert par la boîte crânienne qui lui a donné ses fameuses circonvolutions (10). Par ce phénomène de croissance par étapes, le système limbique et ses composantes paralimbiques se retrouvent donc en profondeur, proche du plan basal et médian (10). C'est entre autres cette position profonde qui rend complexe les chirurgies du système limbique. La cytoarchitecture des couches corticales est également variable selon l'ancienneté des structures cérébrales. On décrit généralement le néocortex (six couches cellulaires), le mesocortex (trois à cinq) et l'allocortex (une à deux). Le système limbique, ancien et simple, regroupe l'allocortex, les structures paralimbiques composent le mesocortex qui voisinent les régions néocorticales des êtres vivant les plus développés (2).

Si on sépare ses composants par portions anatomiques, le système limbique est composé de l'amygdale, de l'hippocampe, du fornix jusqu'aux corps mamillaires, et enfin du thalamus. Les zones para limbiques sont quant à elles composées du cortex cingulaire, de l'insula et du cortex de la région frontobasale. L'évolution de la science depuis le début du XXe siècle a vu plusieurs définitions et regroupements se faire. Ainsi, on peut trouver une certaine variabilité dans les définitions du système limbique.

### **Gliomes limbiques**

De par son ancienneté phylogénétique et sa position centrale dans le cerveau, le système limbique reste difficilement accessible chirurgicalement et au prix d'un risque périopératoire élevé. On conçoit le fonctionnement du système limbique en circuit où les structures qui la composent s'organisent en forme de C. Classiquement, les gliomes s'étendent dans le système limbique tout en respectant les structures néocorticales plus récentes, les ganglions de la base ou les ventricules. Pour l'heure, il n'existe pas d'explication claire pour ce phénomène, mais la supposition prévalant considère que l'aspect phylogénétique et cytoarchitectonique propre à la région limbique permet aux gliomes de progresser préférentiellement en son sein (10). On estime en revanche que les lésions qui envahissent les structures avoisinantes, habituellement épargnées, typiquement une invasion du putamen par un gliome insulaire, sont des lésions de nature plus agressive avec une capacité d'envahissement majorée (12). Cette théorie selon laquelle les gliomes ont une affinité particulière à disséminer le long du système limbique est évoquée par plusieurs auteurs (10,13,14).



Drawing 1. Artist's representation of the insula, limbic, and paralimbic system: *1a* temporal pole; *1b* amygdala; *1c* hippocampus/parahippocampus; *1d* indusium griseum; *1e* fornix; *1f* mammillary body; *1g* septal nuclei; *2a* posterior cingulate gyrus; *2b* middle cingulate gyrus; *2c* anterior cingulate gyrus; *3* orbitofrontal lobe; *4* insula  
*I* Isthmus of cingulate gyrus; *T* lateral temporo-occipital gyrus

**Dessin** de Peter Roth, utilisé par Yasargil pour subdiviser le système limbique en localisations tumorales (10). T : gyrus temporo-occipital latéral. I : isthme du gyrus cingulaire

### **Importance de la neuropsychologie chez le patient souffrant de gliome**

Chaque aire cérébrale participe au fonctionnement neurocognitif. On peut ainsi suspecter des dysfonctions différentes selon l'endroit du cerveau atteint. Certains auteurs ont rapporté un impact du fonctionnement cognitif sur la survie et ainsi souligné l'importance d'un bilan neuropsychologique bien réalisé (15–17). La progression du gliome diminuera la qualité de vie du patient en altérant sa fonction cognitive (18). Ainsi, un bilan complet permettra de réduire et tenter de limiter l'atteinte neuropsychologique (19). Zarino et al rapportent de surcroît une corrélation entre la détérioration neuropsychologique et la progression tumorale au suivi de patients opérés de gliomes de haut grade (20). Duffau souligne l'importance du monitoring intraopératoire des fonctions cognitives et des émotions (21). De nos jours, la mesure de la qualité de vie n'est plus uniquement liée aux fonctions phasiques et motrices, mais prend désormais en compte les fonctions cognitives. Cependant, la réalisation du bilan neuropsychologique présuppose une collaboration suffisante du patient. Or, dans certains cas, la confusion ou la fatigabilité est telle que le bilan est très limité voire non réalisable. Par ailleurs, la barrière de la langue limite également la bonne complétion des bilans. On saisit l'importance de réaliser un bilan complet mais aussi les difficultés significatives qui peuvent être rencontrées.

### **Chirurgie des tumeurs du système limbique et paralimbique**

Pendant longtemps, la région limbique et spécifiquement la région insulaire était considérée difficilement accessible, dangereuse et presque inopérable. Les chirurgiens étaient peu enclins à y

accéder en raison du risque de dommages collatéraux liés à une blessure vasculaire (artères sylviennes, artères lenticulostrées), à un œdème lié à la manipulation chirurgicale ou à une lésion directe de parenchyme sain. Toutefois avec l'amélioration des techniques chirurgicales notamment l'avènement du microscope opératoire, un renouveau des concepts chirurgicaux a permis aux lésions limbiques de regagner l'intérêt des neurochirurgiens (22). On a vu ainsi se développer un intérêt pour les différentes voies d'abord et approches chirurgicales du système limbique (23–25). A titre d'exemple, la chirurgie de l'insula s'est développée avec la description d'abord transoperculaires et transsylvien, la chirurgie de l'hippocampe et de l'amygdale a vu arriver des abord plus sélectifs tentant d'épargner les régions avoisinantes (26–29). On a pu commencer à mesurer la souffrance du parenchyme cérébral en observant les IRMs post opératoires. L'analyse de l'œdème lié aux rétracteurs ou de la survenue d'ischémies iatrogènes a permis d'affiner les techniques. En revanche, si la chirurgie de ces lésions s'est développée sur le plan technique, il n'existe que très peu de données analysant le fonctionnement neuropsychologique des patients opérés de tumeurs limbiques et paralimbiques (30). Ceci vient certainement de la difficulté à explorer et comprendre pleinement les fonctions du système limbique et de ses aires paralimbiques.

La décision d'opérer ou non un malade est fonction du bénéfice que va apporter la chirurgie (exérèse de la lésion, documentation histologique) contrebalancée par les risques encourus (déficits neurologiques, cognitifs, perte d'autonomie). Il est démontré que générer un déficit neurologique après une intervention visant à réséquer une tumeur cérébrale diminue la durée de survie du patient (31). Les aires dites éloquentes (cortex moteur et sensitif primaires, régions de Broca et de Wernicke, cortex visuel primaire) et les faisceaux associatifs majeurs sont considérés très importantes et ainsi à éviter pour limiter ces risques (32,33). Le fonctionnement cognitif du système limbique inclut également des fonctions capitales pour conserver une bonne qualité de vie. La mémoire, les émotions, l'olfaction en sont des exemples simples. La connaissance du fonctionnement neuropsychologique limbique chez les patients porteurs de tumeurs est un élément capital pour le choix thérapeutique et les suites opératoires. Il est manifeste qu'on ne gagne rien à rendre un malade libre de tumeur mais en contrepartie amnésique, complètement dysexécutif et aphasique sévère. Pour diminuer ces risques neurochirurgicaux, plusieurs développements techniques ont permis de rendre les chirurgies de résection oncologique plus sûres.

#### *Localisation préopératoire des fonctions cérébrales*

Il s'agit de localiser avec précision les aires éloquentes et leur relation avec la région tumorale. L'IRM permet d'obtenir une image de haute résolution avec l'avènement des machines 3 Tesla et peut être bientôt des 7 Tesla. Les IRM fonctionnelles permettent la cartographie de certaines fonctions spécifiques évaluée par une tâche lors de l'examen. D'autres techniques de localisation des fonctions cérébrales existent. Plus récemment, le développement de la stimulation magnétique transcrânienne naviguée a permis de localiser les fonctions motrices et langagières (34,35).

#### *Surveillance intraopératoire de la fonction cérébrale*

Au bloc opératoire, il est nécessaire d'assurer au maximum la sécurité des fonctions cérébrales en épargnant les zones fonctionnelles délimitées en préopératoire. Pour ce faire, il existe deux grandes techniques : la chirurgie sous anesthésie générale avec neuromonitoring, et la chirurgie en condition éveillée (36). Ces deux techniques visent à vérifier l'intégrité fonctionnelle de régions corticales, sous corticales et des faisceaux de fibres blanches importantes pour le patient. Lors du monitoring de la fonction motrice sous anesthésie générale, on place des électrodes de stimulation au niveau du scalp en regard du cortex moteur primaire et dans les muscles des membres que l'on souhaite examiner. Le déclenchement d'une stimulation électrique microvoltée au niveau du scalp permet de stimuler le faisceau cortico-spinal jusqu'à déclencher une contraction dans les muscles de l'hémicorps contra-latéral. Si la réponse de contraction enregistrée n'est pas diminuée, on pourra

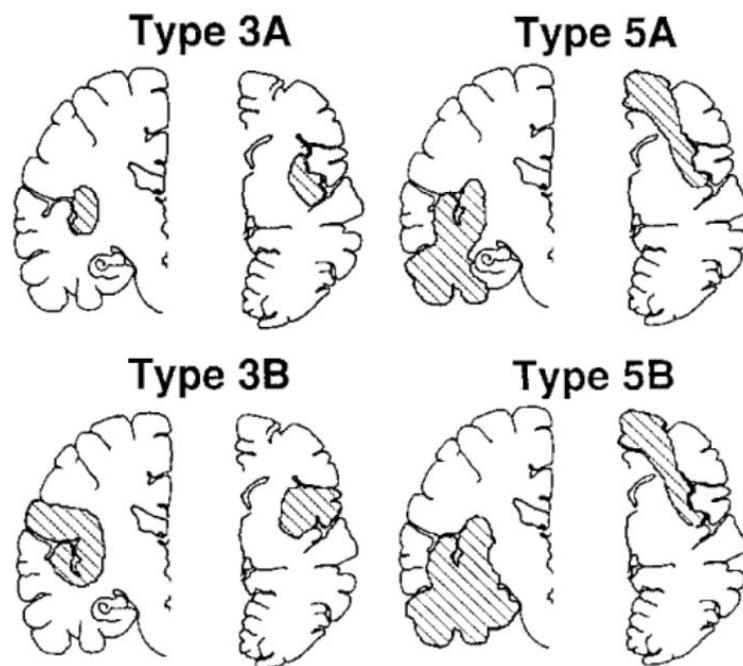
attester de l'intégrité des composants de la voie corticospinale. Sur le même principe, une sonde de stimulation peut être utilisée pour stimuler directement le cortex, la substance blanche et les fibres dudit faisceau, en proximité immédiate avec la tumeur ce qui permettra de réaliser une cartographie intraopératoire des fonctions du cerveau. Également, le neuromonitoring des voies sensitives et du cortex sensitif primaire peut se faire. De nouvelles possibilités de monitoring émergent avec le neuromonitoring des voies visuelles ou encore des voies olfactives (37,38). La chirurgie éveillée consiste à maintenir le patient conscient et capable de collaboration durant la chirurgie lors du « mapping » (cartographie) des fonctions neurologiques. En effet, en maintenant le patient éveillé et en stimulant à l'aide d'une sonde mono ou bipolaire, les différentes zones d'intérêt au niveau de son cerveau, on obtiendra une altération neurologique transitoire de quelques millisecondes. Si une aire nécessaire au langage est stimulée, le patient présentera des difficultés à parler. Si une aire nécessaire au calcul est stimulée, le patient ne pourra plus compter ; si une aire motrice est stimulée, elle empêchera le mouvement de se réaliser. On obtient en conséquent une cartographie in vivo des fonctions du cerveau du patient. Il est alors possible d'éviter ces régions pour mener une chirurgie d'exérèse maximale et sûre en réalisant alors du « monitoring » (surveillance de l'intégrité fonctionnelle de ces régions) (39,40). Si un mapping ou monitoring des fonctions cognitives s'avère nécessaire, une chirurgie éveillée peut être réalisée (41–43). On assiste actuellement au développement du mapping des fonctions cognitives (44–47).

### **Classifications de Yasargil et de Zentner**

Comme il a été précédemment exposé, les tumeurs de localisation limbique relèvent d'une prise en charge chirurgicale complexe et hautement spécialisée (24). Ceci découle du risque chirurgical élevé représenté par le voisinage de structures dangereuses vasculaires telles que les artères lenticulostrées dans la profondeur de l'insula, de connectivité comme les ganglions de la base, ou d'anatomie complexe comme l'hippocampe et la partie mésio-temporale, mais aussi de la proximité de structures éloquentes telles que les opercules frontaux avec leur fonction phasique (24). Yasargil a été un des premiers neurochirurgiens à s'intéresser aux lésions limbiques et à développer une réflexion sur leur accès microchirurgical et leur extirpation. Se basant sur son expérience personnelle, il a ainsi proposé une classification subdivisant les lésions du système limbique et des aires paralimbiques. Il différencie les lésions en 5 groupes selon leur topographie initiale (48).

1. **Partie mésio-temporale** (*comprenant : pôle temporal, amygdale, hippocampe, uncus, corne d'Ammon, gyrus denté, parahippocampe, indusium griseum, fornix, corps mammillaires, aires septales*)
2. **Cingulum**
3. **Insula**
4. **Aires sous calleuses et fronto orbitaires** en combinaison avec les zones 1 à 3 ci-dessus
5. **Global** (tumeurs envahissantes englobant l'insula et les aires fronto-orbitaires, frontales ou temporales)

L'insula est une structure paralimbique très souvent envahie par les gliomes et surtout une région d'accès chirurgical difficile. Avec le développement de la microneurochirurgie, quelques auteurs ont tenté de développer des classifications chirurgicales basées sur l'invasion de l'insula par le gliome. Ainsi, Zentner a proposé une classification chirurgicale en 1996 développée sur la base de la classification topographique de Yasargil. Le schéma ci-dessous représente cette classification qui subdivise les classes 3 et 5 en sous-groupes A et B. Bien qu'elle n'observe que l'insula, cette classification est intéressante puisqu'elle regroupe une grande partie des tumeurs du système limbique.



*Schéma de la classification chirurgicale de Zentner (28)*

Le groupe 3A représente les lésions insulaires pures sans envahissement de structures adjacentes, le groupe 3B les lésions insulaires avec extension operculaire. Le groupe 5A regroupe les lésions insulaires avec extension vers une structure paralimbique (par exemple le bloc néocortical du lobe temporal). Le groupe 5B démontre une extension vers une structure limbique (par exmple touchant l'hippocampe). Comme précédemment Yasargil, cette classification chirurgicale ne prend pas en compte l'atteinte et les résultats sur le plan neuropsychologique.

### **Question d'étude**

Le système limbique et ses annexes paralimbiques sont au centre du fonctionnement cognitif. Il s'agit du « cœur du réacteur » cérébral maintenant des liens d'échange continu avec la quasi-totalité des aires cérébrales corticales. Ce travail s'intéresse aux aspects neuropsychologiques pré et postopératoires, chez les patients porteurs de tumeurs gliales du système limbique et paralimbique. Il s'agit de décrire les atteintes neuropsychologiques préopératoires et d'analyser les effets de la chirurgie chez ces patients. Ces analyses se feront sous plusieurs angles : celui de la topographie en utilisant la classification anatomique de Yasargil puis chirurgicale de Zentner et celui du grade tumoral (bas versus haut grade).

## **Méthode**

### **Dessin de l'étude et sélection des patients**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique effectuée sur une période de 10 ans, de 2007 à 2016 dans le Service de Neurochirurgie des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG). Tout patient adulte opéré aux HUG d'un gliome touchant le système limbique et/ou paralimbique a été inclus.

Les patients préalablement opérés d'une tumeur cérébrale, traités par chimiothérapie, par radiothérapie à visée encéphalique ou radiochirurgie ont été exclus en raison de troubles neuropsychologiques potentiellement occasionnés par ces traitements. Toute pathologie cérébrale avérée pouvant avoir un impact sur le fonctionnement neuropsychologique était également un facteur d'exclusion (par exemple, démence, encéphalopathie, méningite). La population d'âge pédiatrique, soit inférieure à 18 ans était également exclue : l'âge bas ne permet pas toujours la réalisation d'un bilan neuropsychologique standard et les fonctions cérébrales en cours de développement ne peuvent être comparées avec celles d'un adulte. Les patients qui ne parlaient pas suffisamment correctement le français pour se soumettre à un test neuropsychologique complet n'étaient pas pris en compte. En revanche, si le neuropsychologue pouvait parler la langue du patient (par exemple allemand, anglais, portugais) et que cela n'entraînait pas d'altération des résultats du bilan neuropsychologique, le patient était inclus. Un état confusionnel majeur ou une atteinte entraînant une inaptitude à réaliser un bilan neuropsychologique écartait également le patient de cette analyse. Le flowchart n°1 résume la sélection des patients.

### **Variables**

Les données démographiques générales ont été extraites de même que les données cliniques et radiologiques pré et postopératoires. Une attention spécifique a été portée aux bilans neuropsychologiques. Les bilans pré et postopératoires ont été spécifiquement analysés pour décrire l'atteinte neuropsychologique précise. La classification topographique des tumeurs limbiques proposée par Yasargil a été utilisée pour séparer les différentes localisations des tumeurs(48). Dans un deuxième temps, pour les groupes 3 et 5, la classification chirurgicale de Zentner a permis de subdiviser ces tumeurs insulaires (28). En récupérant les rapports histologiques, le grade du gliome a été utilisé pour séparer la population analysée en deux groupes : bas et haut grade tumoral selon la classification de l'OMS (5). Les variables neuropsychologiques suivantes étaient mesurées et analysées : nosognosie, orientation temporo-spatiale, parole, langage parlé, langage écrit, praxies, graphisme, gnosies visuelles, calcul, fonction exécutive, mémoire et attention. Un score neuropsychologique global a été proposé et utilisé pour comparer les résultats. Ce score permet d'apprécier le nombre d'items neuropsychologiques atteints chez un patient. Basé sur les douze items précités, un score de 0 point représente une absence d'atteinte neuropsychologique, tandis qu'un score de 12 points représente un déficit dans chaque catégorie analysée. Ce score ne rend pas compte de la sévérité de chaque atteinte (légère, modérée ou sévère).

### **Analyse statistique**

Traditionnellement, les scores des épreuves neuropsychologiques sont comparés en utilisant le z-score, cela afin standardiser l'hétérogénéité des différents tests utilisés. Pour ce faire, il est nécessaire d'obtenir et de travailler avec les résultats détaillés de chaque épreuve neuropsychologique. Dans cette série, les résultats de chaque test ou épreuve n'étaient pas à notre disposition. Nous avons donc standardisé les résultats en valeurs qualitatives selon la présence ou non d'un déficit pour les différents aspects neuropsychologiques mesurés. Le programme *GraphPad Prism*® (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) a été utilisé pour les analyses

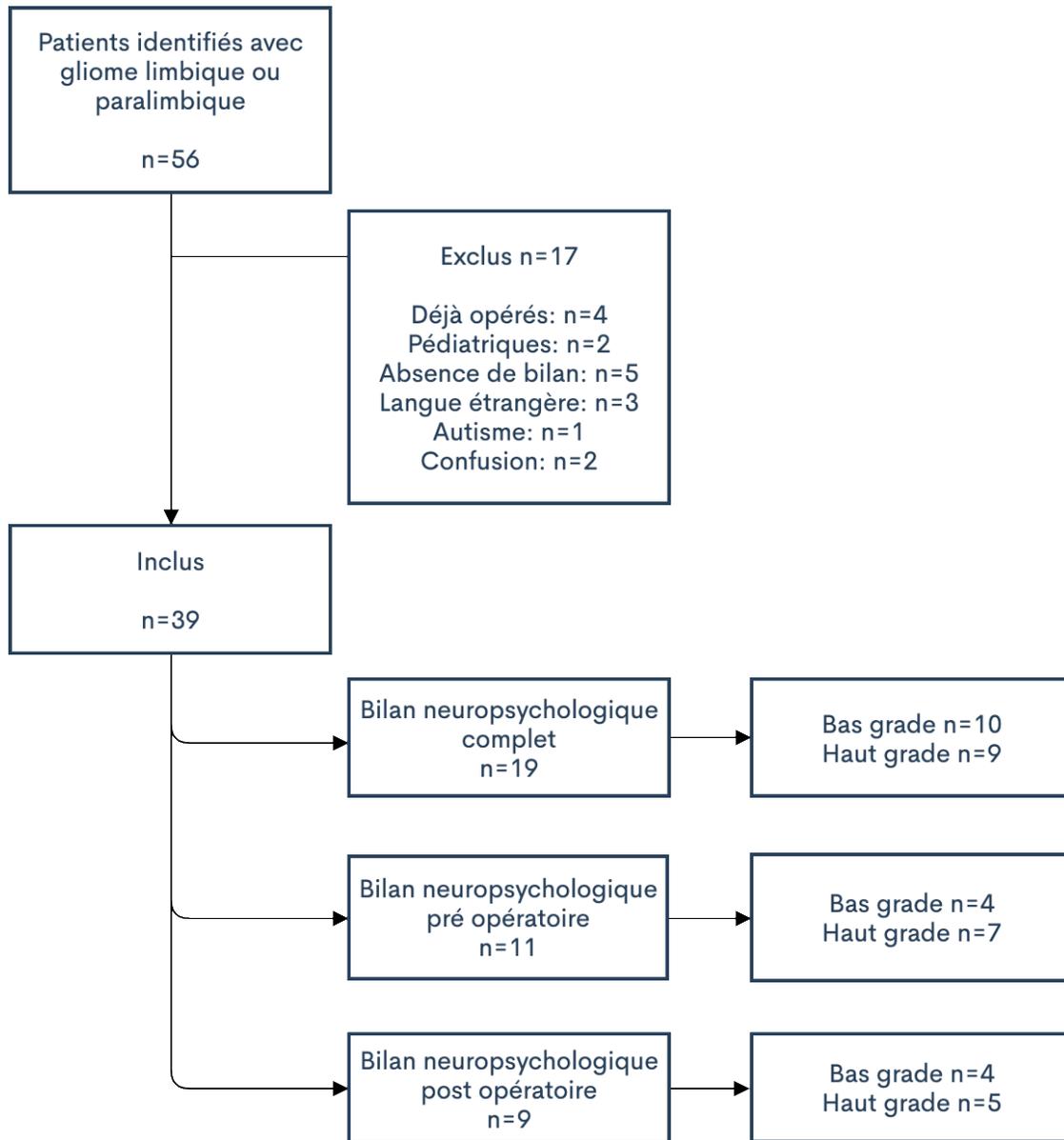
statistiques et la présentation des diagrammes. Les analyses de contingence ont été effectuées avec des tests exacts de Fischer et Chi carré. Lorsque les groupes étaient trop restreints, des statistiques descriptives pures ont été utilisées. Les comparaisons de moyennes des score neuropsychologiques globaux ont été réalisés grâce au test de Wilcoxon. Un effet statistiquement significatif était retenu lorsque la valeur p était inférieure à 0.05.

### **Commission d'éthique**

Ce travail de thèse s'inscrit dans le projet d'étude des lésions limbiques et paralimbiques mené par le Professeur Karl Schaller, numéro de référence PB\_2016-01635 « *Altération de l'intégration entre les signaux interoceptifs et exteroceptifs après une lésion limbique et paralimbique* », numéro CER 14-010.

### **Résultats**

Cinquante-six patients avec des gliomes limbiques ou paralimbiques ont été identifiés. Dix-sept patients ont été exclus de l'étude en raison de chirurgies préalables avec traitement oncologique pour quatre d'entre eux. Cinq n'avaient pas de bilan neuropsychologique sans qu'une raison spécifique soit mentionnée. Six patients n'avaient pas de bilan réalisé pour les motifs suivant : autisme, confusion trop importante, langue parlée étrangère sans maîtrise du français ou de l'anglais (flowchart 1). Parmi les 39 patients restant, 19 avaient bénéficié de bilans neuropsychologiques complets pré et postopératoires, 11 n'avaient qu'un bilan préopératoire, et 9 n'avaient qu'un bilan postopératoire. Il y avait donc 30 patients avec des bilans neuropsychologiques préopératoires complets.



*Flowchart 1 : processus de sélection des patients*

Paramètre	Bas grade (I+II)	Haut Grade (III+IV)	Total
<b>Patients</b>	18	21	39
<b>Age</b>			
- Moyenne (écart type)	46 ans (11)	50 ans (17)	48 ans (14)
- Médiane	45 ans	54 ans	48 ans
<b>Sexe</b>			
- Masculin	9	11	20
- Féminin	9	10	19
<b>Score de Karnofsky</b>			
- Moyenne	87	81	84
- Médiane	90	80	90
<b>Volume tumoral préopératoire (cm3)</b>			
- Moyenne (écart type)	54 (32.14)	58.45 (37.96)	56.4 (35.01)
- Médiane	52.98	54.37	54.37
<b>Volume tumoral postopératoire (cm3)</b>			
- Moyenne (écart type)	6.51 (7.57)	11.26 (11,79)	9.06 (10.23)
- Médiane	2.95	8.22	4.92
<b>Étendue de la résection (%)</b>			
- Moyenne (écart type)	87 (13.9)	80.9 (16.3)	83.8 (15.5)
- Médiane	91.8	82.4	88.1
<b>Hémisphère concerné</b>			
- Droit	11	7	18
- Gauche	7	14	21
<b>Bilan neuropsychologique</b>			
- Complet	10	9	19
- Pré opératoire seul	4	7	11
- Post opératoire seul	4	5	9

**Tableau 1** : caractéristiques générales de la population étudiée

Les examens neuropsychologiques ont tous été réalisés avec la même structure comprenant 12 items neuropsychologiques. La revue détaillée des examens neuropsychologiques montre une hétérogénéité des bilans et des tests utilisés selon les patients. De plus, certaines particularités cliniques ont nécessité une adaptation et un choix dans les tests effectués (par exemple langue du patient, niveau scolaire, etc). En définitive, les douze catégories neuropsychologiques suivantes ont pu être collectées : nosognosie, orientation temporo-spatiale, parole, langage oral et écrit, calcul, graphisme, praxies, gnosies visuelles, fonctions exécutives, mémoire et troubles attentionnels. Les résultats s'expriment en fonction de la présence ou non d'un déficit de ces différentes catégories.

S'agissant de la technique chirurgicale, parmi les 30 patients présentant un bilan neuropsychologique préopératoire, 29 avaient été opérés sous anesthésie générale avec monitoring des fonctions motrices. Un seul patient était opéré en condition éveillée avec un focus mis sur le plan phasique et non sur une fonction neurocognitive autre.

## Bilans préopératoires

Parmi les 30 patients ayant bénéficié d'une évaluation neuropsychologique préopératoire, 19 ont eu une évaluation pré et postopératoire et 11 préopératoire uniquement.

L'analyse de ces bilans a été réalisée sous deux angles, à savoir, la nature des atteintes selon le grade tumoral (dichotomisé en atteinte de bas grade versus atteinte de haut grade) et selon la classification topographique de Yasargil, puis chirurgicale de Zentner.

### *Analyse selon le grade OMS*

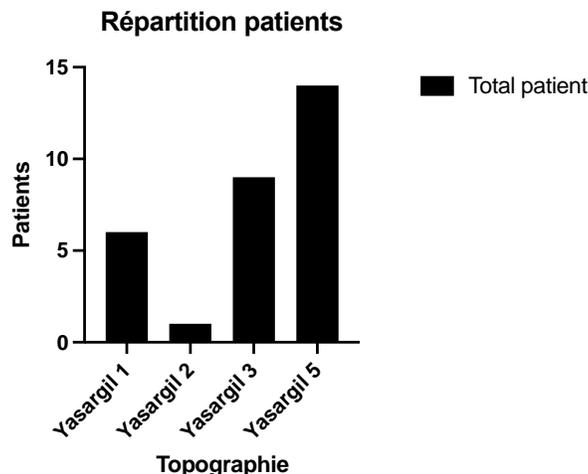
14 patients souffrent de lésions de bas grade et 16 de haut grade. La nosognosie est déficitaire de manière prédominante chez 10 patients porteurs de gliome de haut grade sur 16 (62.5%) comparativement au groupe bas grade où la nosognosie est déficitaire chez 1 patient sur 14 (7.1%). Cette différence est statistiquement significative (valeur  $p = 0.0024$ ). Aucun des 30 patients ne souffre de désorientation temporo-spatiale. La parole est déficitaire chez 1 patient de bas grade sur 13 contre 4 sur 12 de haut grade ( $p = 0.33$ ). Le langage oral est atteint chez 14.3% des bas grades (2/14 patients) contre 50% des hauts grades (8/16) (valeur  $p = 0.0577$ ). Le langage écrit est anormal chez 3 des patients de bas grade (21.4%) et 6 des hauts grades (37.5%). Il n'y a pas de différence significative ( $p = 0.6$ ) en termes d'atteinte du calcul : bas grade 1 sur 14 (7.1%) et haut grade 3 sur 16 (18.7%). De manière similaire, le graphisme est atteint dans 4 patients de bas grade contre 9 de haut grade ( $p = 0.16$ ). En revanche, l'analyse de l'atteinte des praxies retrouve une souffrance chez 1 patient de bas grade contre 7 dans le groupe haut grade. Cette différence est statistiquement significative avec une valeur  $p$  inférieure à 0.05 ( $p = 0.039$ ). De même, la différence d'atteinte des gnoses visuelles est statistiquement significative avec aucun patient atteint dans le groupe bas grade versus 6 dans le groupe haut grade ( $p = 0.02$ ). Les fonctions exécutives sont également touchées chez 5 patients de bas grade et 14 de haut grade. Cette différence est statistiquement significative avec une valeur  $p$  inférieure à 0.05 ( $p = 0.0068$ ). Il n'y a pas de différence significative en revanche dans les atteintes de la mémoire. 50% des patients porteurs de tumeurs de bas grade et 62.5% des haut grades présentent des troubles de la mémoire ( $p = 0.71$ ). Enfin, les troubles attentionnels sont retrouvés chez 4 patients sur 14 de bas grade et 10 sur 16 de haut grade sans qu'une différence statistique ne soit retrouvée ( $p = 0.08$ ). Ces données sont résumées ci-dessous dans le tableau 2.

Déficit	Nosognosie	Orientation	Parole	Langage oral	Langage écrit	Calcul	Graphisme	Praxie	Gnoses visuelles	Exécutif	Mémoire	Attention
<i>Bas grade n=14</i>	1	0	1	2	3	1	4	1	0	5	7	4
<i>Haut grade n=16</i>	10	0	4	8	6	3	9	7	6	14	10	14
<i>Valeur p</i>	0.002	-	0.33	0.06	0.44	0.6	0.16	0.04	0.018	0.007	0.71	0.08

**Tableau 2** : Répartition des déficits neuropsychologiques en fonction du grade OMS.

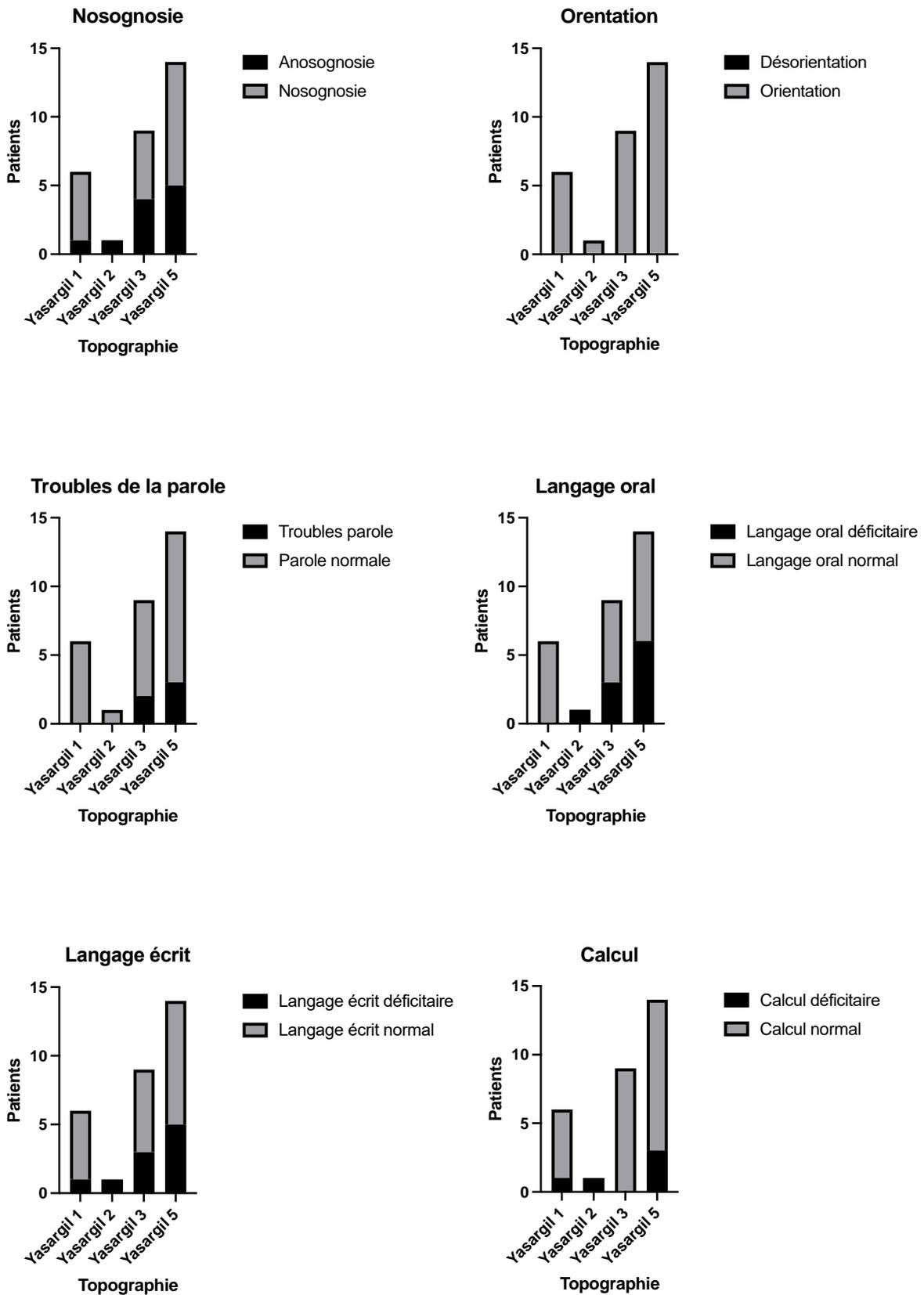
### *Analyse selon la classification topographique de Yasargil*

La figure 1 montre la répartition des patients ayant bénéficié d'un bilan neuropsychologique préopératoire en fonction de la localisation tumorale. Notre série retrouve majoritairement des patients dans la classe 5 de Yasargil (14 patients) et aucun patient dans la classe 4. La classe 2 ne comprenant qu'un seul patient, les descriptions s'y rapportant n'ont pas été faites.

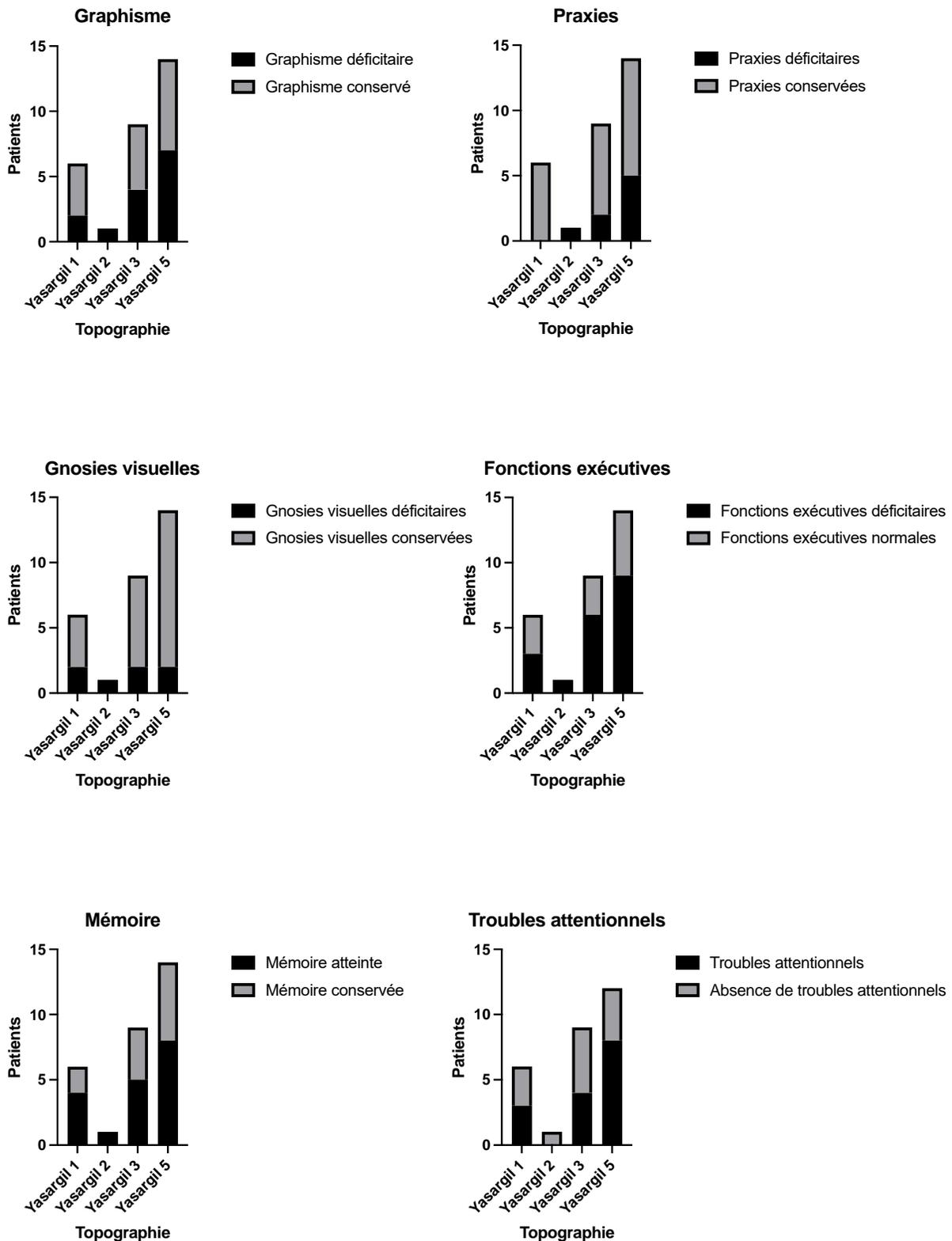


**Figure 1 :** Répartition des patients avec bilan préopératoire selon la classification de Yasargil

Concernant la nosognosie, 11 patients sur 30 étaient anosognosiques de leurs troubles. Ces atteintes se trouvaient majoritairement dans les catégories Yasargil 3 (4 patients soit 44% de cette classe) et 5 (5 patients soit 35.7% de cette classe). Aucun patient ne souffrait de trouble de l'orientation. Les troubles de la parole concernaient 22.2% des patients de la classe 3, et 21.4% de la classe 5. Le langage oral était anormal auprès de 33.3% de la classe 3 et 42.8% de la classe 5. Une atteinte du langage écrit était retrouvée de manière moins différenciée avec 16.7% de la classe 1, 33.3% de la classe 3 et 35.7% de la classe 5. L'atteinte du calcul concernait 16.7% de la classe 1, et 21.4% de la classe 5. L'analyse du graphisme a retrouvé 33.3% des patients de la classe 1 touchés, 44.4% de la classe 3 et 50% de la classe 5. Les praxies étaient atteintes chez 22.2% des classe 3 et 35.7% des classe 5. En revanche, les déficits des gnosies visuelles concernaient 33.3% des classe 1, 22.2% des classe 3 et 14.3% des classe 5. Les fonctions exécutives représentent la catégorie d'atteinte la plus répandue avec 50% des classe 1, 66.7% des classe 3 et 64.3% des classe 5. La mémoire était également largement touchée avec 66.7% des classe 1, 55.6% des classe 3 et 57.1% des classe 5. Finalement, les troubles attentionnels concernaient 50% des classe 1, 44.4% des classe 3 et 66.7% des classe 5. Il est à noter que la classe Yasargil 2 ne comprenant qu'un seul patient, les atteintes préopératoires pour cette classe n'ont pas été décrites dans cette analyse. En raison des cohortes analysées restreintes, aucune association statistique n'avait de significativité lors de l'évaluation de ces sous-groupes ( $p > 0.05$ ). L'ensemble des figures 2 et 3 ci-dessous résumant plus en détail la répartition des atteintes en fonction des classes de Yasargil.



*Figure 2 : Répartition des atteintes neuropsychologiques (nosognosie, orientation, parole, langage oral et écrit, calcul) en fonction de la topographie selon la classification de Yasargil*



**Figure 3 :** Répartition des atteintes neuropsychologiques (graphisme, praxies, gnosies visuelles, fonctions exécutives, mémoire et troubles attentionnels) en fonction de la topographie selon la classification de Yasargil

### *Analyse selon la classification chirurgicale de Zentner*

Les lésions intéressant l'insula étaient retrouvées par définition dans les classes 3 et 5. La classification chirurgicale de Zentner de 1996 elle-même basée sur celle de Yasargil a été utilisée pour une analyse plus précise (28). Le schéma de cette classification tiré de l'article original est représenté plus haut dans le texte. Les déficits préopératoires sont présentés dans le tableau numéro 3.

Déficit	Nosognosie	Orientation	Parole	Langage oral	Langage écrit	Calcul	Graphisme	Praxie	Gnosies visuelles	Exécutif	Mémoire	Attention
<b>3A</b> <i>n=2</i>	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
<b>3B</b> <i>n=7</i>	3	0	2	3	3	0	4	1	1	5	5	3
<b>5A</b> <i>n=12</i>	4	0	3	6	5	3	7	5	2	9	6	8
<b>5B</b> <i>n=2</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

**Tableau 3** : répartition des déficits préopératoires en fonction des grades de Zentner pour l'atteinte insulaire

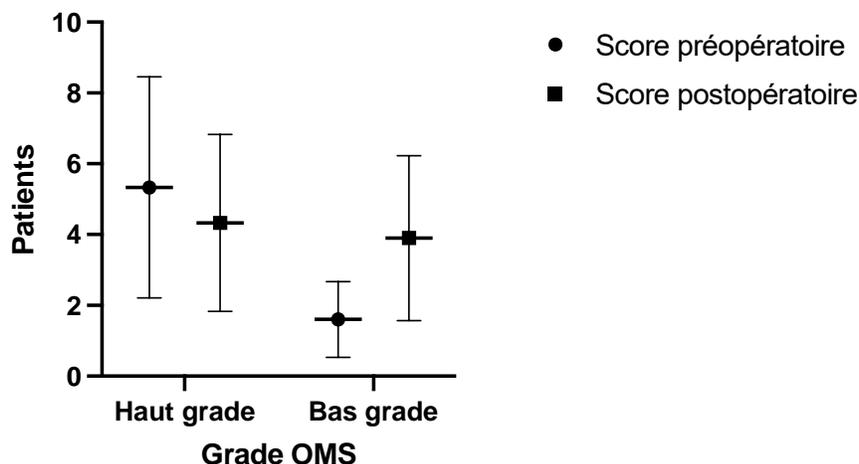
Les groupes 3A et 5B sont de taille très limitée avec chacun 2 patients. On remarque néanmoins que tous les patients de la classe 5B (envahissement de l'hippocampe) présentent une atteinte mnésique. Le groupes 3B comprend 7 patients dont 3 présentent des troubles du langage oral et écrit. Tous ces patients souffrent d'une tumeur dans l'hémisphère dominant gauche. Également, 5 des 7 patients (71.4%) de la classe 3B présentent des troubles mnésiques. La classe 5A regroupe 12 patients dont 7 présentent des troubles du graphisme et 9 des troubles exécutifs. Les troubles de la mémoire sont présents chez la moitié de ces malades. Les troubles attentionnels touchent 8 patients soit 66.6%.

## **Bilans postopératoires immédiats**

### *Analyse selon le grade*

La figure 4 montre l'évolution des bilans des patients en postopératoire selon le grade tumoral. Parmi les 19 patients qui ont bénéficié d'un bilan pré et postopératoire, 10 étaient de bas grade et 9 de haut grade. Afin de pouvoir comparer l'évolution des atteintes neuropsychologiques, un score d'atteinte global a été calculé. Ce score prend en compte les 12 items neuropsychologiques précédemment cités et attribue 1 point pour chaque catégorie déficitaire. On obtient ainsi un patient sans déficit représenté par 0 points, et un patient déficitaire dans chaque domaine avec 12 points. En utilisant ce score, il nous est possible de comparer les résultats des 19 patients ayant eu une évaluation pré et postopératoire. En revanche, une variation de l'atteinte en termes de sévérité, par exemple, dégradation de troubles de la mémoire connus, ne peut pas être évaluée avec ce score. Dans la catégorie des patients de haut grade, on obtient un score moyen de 5.3 (déviation standard 3.12) en préopératoire, passant à 4.3 (d.s. 2.5) après la chirurgie. Dans le groupe bas grade, la moyenne préopératoire est à 1.6 (d.s. 1.07) et passe à 2.33 (d.s. 2.33) en postopératoire. La figure 4 représente la répartition des scores selon les catégories tumorales en pré et postopératoire.

## Score Neuropsychologique Global

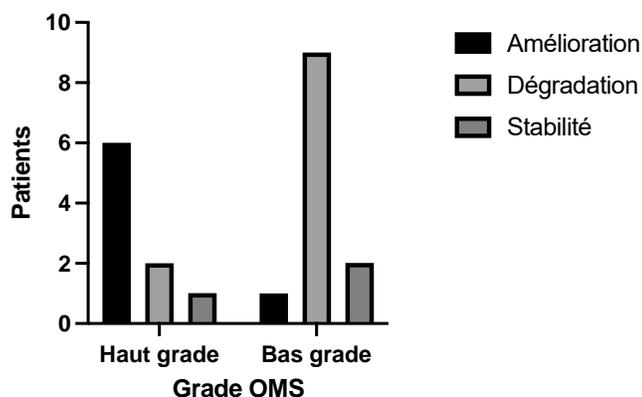


*Figure 4 : répartition des scores selon les grades en pré et postopératoire*

La différence de score moyen entre les groupes haut versus bas grade en préopératoire était statistiquement significative ( $p=0.008$ ). En postopératoire, la différence n'était en revanche pas statistiquement significative ( $p=0.9$ ).

En utilisant le même score global d'évaluation neuropsychologique, l'évolution postopératoire du nombre de catégories déficitaires a été évalué. La répartition des groupes est représentée dans la figure 5. On retrouve 66.7% d'amélioration du score chez les patients de haut grade et 8.3% chez les bas grades. La dégradation concerne respectivement 22.2% et 75%. Enfin, une stabilité neuropsychologique est observée chez 11.1%, respectivement 16.7% des patients.

## Evolution postopératoire du Score Global

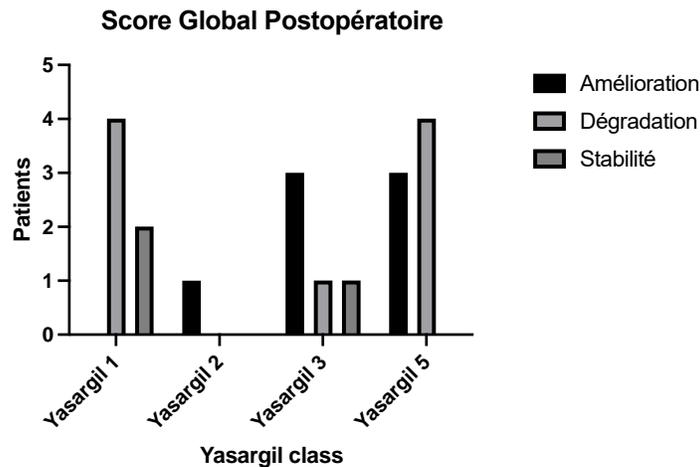


*Figure 5 : Évolution des scores globaux selon les grades en pré et post opératoire*

### *Analyse topographique selon la classification Yasargil*

En inspectant les données de score neuropsychologique global sous l'angle des classes de Yasargil, on retrouve une dégradation des scores dans 66.7% des tumeurs classées Yasargil 1, une amélioration dans 60% des Yasargil 3 et une dégradation chez 57.1% des Yasargil 5.

Pourcentages des colonnes	Patients n=19	Amélioration	Dégradation	Stabilité
<i>Yasargil 1</i>	6	0%	66.7%	33.3%
<i>Yasargil 2</i>	1	100%	0%	0%
<i>Yasargil 3</i>	5	60%	20%	20%
<i>Yasargil 5</i>	7	42.9%	57.1%	0%



*Figures 6 & 7 : Tableau et histogramme de l'évolution des scores neuropsychologiques en post opératoire*

L'analyse des grades tumoraux selon la classification chirurgicale de Zentner n'a pas été effectuée en raison des sous-groupes extrêmement restreint pour retrouver des résultats significatifs (moins de 5 patients par classe de Zentner).

## Discussion

### **Préopératoire**

En analysant la première partie des résultats, on remarque que des déficits plus sévères et globaux sont retrouvés en préopératoire chez les patients porteurs d'un gliome de haut grade. En effet parmi les 30 patients examinés, 4 items neuropsychologiques sont atteints de manière marquée comparativement aux gliomes de bas grade. Cette différence est statistiquement significative ( $p < 0.05$ ) pour la nosognosie, les praxies, les gnosies visuelles et les fonctions exécutives. On note toutefois une tendance également au déficit pour le langage oral et l'attention sans que les résultats atteignent une significativité statistique. Ceci témoigne probablement de la rapidité d'évolution tumorale chez les gliomes de haut grade qui laisse peu de temps à la plasticité synaptique pour se mettre en place. Les gliomes de bas grade s'étendent lentement et les mécanismes de la plasticité ont plus de temps pour œuvrer (49). On peut de plus supposer la présence d'un œdème périlésionnel plus important dans les tumeurs de haut grade ou d'un effet de masse, ce qui interfère également avec le fonctionnement des structures cérébrales adjacentes et conduit à des altérations neuropsychologiques plus étendues (50). Il est intéressant de noter que les fonctions liées à la mémoire ne semblent pas atteintes de manière plus importante chez les patients avec des tumeurs

de haut grade. En prenant en compte la totalité des 30 patients évalués en préopératoire, on remarque que les altérations neuropsychologiques les plus rencontrées restent les fonctions exécutives (19 patients), l'attention (18 patients) et enfin la mémoire (17 patients). Les atteintes exécutives et mnésiques ont déjà été décrites pour l'endommagement du système limbique chez les encéphalites limbiques (51). En revanche, les troubles de l'attention ne sont pas décrits classiquement comme atteinte limbique. On peut ainsi se poser la question d'un effet de surreprésentation de tumeurs à grande extension. En effet, la majorité des tumeurs résidaient en classe 5 de Yasargil, représentant les tumeurs les plus étendues et envahissantes anatomiquement.

Les résultats en lien avec la localisation de Yasargil sont à interpréter avec précaution par l'absence de cas dans la catégorie 4 et un seul cas dans la 2. Cette rareté de tumeurs cingulaires (classe 2 de Yasargil) est concordante avec les descriptions d'autres auteurs (52). Néanmoins, ils nous montrent que l'anosognosie est un symptôme qui touche surtout les classes 3 et 5. On peut supposer que le lobe méso-temporal surtout représenté en classe 1 de Yasargil ne participe que peu voire pas à ce phénomène. En revanche, les classes 3 et 5 comprennent anatomiquement l'insula qui est reliée de manière notoire à la perception et la conscience du soi (53). L'atteinte du langage oral est prépondérante dans la classe 5. On retrouve également ce déficit dans la classe 3 (insula). Ces localisations comportent toutes les deux une invasion insulaire. Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par Zarino qui rapporte l'insula gauche comme un centre du réseau du langage (30). Un déficit du graphisme est également retrouvé dans les lésions de classe 3 et 5. Les dysfonctions exécutives, mnésiques et attentionnelles concernent toutes les catégories dans cette série. Il serait intéressant d'examiner plus en détail la relation entre le système limbique et ces fonctions en utilisant une cohorte de patients plus large.

Par ailleurs, Zentner a classifié les atteintes Yasargil 3 et 5 en deux sous-groupes. L'analyse de la répartition des déficits selon ces sous-groupes n'a pas permis de mettre en évidence de tableau de déficit neuropsychologique évident dans notre série. Cela est en partie dû à la répartition très inhomogène des patients (peu de patients en classe 3A et 5B). On retrouve néanmoins logiquement des déficits du langage dans les tumeurs envahissant l'opercule frontal dominant, soit l'aire de Broca. Des atteintes exécutives et attentionnelles sont présentées pour environ deux tiers des patients du sous-groupe 5A soit les patients avec une tumeur envahissant l'insula et la région temporale sans atteinte temporo-mésiale.

## **Postopératoire**

Si les patients porteurs de tumeur de haut grade présentent des déficits plus sévères en préopératoire, on remarque une dysfonction neuropsychologique plus marquée chez les patients avec des tumeurs de bas grade en postopératoire. Cette constatation ouvre quelques pistes de réflexion. En effet, si un gliome de haut grade altère de manière rapide le système limbique et paralimbique sans laisser de temps à la plasticité synaptique d'œuvrer, le déficit préopératoire est déjà établi et aura moins de possibilité à se dégrader davantage. On est amené à penser que l'exérèse de la tumeur permettra de « faire de la place », diminuer l'œdème et que l'abord chirurgical provoque peu de dégâts iatrogènes supplémentaires. Ces phénomènes contribuent en partie du moins à la relative stabilité voire amélioration postopératoire des patients porteurs de gliomes de haut grade. En revanche, les patients avec une tumeur de bas grade présentent un fonctionnement limbique plus performant en préopératoire. La chirurgie présente dans ces cas-là un risque supplémentaire de provoquer un déficit nouveau. De plus, le parenchyme envahi par la tumeur peut contenir encore une partie fonctionnelle. Son exérèse génère un déficit. Les résultats de ce travail vont dans ce sens.

Selon la topographie, l'analyse du score global montre une amélioration des bilans neuropsychologiques dans les classes 3 et 5 de Yasargil pour respectivement 60% et 42% des malades. Il faut cependant noter que ces classes comprennent une proportion majoritaire de tumeurs de haut grade. Comparativement, la classe 1 de Yasargil démontre une dégradation du score en postopératoire chez 66.7% des malades. Mais il s'agit là encore de patients majoritairement avec des tumeurs de bas grade (7 sur 8 malades). Les observations sous l'angle topographique ne nous permettent pas de mettre en évidence de tendance sur le plan de l'évolution postopératoire. Aucun résultat n'a été statistiquement significatif.

L'analyse des résultats postopératoires selon la classification de Zentner n'a pas pu être effectuée en raison des échantillons très restreints. Précédemment, Wu et al ont retrouvé surtout une atteinte sur le plan mnésique et de l'apprentissage sans qu'un tableau neurocognitif net puisse être mis en évidence (54). C'est probablement le fait que l'insula et par extension le système limbique soient partie composante d'un circuit complexe d'intégration et de traitement de l'information neurologique qui rendent la mise en évidence de résultats neuropsychologiques nets difficile.

Il est également à souligner que dans cette analyse, seul 1 patient sur les 30 a été opéré de manière éveillée. En revanche, 24 patients sur les 30 ont bénéficié de monitoring intraopératoire par potentiels évoqués moteurs et sensitifs. Également, 6 patients ont bénéficié de mesure intraopératoire des potentiels évoqués visuels. Les aspects moteurs et somesthésiques sont donc surveillés efficacement dans cette série mais il reste encore de la marge pour le développement de protocoles et d'analyse des répercussions cognitives de la chirurgie du système limbique. Il est vrai que ces fonctions neurologiques y compris la fonction visuelle peuvent être mesurés quantifiés relativement objectivement actuellement. Si de grandes avancées sont proposées par plusieurs groupes, une objectivité aussi importante reste encore à développer pour les aspects neuropsychologiques du fonctionnement cérébral (47,55).

La neuropsychologie possède à sa disposition une large gamme de tests et épreuves pour l'évaluation de chaque domaine neuropsychologique. La richesse de ces différents examens rend toutefois compliqué la systématisation et comparaison des constatations cliniques. Cette problématique est illustrée par notre série pour laquelle une grande hétérogénéité des tests neuropsychologiques a rendu l'analyse détaillée plus ardue. En effet, une faiblesse de ce travail réside dans la classification des items neuropsychologiques en valeurs dichotomiques « déficitaire » versus « non déficitaire » nécessaire pour harmoniser les résultats. Même si elle était impossible dans notre cas, l'utilisation de z-scores aurait permis d'affiner d'avantage l'analyse de la sévérité des atteintes. Cependant, les rapports d'examens neuropsychologiques utilisés comprenaient une systématisation catégorielle d'évaluation qui a permis de retrouver chez chaque patient de la série les 12 catégories neuropsychologiques.

Par ailleurs, il paraît intéressant d'analyser le fonctionnement du système limbique en explorant certains domaines supplémentaires. Le système limbique étant intimement lié aux émotions, la réalisation d'une évaluation psychiatrique systématique permettrait de mieux caractériser l'affection émotionnelle en lien avec la localisation limbique et la différencier des troubles liés à la situation oncologique (pronostic parfois défavorable, anxiété de la chirurgie et autres actes médicaux). En effet, Jenkins a démontré une altération émotionnelle chez les patients découlant de l'opération de tumeurs cérébrales diverses (56). Des troubles psychiatriques ont également été mis en relation avec des dysfonctions limbiques (8,57,58). La question de la conscience et de la représentation du soi est à évaluer pour mieux comprendre les atteintes insulaires (59,60). Des expériences significatives en ce sens sont en cours aux Hôpitaux Universitaires de Genève avec la

collaboration mise en place entre l'équipe du Professeur Olaf Blanke et le service de Neurochirurgie. L'analyse systématique de la fonction olfactive est un aspect capital du bilan préopératoire. Le système limbique reçoit des afférences olfactives majeures. Ce sens lui est ainsi étroitement lié. Puisque la qualité de vie est impactée par l'altération du sens de l'olfaction, un bilan de cette fonction serait intéressante (61). Une analyse olfactive et gustative détaillée était manquante chez tous nos patients bien que certains rapportaient une distorsion olfactive et du goût comme symptôme préopératoire.

Cette analyse reste limitée par son aspect rétrospectif. Néanmoins, l'accès aux bilans neuropsychologiques a permis de mettre en évidence les grands déficits liés aux chirurgies du système limbique et paralimbique. L'absence d'accès aux résultats précis (nombre de points pour chaque épreuve passée) n'a pas permis de calculer et donc de travailler avec les z-scores. Le fait de dichotomiser les résultats en « déficit » versus « absence de déficit » donne une première réponse mais ne permet pas de prendre en compte une évolution plus subtile d'une fonction neuropsychologique en post opératoire.

## **Conclusion**

Ce travail a permis de décrire des premières constatations neuropsychologiques chez les patients opérés de tumeurs limbiques et paralimbiques. Les tumeurs de haut grade, envahissant agressivement la région malade, génèrent des déficits plus généraux et sévères que les lésions de bas grade en préopératoire. Ces atteintes sont liées à l'envahissement direct mais aussi probablement à la présence d'œdème qui impacte le fonctionnement cérébral de régions parfois non directement atteintes par la tumeur. Les gliomes de bas grade font apparaître des tableaux cliniques moins criants et moins sévères en préopératoire. Une contribution de la plasticité synaptique semble expliquer cette différence. En revanche, une détérioration en postopératoire est plus souvent rencontrée comparativement aux tumeurs de haut grade. L'exérèse de la lésion comprenant encore une partie de cerveau fonctionnel en est la probable explication. La iatrogénie du geste chirurgical peut également y contribuer. Si une analyse topographique des déficits en utilisant la classification de Yasargil n'a pas permis de mettre en évidence de tableau clinique précis, un échantillon de patients plus important est nécessaire pour pouvoir mieux comprendre la relation entre les classes de Yasargil et les atteintes cognitives. Il en est de même pour l'analyse selon la classification chirurgicale de Zentner. Un bilan systématique plus détaillé en préopératoire comprenant une évaluation psychiatrique, de la conscience et de la représentation du soi ainsi que de l'olfaction est nécessaire. Le développement du monitoring des fonctions cognitives en intraopératoire est également une direction future puisque les outils utilisés dans cette série concernent surtout le monitoring des fonctions motrices et sensitives. Une étude prospective de plus grande envergure reste donc nécessaire.

## **Remerciements**

Par ces quelques lignes, je souhaite remercier les personnes qui m'ont accompagnées et soutenues lors de la réalisation de ce travail de thèse.

Tout d'abord, je remercie le *Professeur Karl Schaller*, Chef du Service de Neurochirurgie, mon directeur de thèse et mon premier maître de neurochirurgie qui en plus de son enseignement chirurgical m'a initié à la beauté et à la complexité du système limbique et de ses structures paralimbiques.

Je souhaite également remercier ma conjointe *Jennifer Crettaz* pour sa patience et son soutien inconditionnel lors de la réalisation de ce travail.

Je remercie également la *Dre Cristina Goga*, mon ancienne co-interne avec qui j'ai pu partager et discuter bon nombre de mes pensées et réflexions lors de la réalisation de cette série.

Finalement, je remercie mes fidèles amis et chirurgiens viscéraux *Carlito Wassmer et Mick Chevallay* pour leur amitié et précieuse aide en statistique.

## **Bibliographie**

1. Smits A, Jakola AS. Clinical Presentation, Natural History, and Prognosis of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Neurosurg Clin N Am*. janv 2019;30(1):35-42.
2. Fabian C, Han M, Bjerkvig R, Niclou SP. Novel facets of glioma invasion. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;360:33-64.
3. Parsons MW, Dietrich J. Assessment and Management of Cognitive Symptoms in Patients With Brain Tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. juin 2021;41:e90-9.
4. Thompson G, Lawrie TA, Kernohan A, Jenkinson MD. Interval brain imaging for adults with cerebral glioma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24 déc 2019 [cité 21 juin 2021];2019(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953319/>
5. 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.
6. Gasquoine PG. Contributions of the insula to cognition and emotion. *Neuropsychol Rev*. juin 2014;24(2):77-87.
7. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci*. mai 2001;2(5):352-63.
8. Maclean PD. Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. nov 1952;4(4):407-18.
9. Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, Kleber FD, Sander JW. The limbic system conception and its historical evolution. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2428-41.
10. Yaşargil MG, von Ammon K, Cavazos E, Doczi T, Reeves JD, Roth P. Tumours of the limbic and paralimbic systems. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;118(1-2):40-52.
11. Yang Z, Song J, Zhu W, Mao Y. How I do it? Gravity-assisted endoscopic cingulate gyrus glioma resection. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 16 févr 2021 [cité 14 mars 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04741-2>
12. Wang Y, Wang Y, Fan X, Li S, Liu X, Wang J, et al. Putamen involvement and survival

- outcomes in patients with insular low-grade gliomas. *J Neurosurg.* juin 2017;126(6):1788-94.
13. Yakovlev PI. Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations. III. Arrhinencephalies (holotelencephalies). *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 1959;18(1):22-55.
  14. FILIMONOFF IN. A RATIONAL SUBDIVISION OF THE CEREBRAL CORTEX. *Arch Neurol Psychiatry.* 1 sept 1947;58(3):296-311.
  15. Butterbrod E, Bruijn J, Braaksma MM, Rutten G-JM, Tijssen CC, Hanse MCJ, et al. Predicting disease progression in high-grade glioma with neuropsychological parameters: the value of personalized longitudinal assessment. *J Neurooncol.* sept 2019;144(3):511-8.
  16. Butterbrod E, Synhaeve N, Rutten G-J, Schwabe I, Gehring K, Sitskoorn M. Cognitive impairment three months after surgery is an independent predictor of survival time in glioblastoma patients. *J Neurooncol.* août 2020;149(1):103-11.
  17. Johnson DR, Sawyer AM, Meyers CA, O'Neill BP, Wefel JS. Early measures of cognitive function predict survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncol.* juin 2012;14(6):808-16.
  18. Solanki C, Sadana D, Arimappamagan A, Rao KVLN, Rajeswaran J, Subbakrishna DK, et al. Impairments in Quality of Life and Cognitive Functions in Long-term Survivors of Glioblastoma. *J Neurosci Rural Pract.* juin 2017;8(2):228-35.
  19. Day J, Gillespie DC, Rooney AG, Bulbeck HJ, Zienius K, Boele F, et al. Neurocognitive Deficits and Neurocognitive Rehabilitation in Adult Brain Tumors. *Curr Treat Options Neurol.* mai 2016;18(5):22.
  20. Zarino B, Di Cristofori A, Fornara GA, Bertani GA, Locatelli M, Caroli M, et al. Long-term follow-up of neuropsychological functions in patients with high grade gliomas: can cognitive status predict patient's outcome after surgery? *Acta Neurochir (Wien).* avr 2020;162(4):803-12.
  21. Duffau H. Updated perspectives on awake neurosurgery with cognitive and emotional assessment for patients with low-grade gliomas. *Expert Rev Neurother.* avr 2021;21(4):463-73.
  22. Meyer B. Introduction: Surgery of limbic and paralimbic gliomas. *Neurosurg Focus.* 1 août 2009;27(2):E1.
  23. Zentner J, Meyer B, Stangl A, Schramm J. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *J Neurosurg.* août 1996;85(2):263-71.
  24. Michaud K, Duffau H. Surgery of insular and paralimbic diffuse low-grade gliomas: technical considerations. *J Neurooncol.* nov 2016;130(2):289-98.
  25. Przybylowski CJ, Hervey-Jumper SL, Sanai N. Surgical strategy for insular glioma. *J Neurooncol.* févr 2021;151(3):491-7.
  26. Vivas AC, Reintjes S, Shimony N, Vale FL. Surgery of the amygdala and uncus: a case series of glioneuronal tumors. *Acta Neurochir (Wien).* avr 2020;162(4):795-801.
  27. Serra C, Akeret K, Staartjes VE, Ramantani G, Grunwald T, Jokeit H, et al. Safety of the paramedian supracerebellar-transtentorial approach for selective amygdalohippocampectomy. *Neurosurg Focus.* 1 avr 2020;48(4):E4.
  28. Zentner J, Meyer B, Stangl A, Schramm J. Intrinsic tumors of the insula: a prospective surgical study of 30 patients. *J Neurosurg.* 1 août 1996;85(2):263-71.
  29. Przybylowski CJ, Baranoski JF, So VM, Wilson J, Sanai N. Surgical morbidity of transsylvian versus transcortical approaches to insular gliomas. *J Neurosurg.* 5 avr 2019;132(6):1731-8.
  30. Zarino B, Sirtori MA, Meschini T, Bertani GA, Caroli M, Bana C, et al. Insular lobe surgery and cognitive impairment in gliomas operated with intraoperative neurophysiological monitoring. *Acta Neurochir (Wien).* 24 nov 2020;
  31. McGirt MJ, Mukherjee D, Chaichana KL, Than KD, Weingart JD, Quinones-Hinojosa A. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* sept 2009;65(3):463-9; discussion 469-470.

32. Rahimpour S, Haglund MM, Friedman AH, Duffau H. History of awake mapping and speech and language localization: from modules to networks. *Neurosurg Focus*. 1 sept 2019;47(3):E4.
33. Ferracci F-X, Duffau H. Improving surgical outcome for gliomas with intraoperative mapping. *Expert Rev Neurother*. avr 2018;18(4):333-41.
34. Umana GE, Scalia G, Graziano F, Maugeri R, Alberio N, Barone F, et al. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Motor Mapping Usefulness in the Surgical Management of Patients Affected by Brain Tumors in Eloquent Areas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:644198.
35. Rosenstock T, Tuncer MS, Münch MR, Vajkoczy P, Picht T, Faust K. Preoperative nTMS and Intraoperative Neurophysiology - A Comparative Analysis in Patients With Motor-Eloquent Glioma. *Front Oncol*. 2021;11:676626.
36. Rijnen SJM, Kaya G, Gehring K, Verheul JB, Wallis OC, Sitskoorn MM, et al. Cognitive functioning in patients with low-grade glioma: effects of hemispheric tumor location and surgical procedure. *J Neurosurg*. 15 nov 2019;1-12.
37. Boëx C, Goga C, Bérard N, Al Awadhi A, Bartoli A, Meling T, et al. Intraoperative subcortico-cortical evoked potentials of the visual pathway under general anesthesia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 9 avr 2021;132(7):1381-8.
38. Momjian S, Tyrand R, Landis BN, Boëx C. Intraoperative monitoring of olfactory function: a feasibility study. *J Neurosurg*. 19 avr 2019;132(5):1659-64.
39. Pallud J, Dezamis E. Functional and oncological outcomes following awake surgical resection using intraoperative cortico-subcortical functional mapping for supratentorial gliomas located in eloquent areas. *Neurochirurgie*. juin 2017;63(3):208-18.
40. Muto J, Dezamis E, Rigaux-Viode O, Peeters S, Roux A, Zanella M, et al. Functional-Based Resection Does Not Worsen Quality of Life in Patients with a Diffuse Low-Grade Glioma Involving Eloquent Brain Regions: A Prospective Cohort Study. *World Neurosurg*. mai 2018;113:e200-12.
41. Duffau H. Is non-awake surgery for supratentorial adult low-grade glioma treatment still feasible? *Neurosurg Rev*. janv 2018;41(1):133-9.
42. van Kessel E, Snijders TJ, Baumfalk AE, Ruis C, van Baarsen KM, Broekman ML, et al. Neurocognitive changes after awake surgery in glioma patients: a retrospective cohort study. *J Neurooncol*. janv 2020;146(1):97-109.
43. Mahon BZ, Miozzo M, Pilcher WH. Direct electrical stimulation mapping of cognitive functions in the human brain. *Cogn Neuropsychol*. juin 2019;36(3-4):97-102.
44. Rossi M, Nibali MC, Torregrossa F, Bello L, Grasso G. Innovation in Neurosurgery: The Concept of Cognitive Mapping. *World Neurosurg*. nov 2019;131:364-70.
45. Erez Y, Assem M, Coelho P, Romero-Garcia R, Owen M, McDonald A, et al. Intraoperative mapping of executive function using electrocorticography for patients with low-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 22 nov 2020;
46. Duffau H. New Philosophy, Clinical Pearls, and Methods for Intraoperative Cognition Mapping and Monitoring “à la carte” in Brain Tumor Patients. *Neurosurgery*. 1 mai 2021;88(5):919-30.
47. Tomasino B, Ius T, Skrap M. Brain Mapping: Real-Time Neuropsychological Testing Experience during Low-Grade Tumor Resection. In: Debinski W, éditeur. *Gliomas* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570709/>
48. Yasargil MG. *Microneurosurgery, Volume IVA*. New York: Thieme Medical Publishers, Inc; 1994. 396 p.
49. Cargnelutti E, Ius T, Skrap M, Tomasino B. What do we know about pre- and postoperative plasticity in patients with glioma? A review of neuroimaging and intraoperative

mapping studies. *NeuroImage Clin.* 2020;28:102435.

50. Dallabona M, Sarubbo S, Merler S, Corsini F, Pulcrano G, Rozzanigo U, et al. Impact of mass effect, tumor location, age, and surgery on the cognitive outcome of patients with high-grade gliomas: a longitudinal study. *Neuro-Oncol Pract.* déc 2017;4(4):229-40.

51. Witt J-A, Helmstaedter C. Neuropsychological Evaluations in Limbic Encephalitis. *Brain Sci.* 29 avr 2021;11(5).

52. Lehe M von, Schramm J. Gliomas of the cingulate gyrus: surgical management and functional outcome. *Neurosurg Focus.* 1 août 2009;27(2):E9.

53. Schaller K, Iannotti GR, Orepic P, Betka S, Haemmerli J, Boex C, et al. The perspectives of mapping and monitoring of the sense of self in neurosurgical patients. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 8 mars 2021 [cité 14 mars 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-021-04778-3>

54. Wu AS, Witgert ME, Lang FF, Xiao L, Bekele BN, Meyers CA, et al. Neurocognitive function before and after surgery for insular gliomas. *J Neurosurg.* déc 2011;115(6):1115-25.

55. Skrap M, Marin D, Ius T, Fabbro F, Tomasino B. Brain mapping: a novel intraoperative neuropsychological approach. *J Neurosurg.* oct 2016;125(4):877-87.

56. Jenkins LM, Drummond KJ, Andrewes DG. Emotional and personality changes following brain tumour resection. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* juill 2016;29:128-32.

57. Hoang D, Lizano P, Lutz O, Zeng V, Raymond N, Miewald J, et al. Thalamic, Amygdalar, and hippocampal nuclei morphology and their trajectories in first episode psychosis: A preliminary longitudinal study. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 30 mars 2021;309:111249.

58. Caetano SC, Olvera RL, Glahn D, Fonseca M, Pliszka S, Soares JC. Fronto-Limbic Brain Abnormalities in Juvenile Onset Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry.* 1 oct 2005;58(7):525-31.

59. Brown JW. Neuropsychology and the Self-Concept. *J Nerv Ment Dis.* mars 1999;187(3):131-41.

60. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 28 févr 2007;27(9):2349-56.

61. Zou L-Q, Hummel T, Otte MS, Bitter T, Besser G, Mueller CA, et al. Association between olfactory function and quality of life in patients with olfactory disorders: a multicenter study in over 760 participants. *Rhinology.* 1 avr 2021;59(2):164-72.