

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 181/12

**LES OLIGODENDROGLIOMES**  
**expérience du service de Neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès**  
**(A propos de 47 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/12/2012

PAR

Mlle. AOUNZOU SOUMIA

Née le 04 Décembre 1985 à Boulemane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Oligodendrogliome - Chirurgie - Biologie moléculaire - Traitement adjuvant  
Pronostic

JURY

M. CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED.....	PRESIDENT
Professeur de Neurochirurgie	
M. BENZAGMOUT MOHAMMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. CHAKOUR KHALID.....	
Professeur d'Anatomie	
Mme. SQALLI HOUSSAINI NADIA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. EL MESBAHI OMAR.....	
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
Mme. BENNIS SANAE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Biologie cellulaire	

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	9
RAPPELS .....	12
I- HISTORIQUE DE LA DÉCOUVERTE DES CELLULES GLIALES ET DES OLIGODENDROCYTES .....	13
II-LES CELLULES GLIALES .....	15
A-LES OLIGODENDROCYTES.....	15
B- LES ASTROCYTES.....	16
C- LES CELLULES NG2+.....	16
D- LES CELLULES ÉPENDYMAIRES.....	17
III- LA GLIOGENÈSE ET L'OLIGODENDROGENÈSE .....	18
A-LES DIFFÉRENTES PHASES DE L'OLIGODENDROGENÈSE .....	18
B- ÉTAPES DE LA DIFFÉRENCIATION DES OLIGODENDROCYTES.....	19
C-FACTEURS DE CROISSANCES NÉCESSAIRES A L'OLIGODENDROGENESE ..	21
D-FACTEURS DE TRANSCRIPTION IMPLIQUÉS DANS L'OLIGODENDROGENÈSE	
IV-DESCRIPTIONS PRINCIPALES DES OLIGODENDROGLIOMES.....	21
V-CLASSIFICATIONS DES OLIGODENDROGLIOMES .....	22
A-CLASSIFICATIONS EMBRYOGENETIQUES .....	22
B-DIFFERENTIATION VERSUS ANAPLASIE ET GRADING HISTOLOGIQUE	
DES GLIOMES .....	23
C-CLASSIFICATIONS DE L'OMS.....	24
D- GRADING DES GLIOMES DE SAINTE-ANNE.....	27
PATIENTS ET METHODES .....	31
RESULTATS .....	35
I.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	36
A- REPARTITION SELON LES ANNEES .....	36
B- REPARTITION SELON LE SEXE .....	37

C- REPARTITION SELON L'AGE .....	38
D- REPARTITION SELON L'ORIGINE .....	39
II.DONNEES CLINIQUES .....	39
A- DUREE D'EVOLUTION AVANT LE DIAGNOSTIC .....	39
B- DUREE D'HOSPITALISATION .....	40
C- SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE .....	40
1-Motif de consultation.....	40
2-Examen neurologique .....	40
III.DONNEES PARACLINIQUES .....	43
A-TOMODENSITOMÉTRIE .....	43
B- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE .....	44
IV.TRAITEMENT .....	53
A-TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	53
B-TRAITEMENT MEDICAL .....	54
C-TRAITEMENT ADJUVANT .....	54
1-RADIOTHÉRAPIE.....	54
2-CHIMIOTHÉRAPIE.....	57
V. ANATOMIE PATHOLOGIQUE .....	57
A-GRADE HISTOLOGIQUE .....	57
B -IMMUNOHISTOCHIMIE .....	63
C-BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	64
VI. ÉVOLUTION .....	67
A-ÉVOLUTION PER ET POSTOPERATOIRE IMMEDIATE.....	67
B-ÉVOLUTION A MOYEN TERME .....	74
C-ÉVOLUTION A LONG TERME.....	74

DISCUSSION .....	77
I. DONNÉES EPIDEMIOLOGIQUES .....	78
A-FREQUÉENCE .....	78
B-RÉPARTITION SELON L'AGE .....	79
C-RÉPARTITION SELON LE SEXE .....	79
D-FACTEURS ÉTIOLOGIQUES .....	79
II.DONNÉES CLINIQUES .....	81
A-DURÉE D'ÉVOLUTION AVANT LE DIAGNOSTIC .....	81
B-MODE DE RÉVÉLATION .....	81
III.DONNÉES PARACLINIQUES : .....	84
A- TOMODENSITOMÉTRIE .....	85
1-Technique .....	85
2-Caractéristiques scannographiques des oligodendrogliomes de grade II .....	85
3-Caractéristiques scannographiques des oligodendrogliomes de grade III .....	86
B- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.....	86
1- Technique .....	86
2- Caractéristiques IRM des oligodendrogliomes de grade II .....	89
3- Caractéristiques IRM des oligodendrogliomes de grade III .....	89
C- PARTICULARITÉS DES OLIGOASTROCYTOMES.....	90
D- TOMOGRAPHIE PAR ÉMISSION DE POSITRONS .....	91
IV. ANALYSE HISTOLOGIQUE ET BIOLOGIE MOLLECUAIRE .....	95
A- GRADE HISTOLOGIQUE.....	95
B- IMMUNOHISTOCHIMIE .....	99
C- BIOLOGIE MOLLECUAIRE .....	101

1-Méthodes de détection des délétions 1p et 19q .....	101
2-Pertes des chromosomes 1p et 19q .....	102
3-Corrélations clinico-moléculaires .....	104
4-Corrélations histo-moléculaires.....	104
D- PARTICULARITÉ DES OLIGOASTROCYTOMES .....	106
V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	108
A- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE .....	108
B- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL RADIOLOGIQUE .....	108
C- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL HISTOLOGIQUE.....	109
VI.TRAITEMENT .....	110
A- TRAITEMENT MÉDICAL PREOPERATOIRE.....	110
B- TRAITEMENT CHIRURGICAL .....	111
1-Buts .....	111
2-Biopsie stéréotaxique .....	112
3-Techniques d'exérèse.....	112
4-Indications .....	113
5-Complications-mortalité.....	114
C-TRAITEMENTS ADJUVANTS .....	116
1-Moyens .....	116
2-Indications .....	118
3-Toxicité des traitements adjuvants .....	120
VII.SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE.....	122
A-CLINIQUE.....	122
B-RADIOLOGIQUE .....	122
1-Oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de bas grade.....	122
2- Oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de haut grade .....	122

VIII.PRONOSTIC .....	123
A-SURVIE .....	123
B-FACTEURS PRONOSTIQUES .....	123
C-RÉCIDIVE .....	125
D- MÉTASTASES .....	126
CONCLUSION .....	127
RESUMES .....	129
BIBLIOGRAPHIE .....	133

# ABBREVIATIONS

19q: Bras long du chromosome 19  
1p: Bras court du chromosome 1  
ADC : Apparent Diffusion Coefficient  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
BHE : Barrière hémato encéphalique  
CCNU : 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea  
CGH : Hybridation génomique comparative  
CTV : Clinical Target Volume  
DAPI : 4',6'-diamidino-2-phénylindole  
EME: Etat de mal épileptique  
FISH : Hybridation in situ par fluorescence  
FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery  
FO: Fond d'oeil  
Galc : galactocerebroside  
GCS: Glasgow coma scale  
GD3 : Ganglioside  
GFAP : Glial fibrillary acid protein  
GGF2: Glial growth factor  
GTV: Gross tumor volume  
GTX : glutelin  
Gy : Gray  
HES : Hématoxilline Eosine Safran  
HTIC : Syndrome d'hypertension intracrânienne  
IDH1 : Isocitrate Dehydrogenase1  
IGF1 : Insulin-like growth factor1  
IRM: Imagerie par résonance magnétique  
IP : Index patient  
IV : voie intra veineuse  
Ki67: Kiel-67  
EGFR: Epidermal growth factor receptor  
LCR : Liquide céphalorachidien  
LOH : Loss of heterozygoty



MAG : myelin associated glycoprotein  
MAP2: microtubule-associated protein2  
MBP : myelin basic protein  
MIB : monoclonal antibody 1  
MOG : myelin oligodendrocyte protein  
NAA : N-acétyl-aspartate  
NG2 : chondroitin sulfate proteoglycan 2  
OD: Œil droit  
OG: Œil gauche  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OPC : oligodendrocyte progenitor cell  
PC : produit de contraste  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PCV : Procarbazine/CCNU [Lomustine]/Vincristine  
PDGF AA : Platelet Derived Growth Factor-AA  
PDGFR- $\alpha$  :Platelet-derived growth factor receptor alpha  
PLP : Proteolipid protein  
rCBV : Regional Cerebral Blood Volume  
SNC : Système nerveux central  
TDM: Tomodensitométrie  
TEP : tomographie à émission de positons  
VO : voie orale

# INTRODUCTION

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs du système nerveux central (SNC) d'origine gliale, et dont l'histoire reste en pleine évolution, tant du point de vue diagnostique que thérapeutique. Leur prévalence est passée chez l'adulte progressivement de 5 % à plus de 30 % de l'ensemble des tumeurs gliales. Ceci est dû, entre autres, au regroupement au sein de la famille des oligodendrogliomes, des oligoastrocytomes et des astrocytomes autres que pilocytiques, et du fait de l'évolution des techniques de marquage (utilisation de marqueurs tels MIB et Olig2). Les avancées modernes de l'imagerie anatomique et fonctionnelle ont modifié certains aspects de la prise en charge thérapeutique de ces tumeurs [222].

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs généralement bien différenciées et d'évolution lente, se manifestant volontiers par une épilepsie, un syndrome d'hypertension intracrânienne, et peuvent rester indolentes pendant plusieurs années. Elles sont essentiellement supratentorielles, de localisation variable [10, 153 168, 224]: frontale dans environ 50 % des cas, plus rarement pariétale ou temporale, exceptionnellement occipitale. Les formes intraventriculaires [121, 168] ont une fréquence différente selon les séries (5 à 25 %), et résultent souvent de la végétation d'une tumeur thalamique ou frontocalleuse. Il n'est pas exceptionnel de rencontrer des localisations mixtes intéressant deux lobes ou franchissant la ligne médiane. La localisation infratentorielle est exceptionnelle, tout comme la localisation spinale.

Selon la classification de l'OMS, les oligodendrogliomes sont classés en bas grade (grade II) et anaplasique (grade III) alors que la classification de Sainte-Anne les distingue en oligodendrogliomes de grade A et ceux de grade B.

La chirurgie représente la première étape du traitement de ces tumeurs, mais le rôle de l'exérèse chirurgicale sur le pronostic, le meilleur moment de la chirurgie dans l'histoire naturelle des oligodendrogliomes et la meilleure stratégie d'exérèse demeurent débattues. La chirurgie peut s'entendre selon deux modalités ; l'une simplement diagnostique correspond aux techniques de biopsies tumorales, et l'autre thérapeutique correspond à celles de l'exérèse tumorale [59].

Récemment, les marqueurs génétiques et particulièrement la présence de délétion sur les chromosomes 1p et 19q sont apparus comme des facteurs de bon pronostic et comme des facteurs prédictifs de réponse au traitement, notamment à la chimiothérapie [39].

Le pronostic de ces tumeurs est extrêmement variable, et dépend d'un ensemble de données imparfaitement connues ou maîtrisables à nos jours.

C'est ainsi que nous proposons dans ce travail d'étudier les différentes caractéristiques de ces tumeurs à la lumière des différentes avancées qui ont été réalisées que ça soit du point de vue diagnostique ou thérapeutique. Dans la première partie de ce travail, nous allons rappeler l'histologie du SNC et particulièrement de l'oligodendroglie de même que les différentes classifications des oligodendrogliomes avant de procéder à l'étude de notre série proprement dite, et d'exposer les résultats obtenus. Le troisième et dernier chapitre de ce travail sera consacré à la discussion de nos résultats par rapport aux données de la littérature.

# RAPPELS

# I- HISTORIQUE DE LA DÉCOUVERTE DES CELLULES GLIALES ET DES OLIGODENDROCYTES :

La plus ancienne description de la neuroglie est due à Virchow en 1862; cependant les techniques d'étude des cellules et des tissus étaient rudimentaires et peu de renseignements étaient utilisables.

De 1865 à 1893, sont progressivement mises au point les techniques d'étude cytologiques, puis histologiques du SNC par Deiters, Stroebe, Golgi, Weigert et Andriezen. C'est Deiters qui a mis en évidence la première cellule neuroglie qu'il a appelé « cellule araignée », à laquelle, Stroebe a attribué par la suite son nom définitif : l'astrocyte.

Dès 1897, Robertson [173] avait également décrit une technique particulière d'imprégnation métallique à l'argent et découvert la « mésoglie » qu'il n'avait pas décrit avec précision.

En 1913, Ramon y Cajal décrit une méthode d'imprégnation métallique qui a permis de décrire les deux types d'astrocytes et de découvrir ce qu'il appelle un « troisième élément du SNC » qui est une population cellulaire dont seul le noyau de petite taille est bien visible, et qui n'est pas coloré par sa méthode d'imprégnation.

En 1918, Del Rio Hortega [214] individualise réellement et fait une description princeps des oligodendrocytes, 50 ans après la première description des astrocytes [214,215]. Il les nomme « oligodendrocytes » de oligo : peu, et dendro : arbre. Il décrit quatre types d'oligodendrocytes selon la taille du noyau, l'aspect des prolongements cytoplasmiques et le rapport de ces cellules avec les axones. Il était également le premier à évoquer le rôle des oligodendrocytes dans la synthèse de la myéline.

En 1924, Penfield décrit les critères distinctifs cytologiques entre astrocytes et oligodendrocytes [187]. Il reconnaît cependant que la distinction entre ces deux cellules peut être difficile (Figure 1).

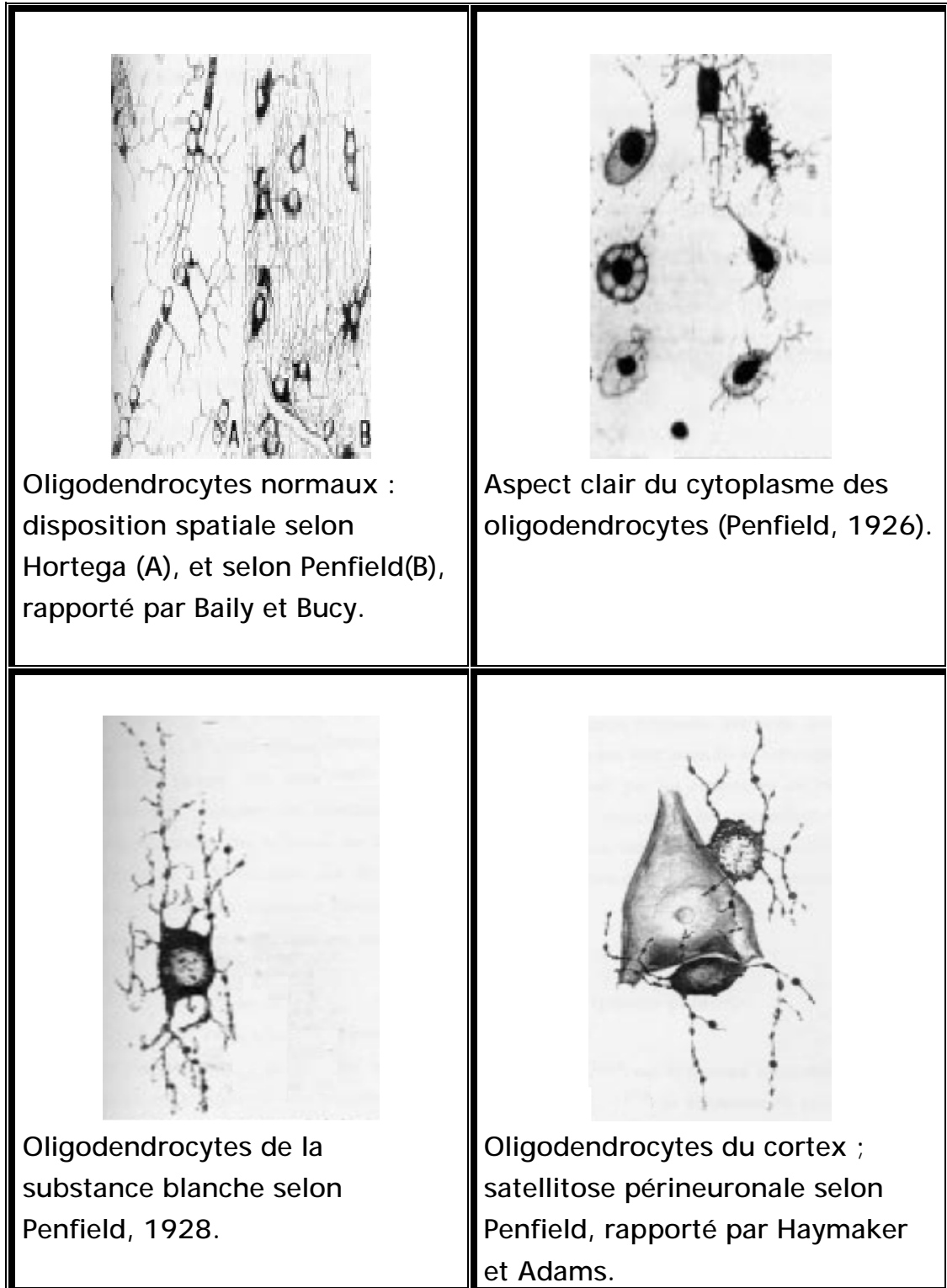


Figure 1: L'oligodendrocyte normal selon Penfield et Hortega [186].

## II-LES CELLULES GLIALES :

La cellule gliale se divise en deux groupes : la microglie et la macroglie.

La microglie appartient au groupe des macrophages et assure ainsi des fonctions immunes telles que la présentation antigénique, la sécrétion des facteurs trophiques ou toxiques et l'élimination des débris cellulaires par phagocytose. Quant à la macroglie, elle comprend les oligodendrocytes, les astrocytes, les cellules épendymaires ainsi qu'une nouvelle classe cytologique récemment décrite : les cellules NG2+ (Figure 2).

### A-Les oligodendrocytes :

Ils représentent environ 40 % des cellules du SNC et représentent les cellules métaboliquement actives. Chaque oligodendrocyte émet plusieurs prolongements qui s'enroulent autour de différents axones adjacents. L'oligodendrocyte enroule sa membrane plasmique en couches superposées qui forment une spirale sur un segment d'axone ou internode. Les segments adjacents sont séparés par les nœuds de Ranvier, dépourvus de myéline où s'insèrent les prolongements des astrocytes. Un oligodendrocyte peut myéliniser jusqu'à 50 internodes à la différence des cellules de Schwann, dans le système nerveux périphérique, qui myélinisent le même axone; ces internodes sont toujours situés sur des axones différents [103, 154, 211, 258].

Les oligodendrocytes ont un corps cellulaire très petit avec des expansions longues, peu nombreuses et peu ramifiées. Les noyaux sont arrondis et comportent un réseau chromatinien dense, et leur cytoplasme n'est pas coloré par les techniques de routine. Le groupe de cinq à dix oligodendrocytes sont séparés par des astrocytes.



Suivant leur localisation, on distingue :

- Ø *Les oligodendrocytes interfasciculaires*, de la substance blanche disposées entre les fibres nerveuses.
- Ø *Les oligodendrocytes du cortex*, qui sont étroitement associés au péricaryon des neurones [173].

## B- Les astrocytes :

Ils représentent 40% des cellules du SNC et sont caractérisés par des prolongements cytoplasmiques étoilés contenant des glio-fibrilles. La principale composante chimique de ces glio-filaments est la protéine GFAP (Glial Fibrillary Acid Protein), détectable en immunomarquage de routine. Ces cellules ont plusieurs fonctions spécialisées, trophiques, métaboliques et structurales [78].

On décrit deux types d'astrocytes sur des bases morphologiques :

- Ø *Les astrocytes fibreux de la substance blanche*, s'orientant parallèlement aux axones et possédant de nombreux prolongements fins, lisses s'insinuant entre les axones.
- Ø *Les astrocytes protoplasmiques du cortex*, ont des prolongements cytoplasmiques nombreux, de taille égale, ramifiés et hérissés de spicules et interviennent dans la constitution de la barrière hémato-encéphalique.

## C- Les cellules NG2+ :

Cette nouvelle classe de cellules gliales a été décrite par Nishiyama en 1996 [70]. Elle partage le même profil immunophénotypique que les précurseurs d'oligodendrocytes et possèdent de nombreux prolongements réalisant des contacts avec l'axolemmes au niveau des nœuds de Ranvier [19, 31].

#### D- Les cellules épendymaires :

Elles interviennent dans la barrière entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le parenchyme cérébral.

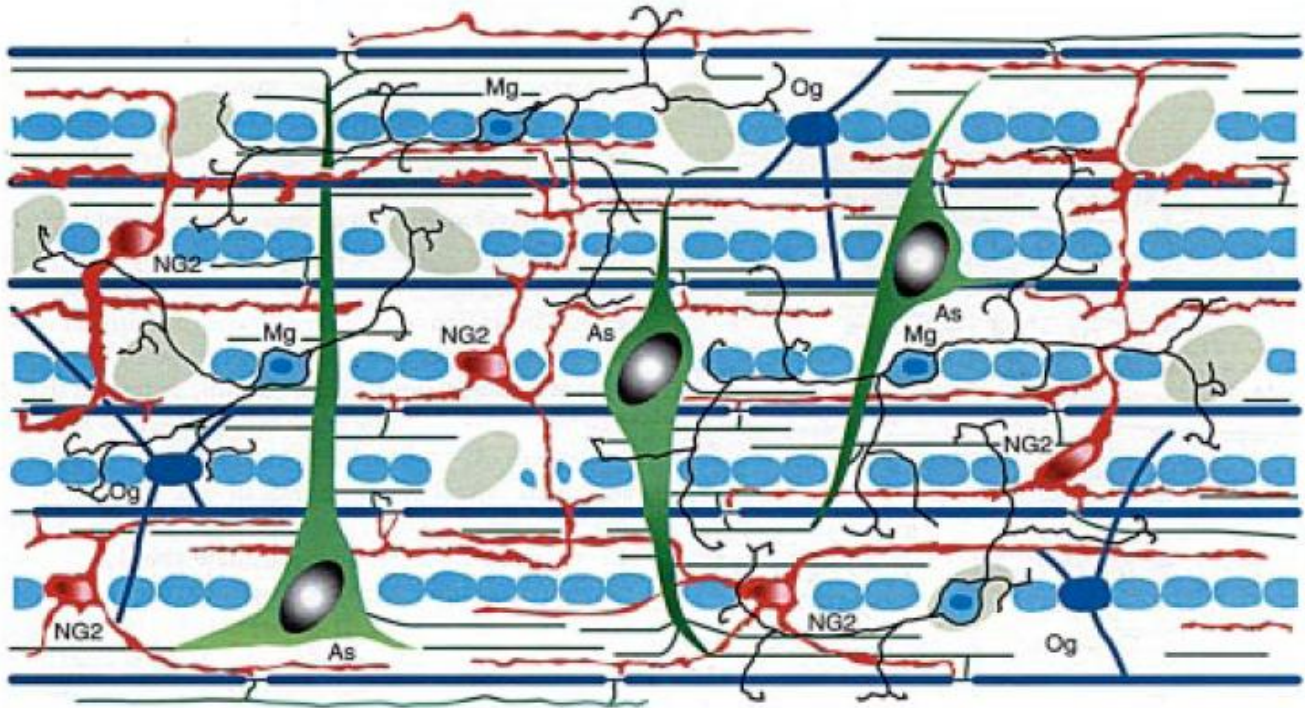


Figure 2 : Représentation schématique des quatre types de cellules gliales du SNC de l'adulte [18]

Og : Oligodendrocyte.

NG2: Cellule NG2.

As : Astrocyte.

Mg : Microglie.

### III- GLIOGENÈSE ET OLIGODENDROGENÈSE :

L'oligodendrogenèse est un phénomène complexe et dynamique dont les mécanismes de contrôle moléculaire sont en plein essor. La gliogenèse et la neurogenèse ont en commun les cellules neuro-épithéliales du tube neural localisées dans la zone ventriculaire, et l'oligodendrogenèse débute après la neurogenèse et cesse en post-natal [139, 228]. La glie radiaire est la première population gliale à se développer suivie par l'astrogenèse puis par l'oligodendrogenèse.

Les données concernant l'oligodendrogenèse dans le développement humain sont peu nombreuses, et peu ont intégré les récentes données issues de la neurobiologie du développement des animaux (rongeurs).

Les premiers précurseurs oligodendrogliaux sont détectables dès la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée dans la zone ventriculaire des éminences ganglionnaires et du diencephale. En dehors de ces zones, les précurseurs d'oligodendrocytes sont identifiés dans la substance blanche à 28 semaines d'aménorrhée [32]. Ceci témoigne du phénomène de migration, un des caractères principaux de l'oligodendrogenèse.

#### A- Les différentes phases de l'oligodendrogenèse :

Il existe deux modèles d'oligodendrogenèse :

##### 1-Via la cellule O-2A :

Ce sont des cellules bipolaires exprimant les marqueurs de précurseurs d'oligodendrocyte (A2B5, PDGFR $\alpha$ ) [91, 177, 197] ; les protéines GFAP, NG2 et nestine. Elles ont la caractéristique de se différencier in vitro en oligodendrocytes, mais aussi en astrocytes de type II, ce qui implique une différenciation comportant une étape commune oligo-astrocytaire.

## 2-Via la cellule OPC (oligodendroglial precursor cell) :

Le mode d'oligodendrogenèse via la cellule O-2A a été bouleversé depuis les années 2000 par la découverte de deux gènes Olig1 et Olig2 impliqués précocement au cours de la différenciation oligodendrogliale [152, 223, 269, 273]. Ceci a remis en cause l'existence des cellules O-2A, en découvrant une voie de différenciation oligodendrogliale parfaitement séparée de celle de l'astrogenèse. Des études récentes ont montré que le pic de formation des astrocytes est plus précoce que celui des oligodendrocytes, ce qui rend difficile l'existence d'un ancêtre commun O-2A commun. De plus, les expériences ont montré que l'oligodendrogenèse était un phénomène focal de localisation ventrale, différente des zones embryologiques dorsales génératrices de précurseurs d'astrocytes [91].

## B-Etapes de la différenciation des oligodendrocytes :

Les oligodendrocytes subissent des modifications morphologiques ainsi que l'acquisition séquentielle des marqueurs immuno-histochimiques intervenant ou non dans la composition de myéline (Figure 3).

### 1-Progéniteurs d'oligodendrocytes (OPC) :

Les OPC dérivent de cellules souches neuro-épithéliales en situation ventrale. A partir de la 14<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée, ces progéniteurs migrent vers la zone sous-ventriculaire et sont capables d'une importante activité proliférative. Elles poursuivent leur migration à travers la substance blanche et vers les différentes régions corticales.

### 2-Précurseurs d'oligodendrocytes :

Cette cellule de morphologie bipolaire se caractérise par la synthèse de protéines appartenant à la famille des gangliosides et par la synthèse de la protéoglycane NG2. Ce stade est caractérisé par l'anticorps A2B5.

### 3-Pré-oligodendrocytes :

Cette étape se caractérise par l'arrêt de la migration et l'acquisition du marqueur O4 ainsi que de nombreux prolongements cytoplasmiques. Dans cette étape, l'action des agents mitotiques est possible mais reste négligeable par rapport au stade de progéniteur.

### 4-Oligodendrocytes immatures prémyélinisants :

A ce stade, les oligodendrocytes ont perdu la capacité de se diviser, n'exprimant plus GD3 et d'A2B5 mais synthétisent le GALc, lipide majoritaire de la myéline.

### 5-Oligodendrocytes matures myélinisants :

Ces oligodendrocytes sont très richement arborisés. Cette étape est caractérisée par l'apparition de nouveaux antigènes intervenant dans la myélinisation, en particulier les protéines PLP, MBP, la glycoprotéine MAG et, enfin, la MOG.

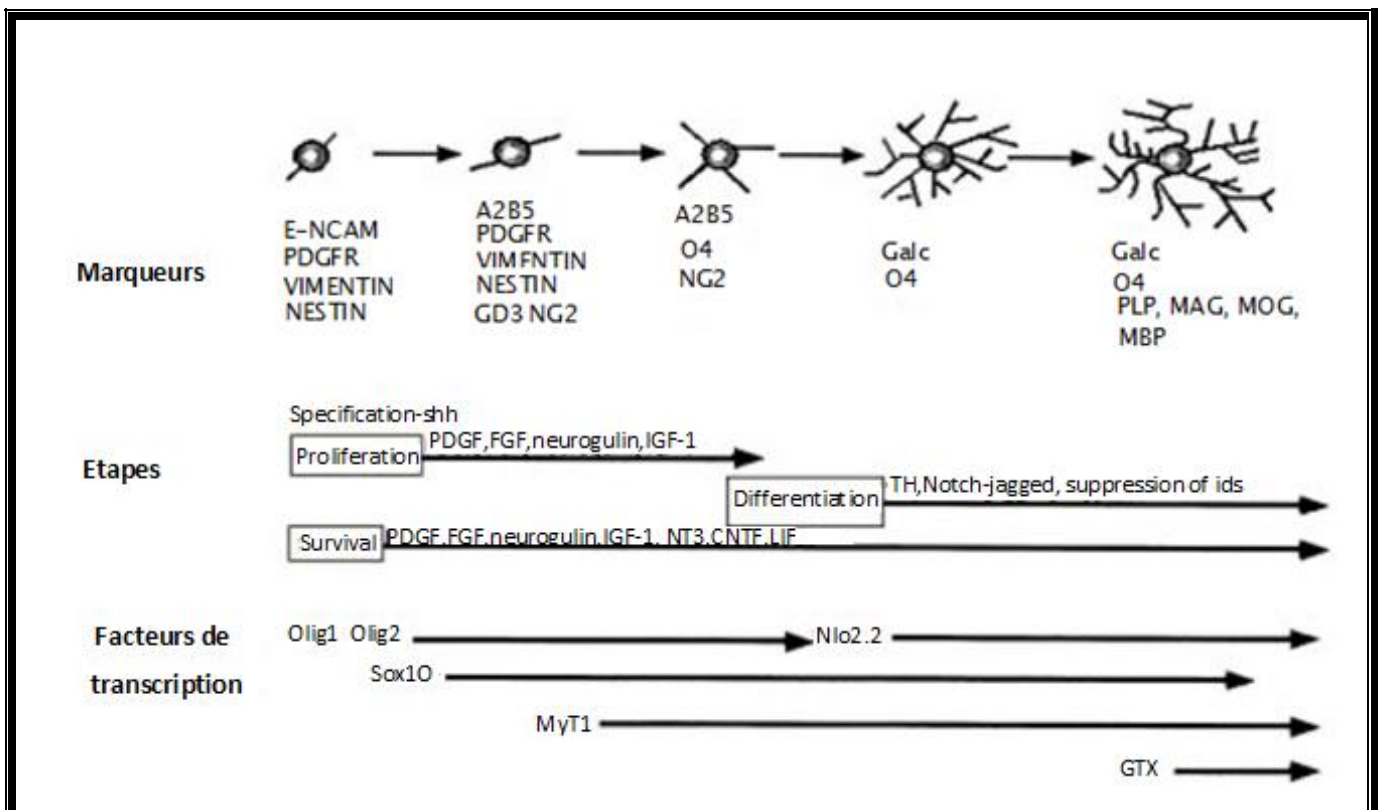


Figure 3 : Les étapes de l'oligodendrogenèse [91].

### C-Facteurs de croissance nécessaires à l'oligodendrogenèse :

Plusieurs facteurs sont identifiés comme mitogènes tels que le PDGFAA, la neurotrophine3 et le GGF2 (glial growth factor), alors que l'IGF1 intervient dans la différenciation et la maturation [267].

Le nombre final d'oligodendrocytes matures est déterminé par le nombre de précurseurs, le nombre de cycles, la durée du cycle mais aussi par l'apoptose (20 à 50% des précurseurs oligodendrogliaux) [13].

### D-Facteurs de transcription impliqués dans l'oligodendrogenèse :

En 2000, Rowitch et Anderson découvrent deux gènes : olig1 et olig2, spécifiques de l'oligodendrogenèse [13, 258]. Ils sont situés sur le chromosome 21 (21q22.1). Leurs fonctions sont multiples : ils interviennent spécifiquement dans l'oligodendrogenèse et dans le métabolisme de l'oligodendrocyte adulte. Ces gènes ne sont pas exprimés dans d'autres populations cellulaires.

## IV-DESCRIPTIONS PRINCEPS DES OLIGODENDROGLIOMES :

En 1926, Bailey et Cushing [48] publient la première description des oligodendrogliomes basée sur une étude de 09 cas. Elle sera complétée par une description histologique plus précise en 1927, par Bailey et Bucy [10].

Pour Cushing et Baily, l'oligodendrogliome est « un type particulier de tumeur au sein de laquelle sont parfois observés d'occasionnels astrocytes. Les cellules tumorales comportent un noyau arrondi dont le réseau chromatinien est dense ainsi qu'un cytoplasme formé par un anneau peu coloré par les colorations de routine. Entre ces cellules, se trouve un matériel indéterminé qui n'est pas marqué par les colorations spéciales neurofibrillaires, neurogliales, ou du tissu conjonctif... Il n'est pas observé de mitose et ces tumeurs tendent à se calcifier... sur les colorations de

routine, l'aspect de ces tumeurs est très évocateur ». Depuis cette description, les oligodendrogliomes ont conservé leur réputation de tumeur monomorphe ayant un aspect très caractéristique, immédiatement reconnaissable par leur forme « en nid d'abeille » avec un halo clair périnucléaire. Baily et Cushing décrivent également, en 1926, la présence d'un riche réseau capillaire de type endocrinoïde « chickenwire pattern ». Ils proposent un grading sur des critères cytologiques et sur la détermination du type cellulaire prédominant [11].

## V-CLASSIFICATIONS DES OLIGODENDROGLIOMES :

Quatre types de classification à visée histopronostique ont été progressivement proposés :

### A-Classifications embryogénétiques :

Avant Baily et Cushing, les classifications histologiques des tumeurs du SNC étaient purement descriptives. La valeur pronostique s'est progressivement imposée avec les développements des techniques neurochirurgicales.

Les classifications embryogénétiques sont basées sur plusieurs principes :

- Les catégories histologiques sont isolées selon la ressemblance des cellules tumorales avec les types histologiques identifiés au cours de l'ontogenèse du parenchyme cérébral ;
- Le comportement des tumeurs est directement fonction du type cellulaire prédominant [156].

Baily et Cushing ont appliqué ce principe pour établir une classification histopronostique selon une maturité et une malignité croissante : la survie est d'autant plus courte que la tumeur reproduit un stade plus précoce dans l'échelle de la maturation.

De multiples tentatives de classifications embryogénétiques seront réalisées, en particulier par Penfield [188], Hortega [214], et Kernohan [119], mais sans corrélations anatomocliniques, ce qui rend ces classifications subjectives du fait qu'elles sont basées sur l'analyse des caractéristiques cytologiques tumorales et le type cytologique dominant. Néanmoins, elles permettent l'individualisation de l'oligodendroblastome, initialement introduit par Penfield [188].

### B- Différenciation versus anaplasie et grading histologique des gliomes :

A l'inverse de Baily et Cushing, Kernohan considère que les tumeurs dérivent des cellules adultes par un processus d'anaplasie. Il établit en 1949, un grading histologique de malignité qui est indépendant de l'histoire clinique. Ce grading comporte quatre grades de malignité croissante en fonction de la proportion des composantes tumorales différenciées ou indifférenciées. Il a montré que cette classification est corrélée à la survie de 161 patients. Cependant, elle était difficilement applicable et peu reproductible, car il ne comportait pas moins de onze critères spécifiques (aspect cytologique) ou non spécifiques (nombre de mitoses, polymorphisme nucléaire, nécrose, prolifération vasculaire endothéliale,...) (Tableau I).

En 1950, Ringertz établit un grading simplifié en regroupant les grades 3 et 4 de Kernohan [213]. Il distingue trois catégories de malignité : les astrocytomes, les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes. Ce grading sera plus utilisé par les américains, tandis que le grading de Kernohan le sera plus par les pathologistes européens. Néanmoins, ces gradings n'étaient pas adaptés aux oligodendrogliomes et ces tumeurs seront toujours divisées en deux catégories : oligodendrogliomes et oligodendroblastome, héritées des classifications histogénétiques de Penfield [188].



Tableau I : Classification de Kernohan des oligodendrogliomes, 1949 [118].

Grade I	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de cellules anaplasiques.</li> <li>- Cellularité moyenne, pas de mitoses.</li> <li>- Prolifération endothéliale minimale.</li> </ul>
Grade II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombreuses cellules normales.</li> <li>- Faible nombre de cellules anaplasiques.</li> <li>- Cellularité moyenne, pas de mitoses.</li> <li>- Prolifération endothéliale minime.</li> </ul>
Grade III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% de cellules anaplasiques.</li> <li>- Cellularité élevée, présence de mitoses.</li> <li>- Prolifération endothéliale plus fréquente.</li> <li>- Fréquente zone de nécrose.</li> </ul>
Grade IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cellules anaplasiques très nombreuses.</li> <li>- Nombreuses mitoses.</li> <li>- Nécrose extensive.</li> <li>- Très haute cellularité.</li> <li>- Importante prolifération endothéliale.</li> </ul>

C-Classifications de l'OMS : [276].

La première classification officielle des tumeurs cérébrales a été établie en 1979 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Plusieurs systèmes étaient alors utilisés : la classification histogénétique de Baily et Cushing [11], et ses variantes [203, 246], le système de Kernohan à quatre grades [118], et le système de Ringertz

à trois grades. Un consensus n'ayant pas pu être trouvé au moment de la réunion officielle de l'OMS, il a été choisi d'établir un compromis entre les différents systèmes en usage.

Le système OMS est basé sur des critères cytologiques et sur le type cellulaire prédominant, chaque catégorie ayant une valeur histopronostique. Le principe d'un grading histologique de malignité n'a cependant pas été retenu, principalement sur les deux arguments suivants :

- ü un échantillon n'est pas toujours représentatif de la totalité de la tumeur.
- ü le grading des gliomes peut progresser dans le temps.

Cette classification utilise, tout de même, une cotation de I à IV basée sur l'estimation clinique de l'évolution habituelle de chaque type de tumeur. Les oligodendrogliomes sont ainsi décrits comme « une tumeur essentiellement composées de cellules oligodendrogiales... » et les caractéristiques classiques sont reprises : aspect en nid d'abeille, calcifications.

Deux grades sont décrits : II et III. La richesse du réseau capillaire et le degré d'hyperplasie endothéliale définissent plus le grade II. Le grade III (oligodendrogliome anaplasique) est un « oligodendrogliome qui contient des foyers d'anaplasie... quand la tumeur s'est transformée en une lésion très fortement anaplasique, il est impossible de la distinguer histologiquement du glioblastome... ».

Cette classification de l'OMS a été révisée en 1993 [123]. Cependant, elle est toujours restée basée sur le type cellulaire dominant avec individualisation des entités nouvelles comme les tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques (DNT) et des reclassements : les oligoastrocytomes (initialement classés comme tumeur oligodendrogiale) sont reclassés dans les gliomes mixtes. Le grading Sainte-Anne des astrocytomes est implicitement pris en compte, mais le grading des oligodendrogliomes reste peu changé, on parle cependant de « prolifération

endothéliovasculaire ». Pour les oligodendrogliomes de grades II, l'hyperplasie endothéliale est absente ou discrète, alors que pour les oligodendrogliomes anaplasiques une prolifération endothéliovasculaire peut être présente et associée à d'autres critères d'anaplasie.

Cette classification a été encore révisée en 2000 [118] puis en 2007, et c'est cette dernière version qui la classification OMS actuellement utilisée.

Les oligodendrogliomes sont de classe II lorsqu'ils présentent un aspect bien différencié (aspect typique « en nid d'abeille »). La présence d'atypies nucléaires marquées et des mitoses occasionnelles est compatible avec un oligodendrogliome de grade II, mais une activité mitotique « significative », une prolifération microvasculaire marquée, ou de substantiels phénomènes de nécrose indiquent une progression vers un oligodendrogliome anaplasique (OMS grade III) (Tableau II).

**Tableau II :** Oligodendrogliomes et oligoastrocytomes. Classification révisée de l'OMS, 2000 [118].

	Oligodendrogliome II	Oligo-astrocytome II	Oligodendrogliome III	Oligo-astrocytome III
Différenciation	Bien différencié	Bien différencié	Anaplasie focale ou diffuse	?
Densité cellulaire	Modérée	Faible ou modérée	Eventuellement augmentée	Eventuellement forte
Atypies nucléaires	Possiblement marquée	?	Eventuellement marquée	Eventuellement présentes
Activité mitotique	Absente ou faible	Absente ou faible	Eventuellement forte	Eventuellement forte
Nécrose	Absente ou faible	Absente	Possible	Possible
Prolifération vasculaire	Non proéminente	Absente	Possible	Possible

Comme on peut le constater, ces critères sont peu précis. De ce fait, ils laissent une large part à la subjectivité individuelle des pathologistes dans le classement des oligodendrogliomes en grade II versus III. De plus, s'agissant de tumeurs hétérogènes, une même tumeur est susceptible d'être classée selon la représentativité des prélèvements en oligodendrogliome de grade II ou de grade III, voire même en astrocytome.

#### D- Grading des gliomes de SAINTE-ANNE:

Etablie en 1981, cette classification apporte, en plus des critères traditionnels (type histologique et degré de malignité), la notion de structure spatiale des gliomes. Selon la proportion du tissu tumoral (TT) et de cellules tumorales isolées (CTI), le type spatial va de I à III : (I : TT pur, II : TT+CTI, III : CTI seules).

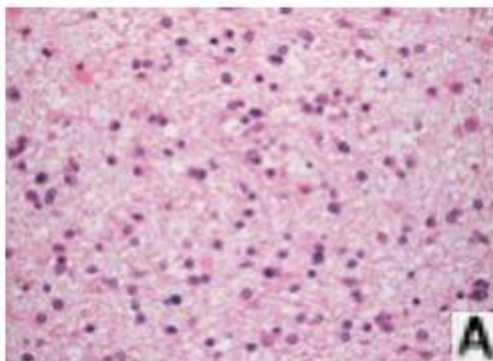
En 1997, la nouvelle classification de SAINT-ANNE est devenue basée sur la confrontation de l'histologie avec l'imagerie (scanner puis imagerie par résonance magnétique) sans et avec injection de produit de contraste. Deux formes peuvent être individualisées :

##### 1) Oligodendrogliomes purement infiltrants (Grade A) :

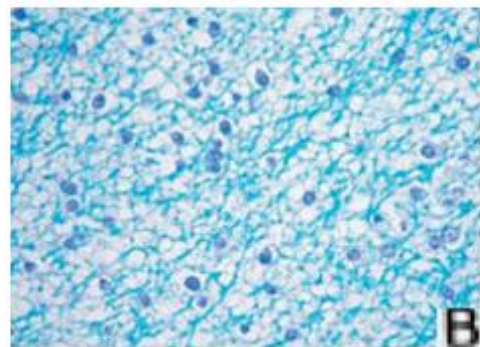
Dans cette forme, le cytoplasme des cellules tumorales n'est habituellement pas visible sur les colorations usuelles. En l'absence de marqueur spécifique de l'oligodendrocyte tumoral, ces tumeurs ne peuvent donc être identifiées le plus souvent que par leurs caractéristiques nucléaires. Comme on peut l'observer plus aisément sur les frottis, ces cellules présentent un aspect de « noyau nu », typiquement rond, à membrane nucléaire bien contrastée. La présence d'amas chromatiniens donne à cette population un aspect typique « en bouton ». Dans la substance blanche, ces cellules tumorales sont dispersées dans une trame fibrillaire constituée d'axones et d'astrocytes réactifs d'aspect fibrillaire (Figure 4).

Les cellules tumorales isolées oligodendrogiales sont plus facilement identifiées au niveau du cortex où les phénomènes de gliose sont modérés ou absents. De plus, au niveau du cortex, les oligodendrocytes tumoraux tendent à former une satellitose péri-neuronale caractéristique (Figure 5).

Si l'on intègre les données de l'imagerie, le diagnostic de cette variante d'oligodendrogliome devient en fait aisé. En effet, parmi les gliomes, seules les formes purement infiltrantes d'oligodendrogliomes ne prennent pas le contraste, et dans les trois quarts des cas, en IRM T2, ces tumeurs présentent l'aspect très caractéristique d'un hypersignal à limite nette et à contours réguliers, englobant le cortex et la substance blanche sous-jacente. Au scanner, bien que typique, la présence de calcifications n'est observée que dans le tiers des cas.



A : Présence de cellules tumorales infiltrantes à noyau rond au sein d'une trame fibrillaire.



B : cette trame est composée d'astrocytes réactifs et d'axones myélinisés.

Figure 4 : Aspect histologique d'oligodendrogliome de grade A [173].

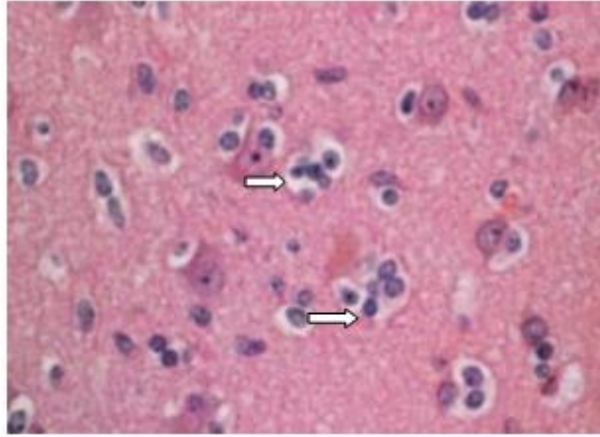


Figure 5 : Infiltration du cortex par des cellules tumorales oligodendrogiales (flèches) identifiables grâce à leur halo clair et leur situation de satellitose périneuronale caractéristique d'oligodendrogliome de grade A [173].

## 2) Oligodendrogliomes de structure mixte solide et infiltrants (Grade B) :

Le tissu tumoral peut, cependant, être partiellement ou globalement composé de cellules à cytoplasme éosinophile. Ces cellules tendent à exprimer la GFAP. La présence de mitoses étant fréquente au sein du tissu tumoral, ces tumeurs sont souvent interprétées comme des astrocytomes anaplasiques. En imagerie, les oligodendrogliomes de structure mixte (grade B) présentent un aspect hétérogène. La composante de tissu tumoral (TT) est traduite par une prise de contraste d'intensité variable, et la composante de cellules tumorales isolées (CTI) est traduite, en IRM, par un hyposignal en T1 ou par un hypersignal en T2, et au scanner par une hypodensité. L'aspect en imagerie de ces tumeurs est particulièrement évocateur lorsque la prise de contraste est multicentrique ou multinodulaire, et lorsque l'hypersignal en T2 présente des limites nettes et régulières englobant le cortex et la substance blanche [173].

En résumé :

Ø Le grade A: absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste,

Ø Le grade B: présence d'une hyperplasie endothéliale (Figure 6) et/ou d'une prise de contraste.

Ce grading mixte, radiologique et histologique, présente le double avantage d'être reproductible et de pallier aux problèmes liés à la représentativité des prélèvements, car la présence d'une prise de contraste est suffisante pour classer un oligodendrogliome en grade B, mais, en l'absence de prise de contraste, la tumeur ne peut être classée en grade B que si un seuil minimum d'hyperplasie endothéliale est observé. Dans au moins un champ au faible grossissement, des cellules endothéliales hyperplasiques doivent être observées dans l'ensemble des capillaires et, au moins ponctuellement, les noyaux des cellules endothéliales doivent être jointifs [46].

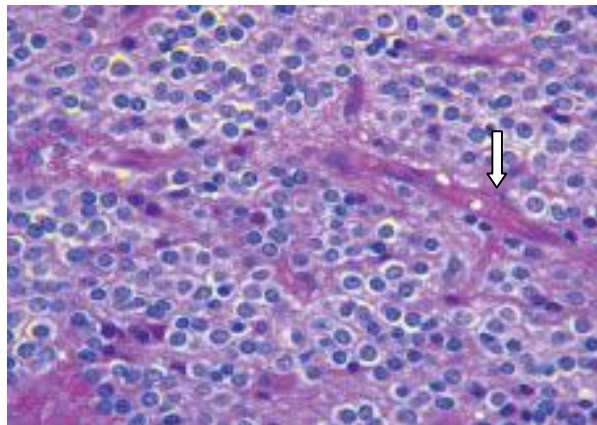


Figure 6: Oligodendrogliome de grade B, présence d'une hyperplasie endothéliale (flèche).

# PATIENTS ET METHODES



Notre travail est une étude rétrospective d'une série consécutive de 47 cas d'oligodendrogliomes pris en charge au service de Neurochirurgie CHU HASSAN II de Fès sur une période de dix ans, comprise entre Janvier 2002 et Décembre 2011.

Tous les patients avaient une localisation intracrânienne supratentorielle et ils ont eu tous une confirmation histologique. Les cas d'oligoastrocytomes ont été inclus dans cette étude.

La première étape consistait à établir une fiche d'exploitation des dossiers dont les détails sont exposés ci-après. La seconde étape consistait à recueillir les données relatives à chaque dossier sur les fiches d'exploitation et la dernière étape était l'analyse des résultats de notre série qui ont été comparés aux données de la littérature.

Nous étions confrontés à de nombreuses difficultés, notamment le manque de certaines données concernant essentiellement l'évolution et le suivi postopératoire des patients.



ü Aspect :				Ø <u>Chimiothérapie :</u>			
Homogène	<input type="checkbox"/>	Hétérogène	<input type="checkbox"/>	Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>
ü Nombre :				Si oui ; préciser le protocole :.....			
Unique	<input type="checkbox"/>	multiple	<input type="checkbox"/>	.....			
ü Calcifications:				§ <u>ANATOMOPATHOLOGIE :</u>			
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Ø <u>Oligodendrogliome :</u>			
ü Prise de contraste :				Pur	<input type="checkbox"/>	Mixte	<input type="checkbox"/>
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Ø <u>Grade de l'OMS :.....</u>			
ü Œdème perilésionnel :				.....			
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Ø <u>Biologie moléculaire :</u>			
ü Effet de masse sur les structures médianes :				Faite	<input type="checkbox"/>	Non faite	<input type="checkbox"/>
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Si réalisée ; préciser les résultats :			
ü Hydrocéphalie :				.....			
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	§ <u>Evolution :</u>			
§ <u>TRAITEMENT :</u>				Ø Recul :..... années			
Ø <u>Traitement médical :</u>				Ø <u>Contrôle d'imagerie :</u>			
Antalgiques	<input type="checkbox"/>			Fait	<input type="checkbox"/>	Non fait	<input type="checkbox"/>
Antiépileptiques	<input type="checkbox"/>			Si fait ; préciser le type:.....			
Corticothérapie	<input type="checkbox"/>			Préciser le délai :.....			
Anticoagulants	<input type="checkbox"/>			Ø <u>Complications :</u>			
Autres : .....				ü Méningite	<input type="checkbox"/>		
Ø <u>Traitement chirurgical :</u>				ü Fistule du LCR	<input type="checkbox"/>		
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	ü Suppuration intracrânienne	<input type="checkbox"/>		
Préciser le type d'exérèse :				ü Hématome du foyer opératoire	<input type="checkbox"/>		
Biopsie	<input type="checkbox"/>			ü Aggravation neurologique	<input type="checkbox"/>		
Subtotale	<input type="checkbox"/>			ü EME	<input type="checkbox"/>		
Partielle	<input type="checkbox"/>			ü Autres :.....			
Totale	<input type="checkbox"/>			...			
Ø <u>Radiothérapie :</u>				Ø <u>Décès</u>	<input type="checkbox"/>		
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Ø <u>Récidives</u>	<input type="checkbox"/>		
Si oui ; préciser la dose : .....Gy				Ø <u>métastases</u>	<input type="checkbox"/>		
<u>Séquelles :</u>							
Ø <u>Aphasie</u>	<input type="checkbox"/>						
Ø <u>Epilepsie</u>	<input type="checkbox"/>						
Ø <u>Syndrome frontal</u>	<input type="checkbox"/>						
Ø <u>Déficit moteur</u>	<input type="checkbox"/>						
Ø <u>Autres :.....</u>	<input type="checkbox"/>						

# RESULTATS

## I. Données épidémiologiques :

### A- Répartition selon les années :

47 cas d'oligodendrogliomes ont été pris en charge au service de Neurochirurgie CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2002 et Décembre 2011, avec une moyenne de 4,7 hospitalisations par an.

Le maximum d'hospitalisation pour oligodendrogliome a été enregistré en 2010 avec 11 hospitalisations.

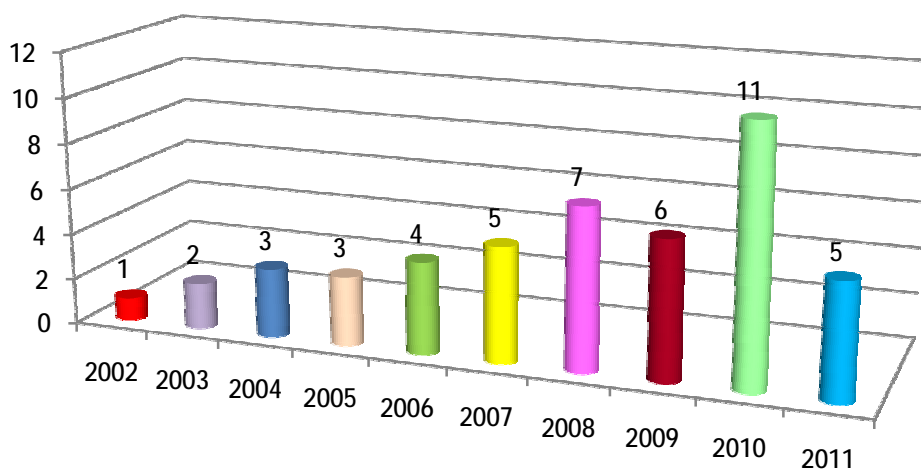


Figure 7 : Répartition du nombre des cas d'oligodendrogliome selon les années.

## B- Répartition selon le sexe :

Notre série se compose de 30 sujets de sexe masculin (64%) et de 17 sujets de sexe féminin (36%) (Figure 10). Le sex-ratio est de 1,78.

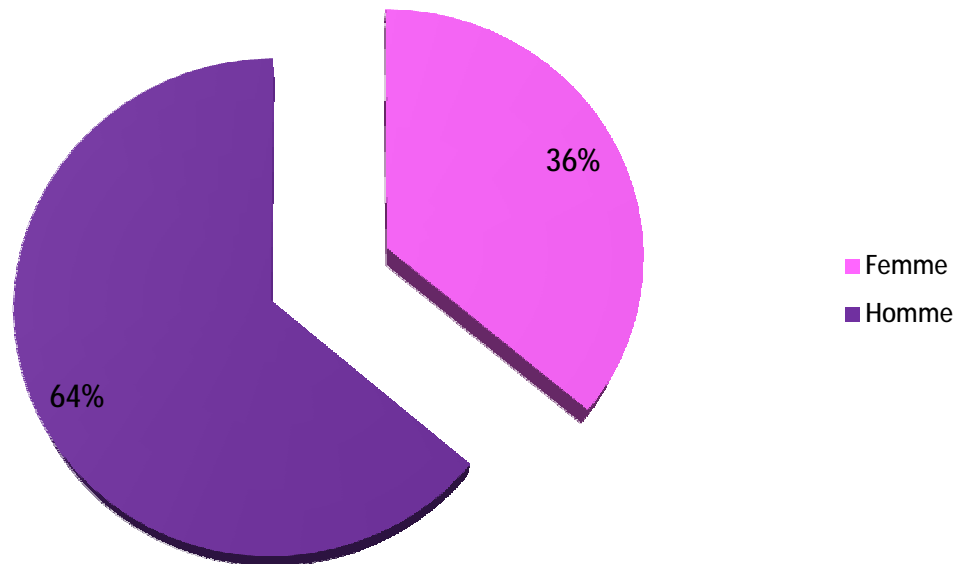


Figure 8 : Répartition des cas selon le sexe

### C-Répartition selon l'âge :

L'âge de nos patients est compris entre 03 ans et 73 ans, avec une moyenne d'âge de 41,75 ans.

Le pic d'incidence se situe dans notre série entre 41 et 50 ans.

L'âge moyen des patients chez qui on a retenu le diagnostic d'oligodendrogliome de grade II était de 28,8 ans et celui des patients ayant un oligodendrogliome de grade III est de 46,52 ans.

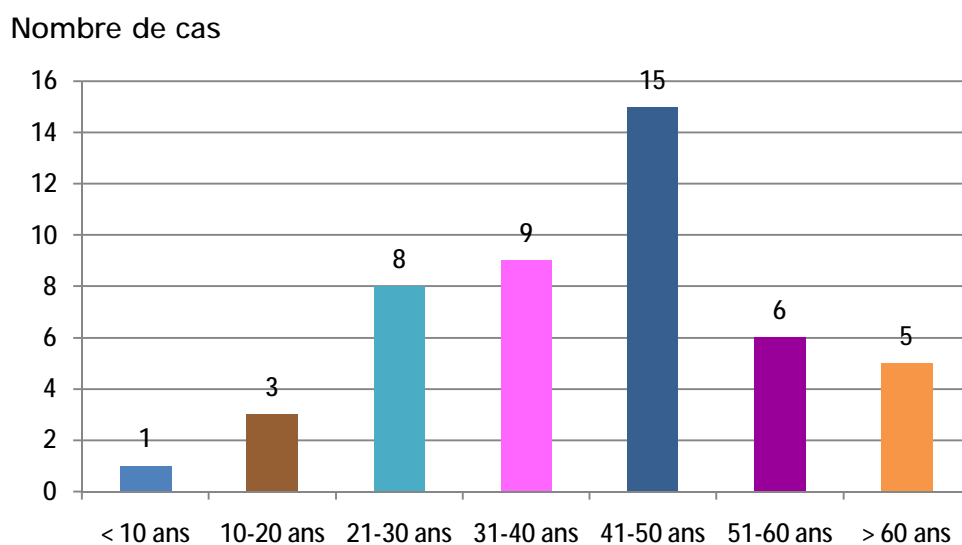


Figure 9 : Répartition des cas par tranche d'âge

## D- Répartition selon la région :

La plupart des patients de notre série sont originaires de la région de Fès-Boulemane (60%), suivie par la région d'El Hoceima-Taounate (34%), puis la région de Meknès Tafilalet (6%).

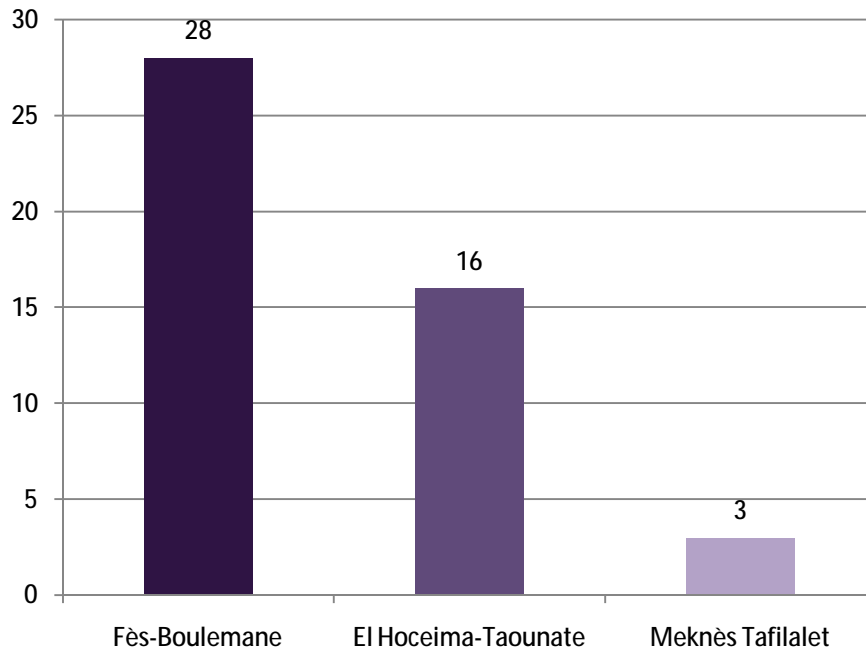


Figure 10 : Répartition des cas en fonction des provenances.

## II. Données cliniques :

### A- Durée d'évolution avant le diagnostic :

La durée d'évolution de la symptomatologie clinique avant le diagnostic représente le délai écoulé depuis l'apparition des premiers symptômes et l'admission du patient dans notre service.

Elle a été précisée chez tous les malades de notre série, et elle variait entre 04 semaines et 12 mois avec une durée moyenne de 06 mois.



## B- Durée d'hospitalisation :

C'est la période d'hospitalisation du patient au service pour prise en charge chirurgicale, y compris le séjour en réanimation chirurgicale. Cette durée variait entre 03 jours et 45 jours avec une moyenne de 24,48 jours.

## C-Symptomatologie clinique :

### 1-Motif de consultation :

- Syndrome d'hypertension intracrânienne :

C'est le premier signe d'appel de tous les processus expansifs intracrâniens. Il a été retrouvé chez 37 malades de notre série (80%).

- Les crises convulsives étaient présentes chez 21 malades (44%) : il s'agissait de crises tonico-cloniques généralisées dans tous les cas, dont une patiente s'est présentée dans un tableau d'état mal épileptique.

### 2- Examen neurologique :

- L'état de conscience était apprécié à l'admission des patients par le score de Glasgow (GCS) ; il était à 15/15 chez 42 patients (90%), à 13/15 chez 04 patients (8%) et à 7/15 chez une seule patiente (2%).
- Le déficit sensitivo-moteur était noté chez 16 malades (34%) : 10 patients (21%) avaient une hémiparésie et 05 malades (10%) avaient une hémiplégie avec hémianesthésie, dont une était d'installation brutale. Un patient avait une paraparésie secondaire à une volumineuse tumeur frontale gauche compressive.
- Les troubles de langage étaient notés chez 02 malades (4,2%), qui avaient tous les deux une aphasie motrice.

- Les troubles des fonctions supérieures ont été objectivés chez 05 malades (10%), à type d'agitation chez 03 malades et une apathie chez 02 malades.
- Aucun cas de syndrome cérébelleux n'a été objectivé dans notre série.
- Examen ophtalmologique :

L'examen ophtalmologique réalisé chez 39 malades avait objectivé :

- Une acuité visuelle à 10/10 chez 25 malades, et à 1/10 chez 02 malades.
- Un fond d'œil :
  - ü normal chez 21% des malades.
  - ü L'œdème papillaire a été retrouvé chez 79% des malades examinés.

Aucun patient n'avait une atrophie optique à l'examen ophtalmologique.

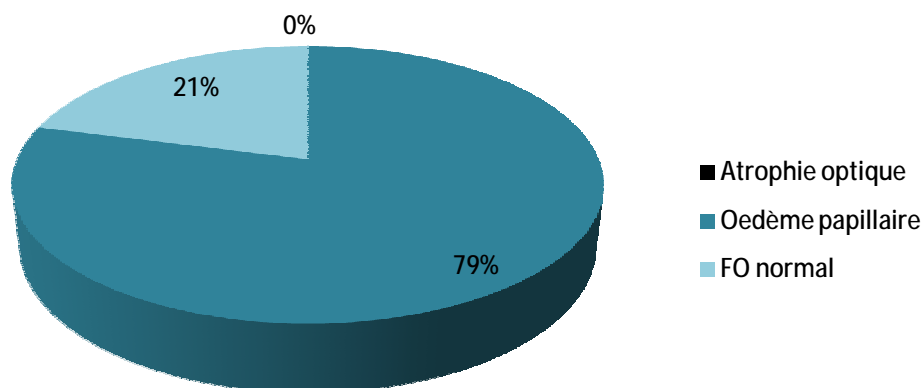


Figure 11 : Résultats de l'examen du fond d'œil.



Figure 12: Aspect d'œdème papillaire

### III- Les données paracliniques :

#### A- La tomодensitométrie (TDM) :

C'est le premier examen radiologique réalisé en cas de suspicion d'un processus expansif intracrânien. La TDM a été réalisée chez tous les malades de notre série :

##### 1-Topographie :

Dans notre série, tous les oligodendrogliomes étaient supratentoriels ; la localisation frontale représente la localisation préférentielle chez 23 cas (soit 49 % des cas), suivie par ordre de fréquence décroissant par la localisation temporale chez 10 cas (soit 21% des), puis par la localisation pariétale chez 08 cas (soit 17 %). La tumeur intéressait plusieurs lobes dans 06 cas (soit 13 %). Par contre, aucune localisation occipitale, sous tentorielle ou multifocale n'a été retrouvée dans notre série.

##### 2-Taille :

La taille tumorale est estimée supérieure à 5 cm chez 17 malades, et inférieure à 5 cm chez 30 malades ; la taille tumorale moyenne étant de 4,7 cm.

##### 3-Latéralité :

Dans les localisations sus décrites, la tumeur était à droite chez 27 malades (57%) et à gauche chez 20 malades (43%).

##### 4-Calcifications :

La présence de calcification était notée chez 28 malades (59 % des cas).

##### 5-Prise de contraste :

Elle était soulignée chez 35 cas (65%).

##### 6-Œdème pérítumoral:

L'œdème pérítumoral était marqué chez 36 malades (78%).

### 7-Effet de masse sur les structures médianes :

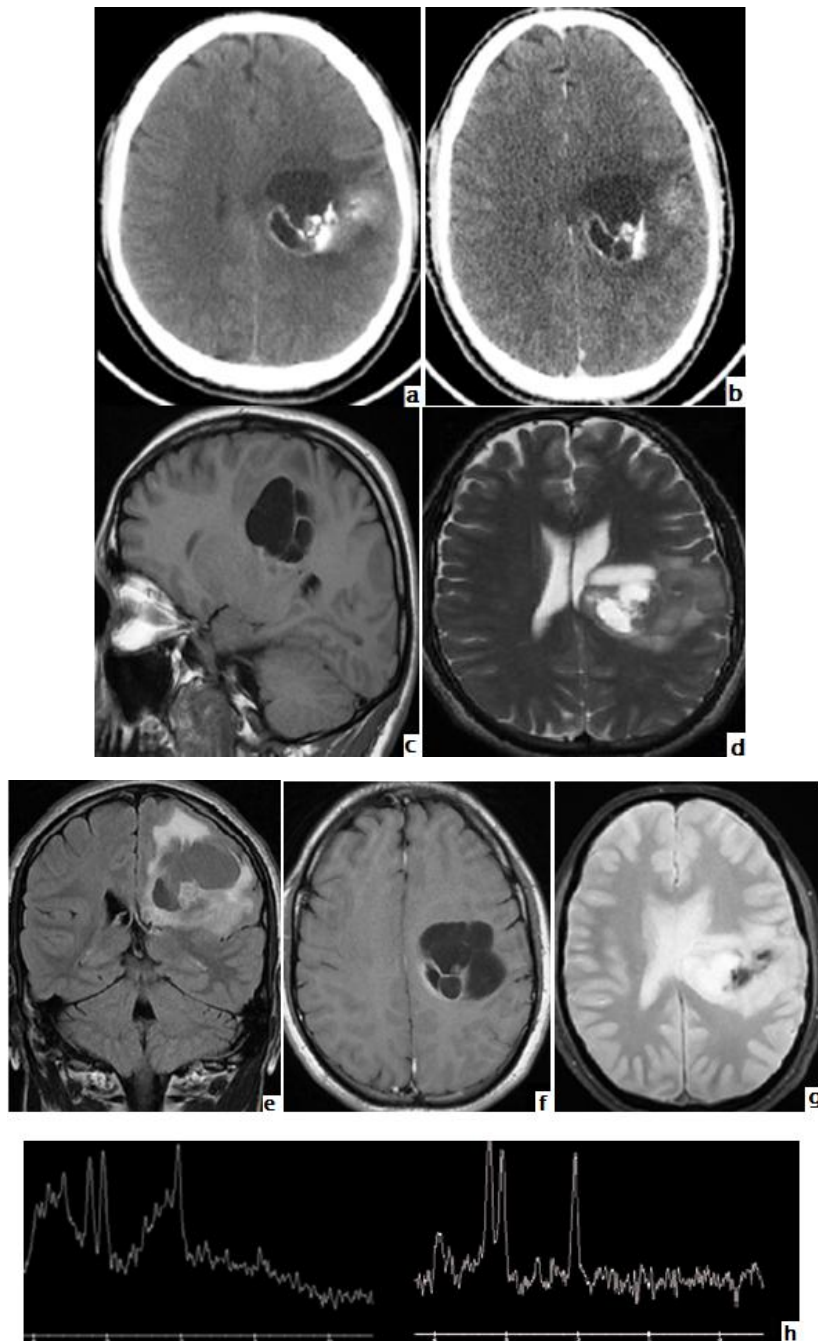
L'effet de masse sur les structures médianes et les structures adjacentes a été retrouvé chez 37 malades (78% des cas), dont 07 malades avaient un engagement sous falcoriel.

### 8-Hydrocéphalie :

Aucun malade n'avait présenté une hydrocéphalie à son admission.

### B-L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

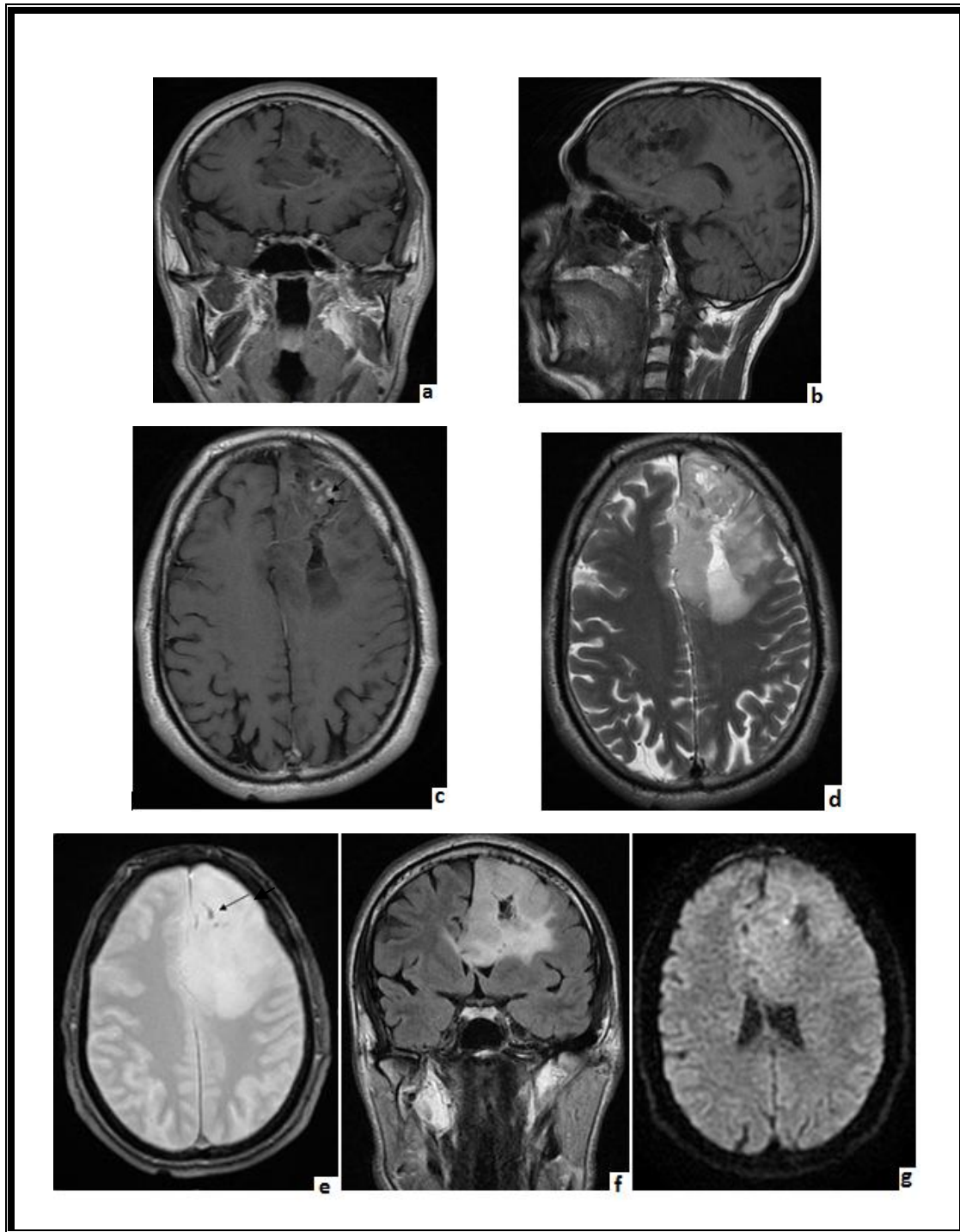
L'IRM préopératoire était pratiquée chez 37 malades, soit 78% des cas de notre série. Les patients qui n'ont pas bénéficié d'IRM ont été soit opérés en urgence à leur admission (03 malades), soit opérés avant la date du rendez-vous d'IRM à cause de l'aggravation neurologique.



**Figure 13 :** TDM (a,b) et IRM(c,d,e,f,g,h).

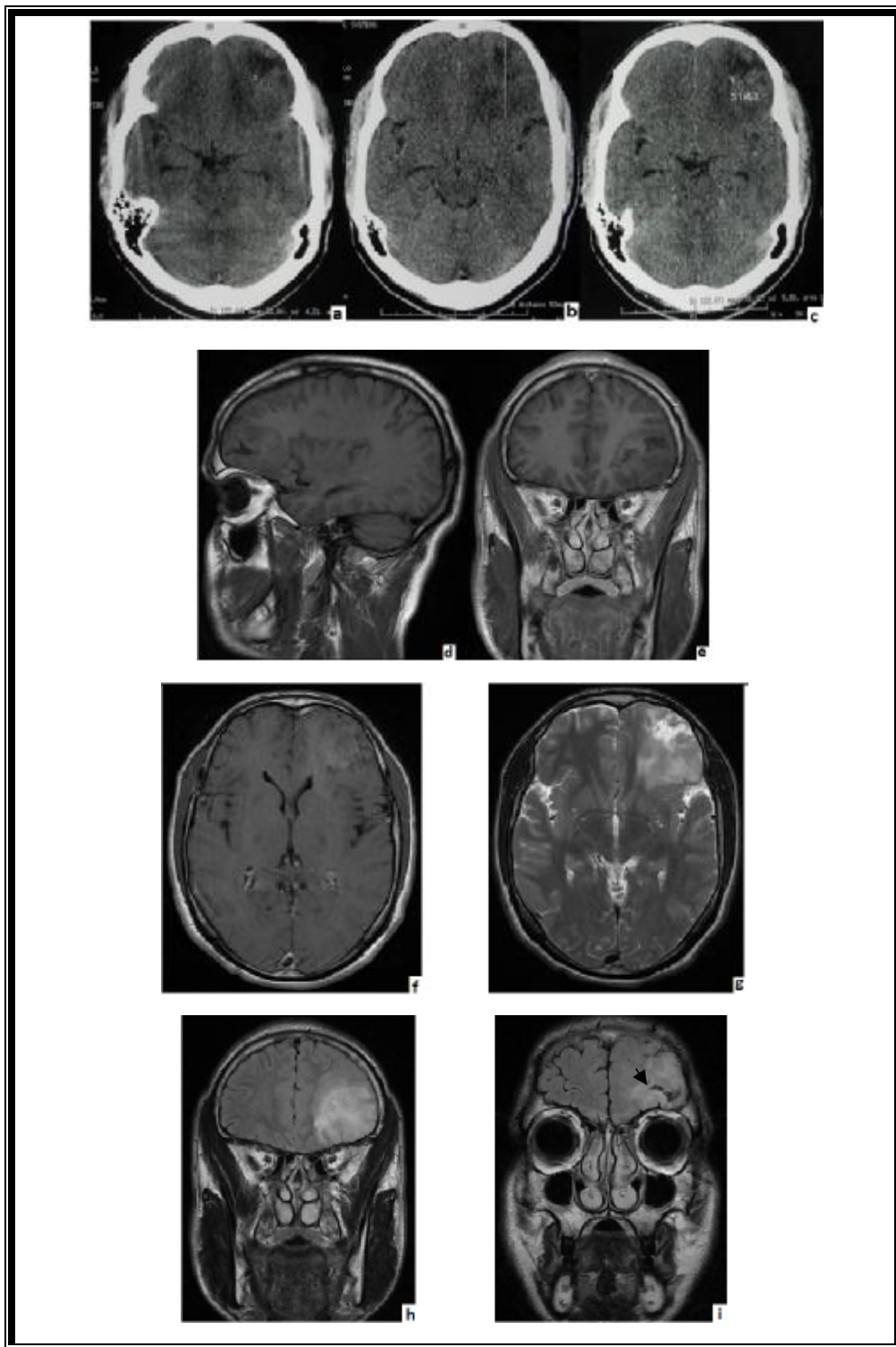
- a) Processus intra-parenchymateux solido-kystique présentant des limites floues, hypodense avec présence de zones spontanément hyperdenses correspondant à des calcifications.
- b) La tumeur ne se rehausse pas après injection du produit de contraste.
- c) La composante tissulaire apparaît isointense en T1, La composante kystique est hypointense.
- d) +e) La composante tissulaire est hyperintense en T2 et en FLAIR.
- f) Sur les séquences T1 avec injection de gadolinium, la tumeur se rehausse de façon modérée au niveau de sa portion charnue.
- g) En IRM echo de gradient, on note la présence d'hyposignaux correspondant aux calcifications.
- h) En spectroscopie, une hausse modérée du pic de choline avec baisse modérée du pic de NAA sont observées, sans résonance d'inositol.

(Diagnostic histologique : Oligodendrogliome grade III de l'OMS)



**Figure 14 : IRM cérébrale**

- a)+b) Séquence T1 sans injection de Gadolinium en coupe coronale (a) et sagittale (b) montrant une volumineuse lésion hypointense hétérogène frontale gauche exerçant un effet de masse sur la ligne médiane et les ventricules latéraux.
- c) T1 en coupe axiale après injection de Gadolinium. On note une discrète prise de contraste hétérogène, nodulaire par endroit (flèches).
- d) T2 en coupe axiale, la lésion est hyperintense hétérogène, avec une désorganisation des circonvolutions frontales et un effet de masse sur la ligne médiane et les sillons corticaux en regard.
- e) IRM cérébrale T2 en écho de gradient, montrant la présence de quelques signaux hypointenses en rapport avec des calcifications en intratumorale (flèche).
- f) Cette lésion est hyperintense en FLAIR, les zones hypointenses correspondent à des formations kystiques.
- g) Séquence pondérée en diffusion : cette lésion est hyperintense avec des zones hypointenses en rapport avec les zones kystiques. (Diagnostic histologique : Oligodendrogliome de grade II).



**Figure 15 : TDM (a, b, c) et IRM (d, e, f, g, h, i) cérébrale**

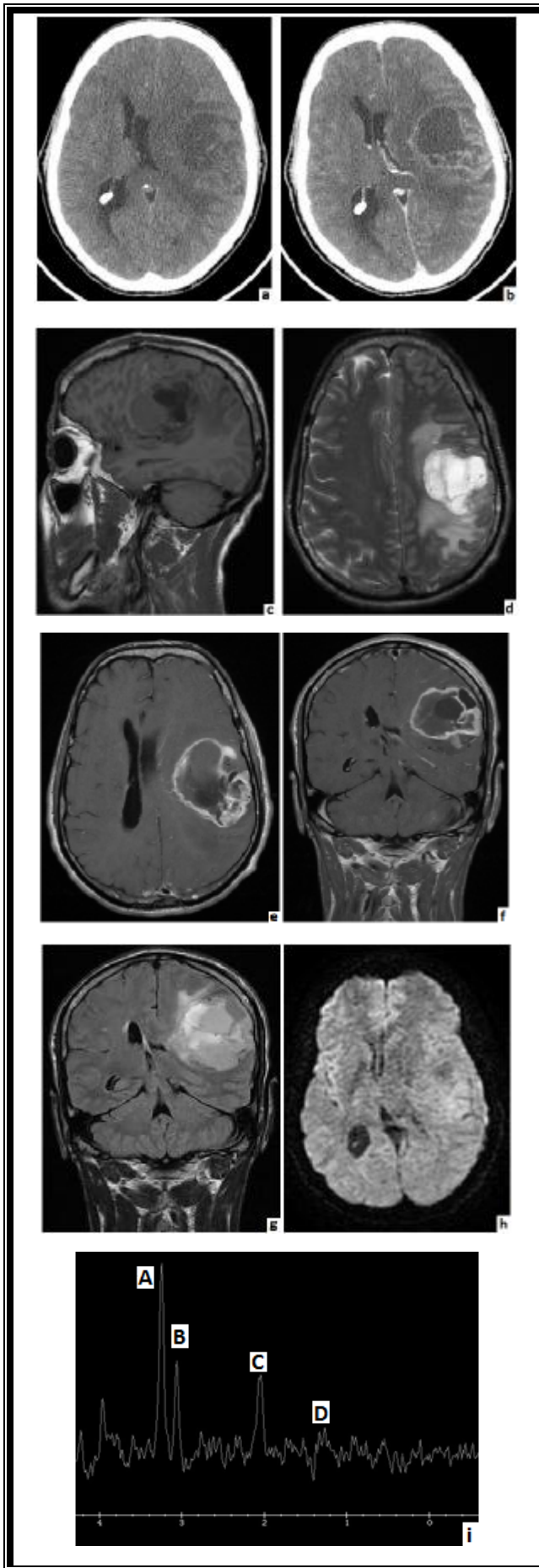
a)+b) Lésion hypodense mal limitée hétérogène basifrontale gauche. c) cette lésion ne se rehausse pas après injection de produit de contraste.

d)+e) IRM séquence T1 : en coupe sagittale (d) coronale (e) objectivant une lésion hétérogène avec des zones kystiques en hyposignal.

f) Rehaussement discret et hétérogène de cette lésion après injection de gadolinium.

g) T2 en coupe axiale ; la lésion est hétérogène. h)+i) Séquence FLAIR en coupe coronale ; cette lésion est en hypersignal, avec des zones kystiques (flèche).





a) TDM cérébrale avant injection de produit de contraste montrant un processus solido-kystique fronto-pariétal gauche mal limité, entouré par important œdème périlésionnel, exerçant un effet de masse sur la ligne médiane et déterminant un engagement sous falcoriel.

b) TDM cérébrale après injection de produit de contraste montrant un rehaussement hétérogène de cette lésion.

c) IRM cérébrale du même patient en coupe sagittale séquence pondérée T1 sans Gadolinium montrant un processus à double composante, tissulaire hypointense et kystique plus hypointense, entouré par un œdème.

d) Cette lésion est en hypersignal hétérogène sur les séquences pondérées T2.

e)+f) Après injection de gadolinium, on note une prise de contraste annulaire intense avec un effet de masse marqué sur les structures de la ligne médiane.

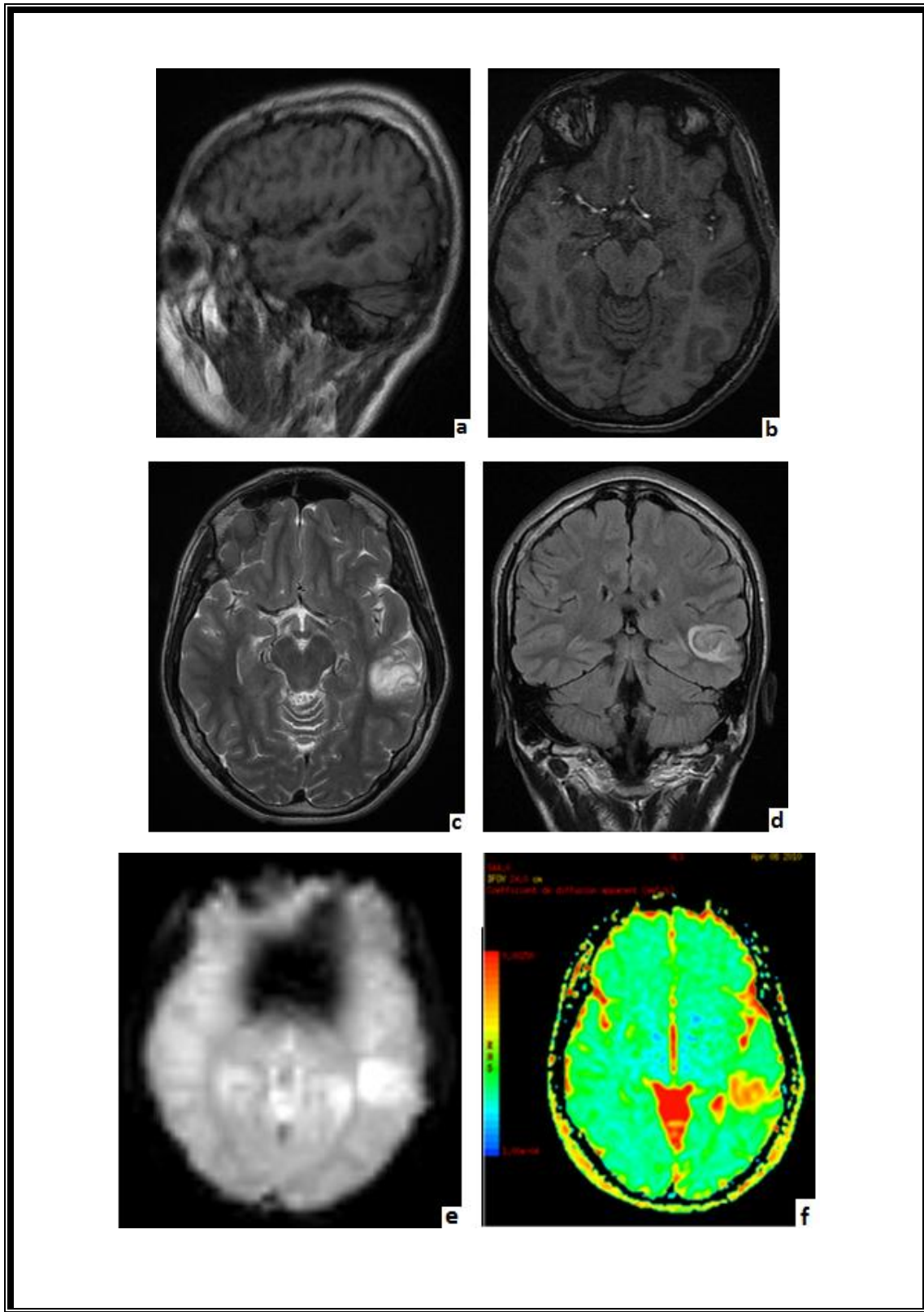
g) En séquence FLAIR, la composante tissulaire est hyperintense tandis que la composante kystique est hypointense.

h) Cette lésion est en hypersignal sur les séquences de diffusion.

i) La spectroscopie révèle une élévation importante de la choline (A), une baisse de la créatine (B) et du NAA (C), avec apparition de résonance de lactates/lipides (D).

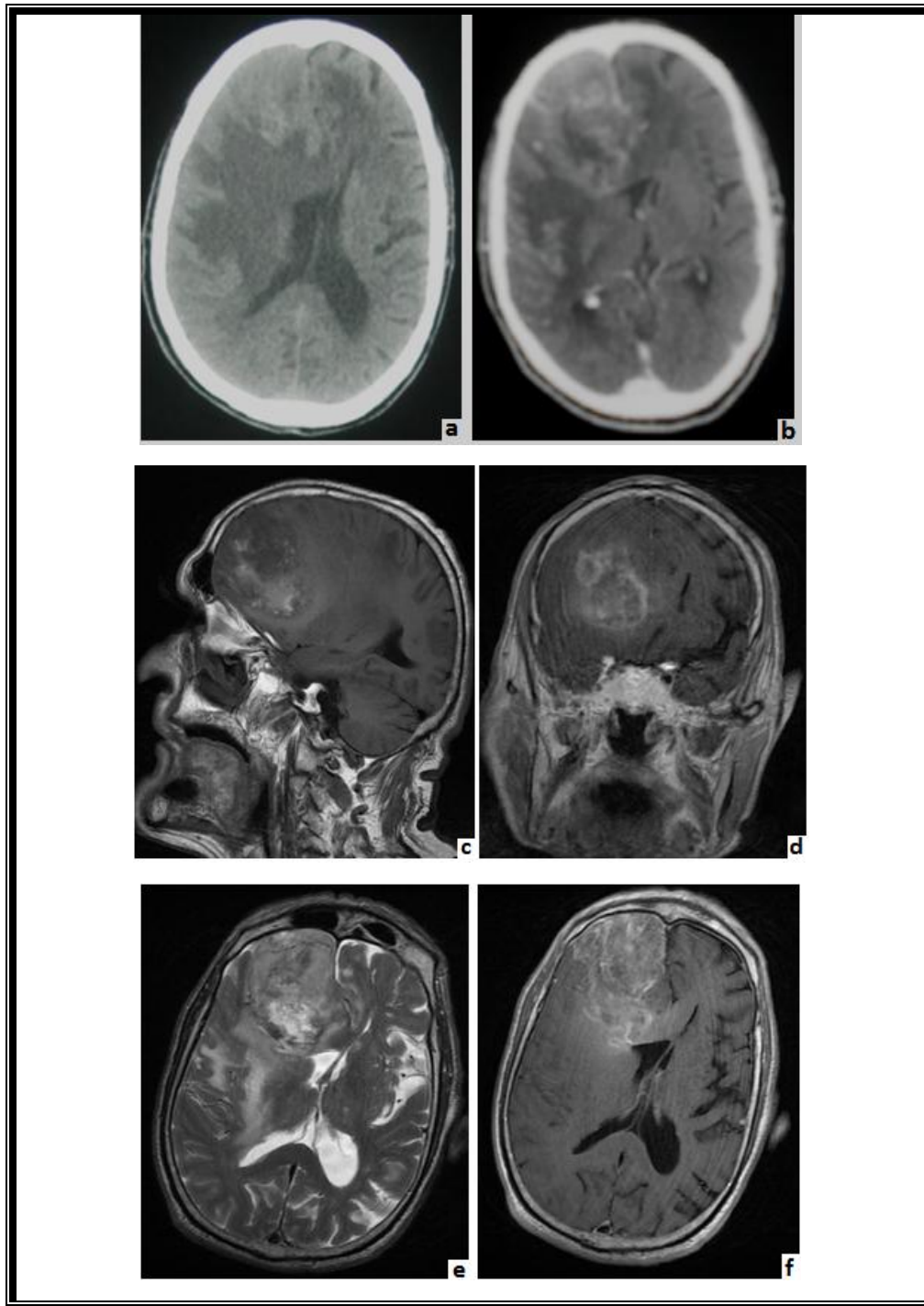
(Diagnostic histologique : Oligodendrogliome de grade III)

Figure 16 : TDM cérébrale (a, b) et IRM cérébrale (c, d, e, f, g, h, i)



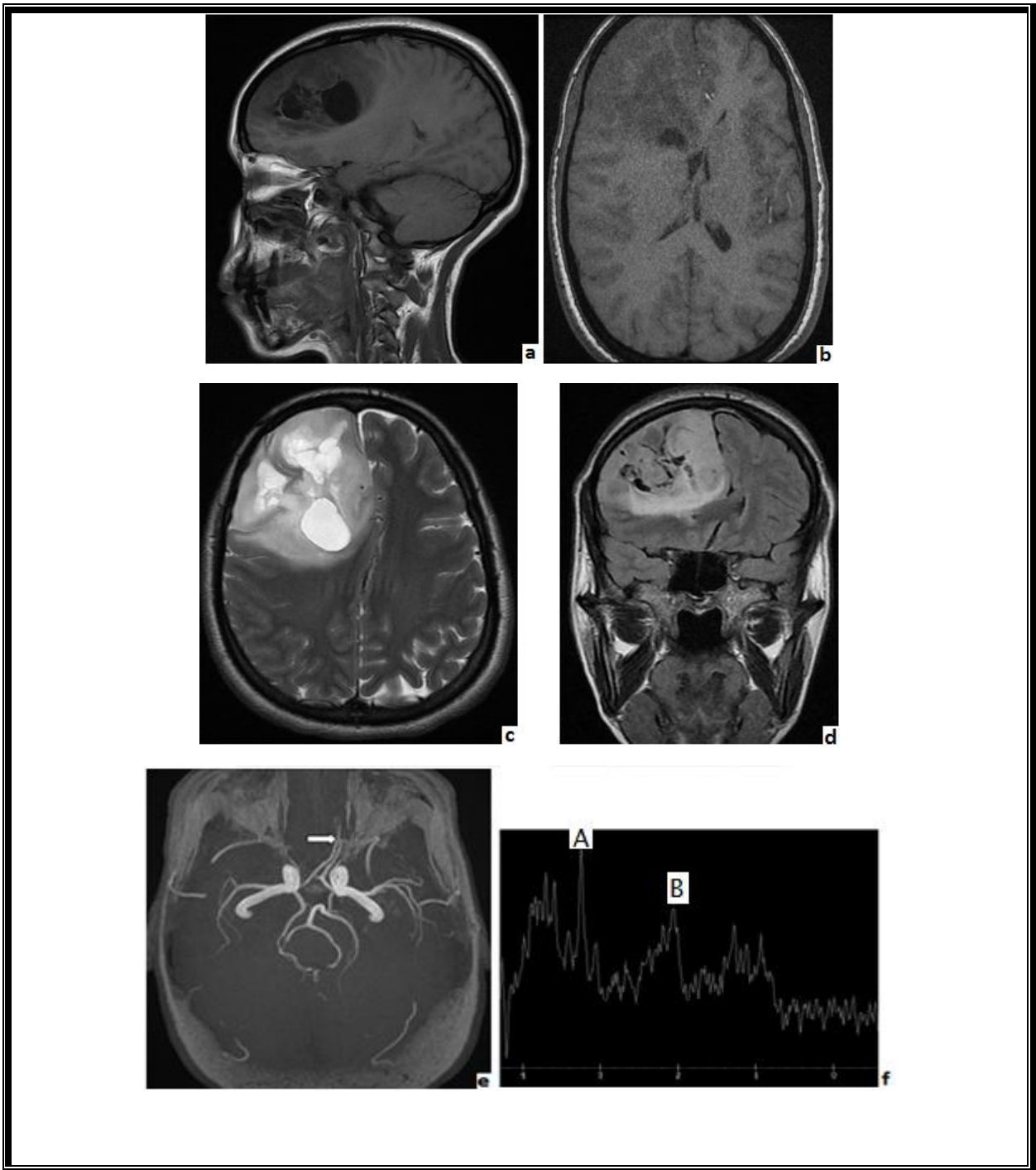
**Figure 17: IRM cérébrale**

- a) Coupe sagittale T1 montrant une lésion hypointense cortico-sous-corticale temporo-pariétale gauche.
- b) Cette lésion ne se rehausse pas après injection de gadolinium ;
- c)+d) Elle est en hypersignal hétérogène en T2 (c) et en FLAIR (d).
- e) Elle est en hypersignal sur l'IRM de diffusion. f) Cartographie couleur d'ADC montrant une augmentation du coefficient de diffusion apparent. (Diagnostic histologique : Oligoastrocytome de bas grade).



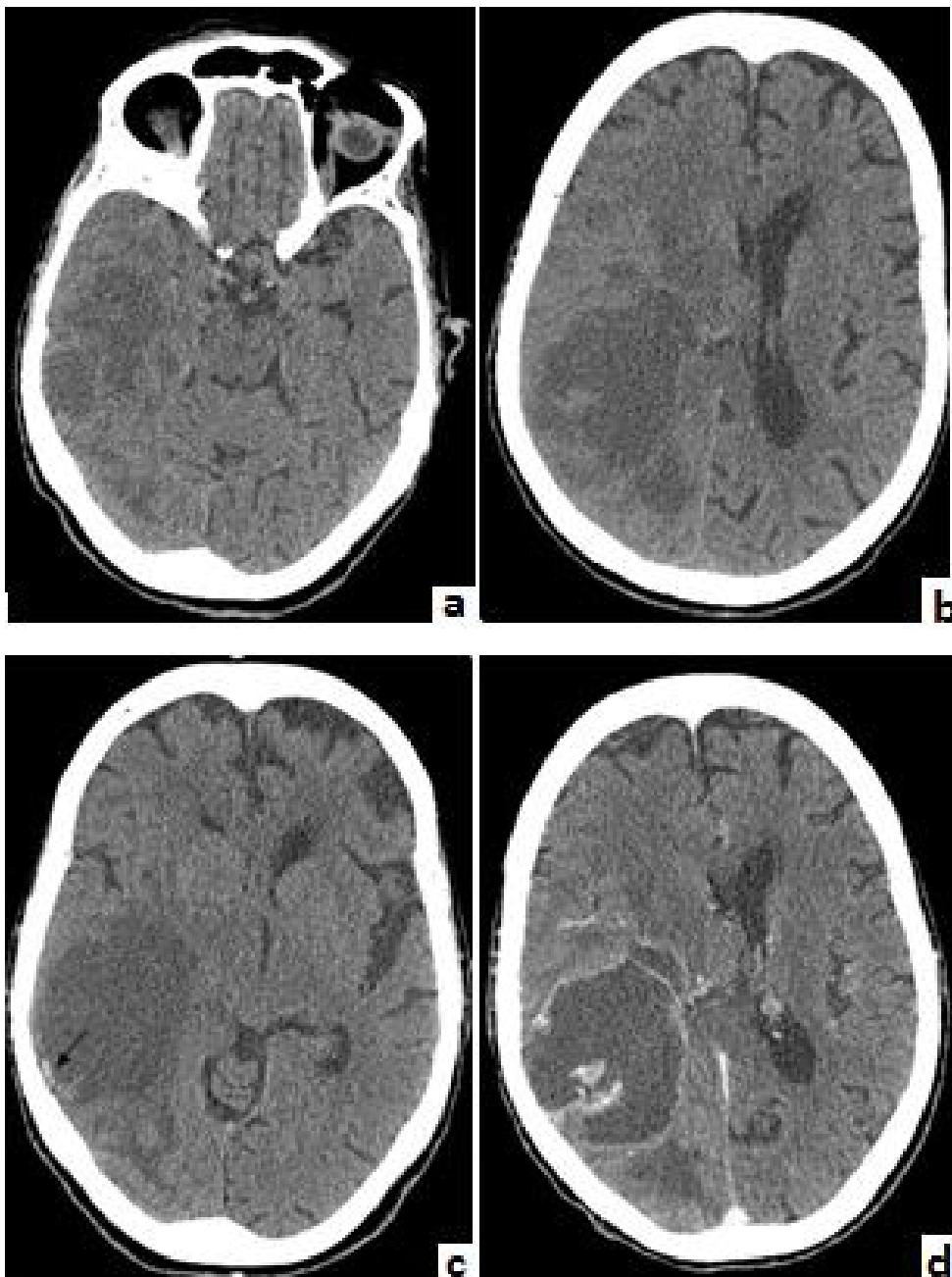
**Figure 18:** TDM cérébrale (a, b) + IRM cérébrale (c, d, e, f)

- a) Processus fronto-calleux droit hétérogène, mal limité, avec un vaste œdème périlésionnel. Notez l'effet de masse sur la ligne médiane et les ventricules latéraux.
- b) Ce processus se rehausse de façon hétérogène après injection de produit de contraste.
- c)+d) T1 avant injection de gadolinium : ce processus est hétérogène présentant des zones en hypersignal en rapport avec des foyers d'hémorragie.
- e) En T2, il est hétérogène : l'hyposignal correspond aux foyers d'hémorragie, l'œdème périlésionnel est en hypersignal et s'étend vers le côté controlatéral.
- f) Prise de contraste hétérogène en T1 postgadolinium.



**Figure 19: IRM cérébrale.**

- a) IRM cérébrale en séquence T1 sans injection de gadolinium, montrant un processus frontal hétérogène hypointense, avec un effet de masse sur le système ventriculaire. Ce processus contient de multiples zones hypointenses correspondant aux formations kystiques intratumorales.
- b) Ce processus n'est pas rehaussé par le gadolinium.
- c) En T2, le processus est hyperintense ; les formations kystiques sont plus hyperintenses.
- d) En FLAIR, la lésion est hyperintense et les formations kystiques sont hypointenses.
- e) L'angio-MR artérielle montre un refoulement des deux artères cérébrales antérieures vers le côté gauche (Flèche).
- f) La spectroscopie démontre une augmentation du pic de la choline (A) avec baisse de celui du NAA (B)



**Figure 20:** TDM cérébrale en coupes axiales :

a)+b) Plage hétérogène temporo-pariéto-occipitale droite, mal limitée, exerçant un effet de masse sur la ligne médiane, les ventricules latéraux et les sillons corticaux en regard, avec un important œdème périlésionnel.

c) Calcifications périphérique linéaire (en ruban) (flèche).

d) Après injection de contraste, on note une prise de contraste annulaire et centrale.

## IV- Traitement :

### A- La chirurgie :

La chirurgie représente la première étape du traitement des oligodendrogliomes. Mais la meilleure stratégie d'exérèse demeure débattue. Dans notre série, on a procédé à un abord chirurgical direct chez la totalité des patients avec réalisation d'une étude extemporanée chez la majorité des malades.

L'exérèse a été : (Figure 23)

ü macroscopiquement totale dans 32 cas (soit 68 %).

ü subtotale dans 14 cas (soit 30 %), vu les difficultés d'accès à la totalité de la tumeur, son caractère hémorragique ou les modifications hémodynamiques peropératoires. A noter que 03 cas d'entre eux étaient opérés en urgence.

ü partielle chez une seule patiente (arrêt cardio-respiratoire peropératoire)  
(Soit 02% des cas)

ü La biopsie chirurgicale n'a été réalisée chez aucun malade.

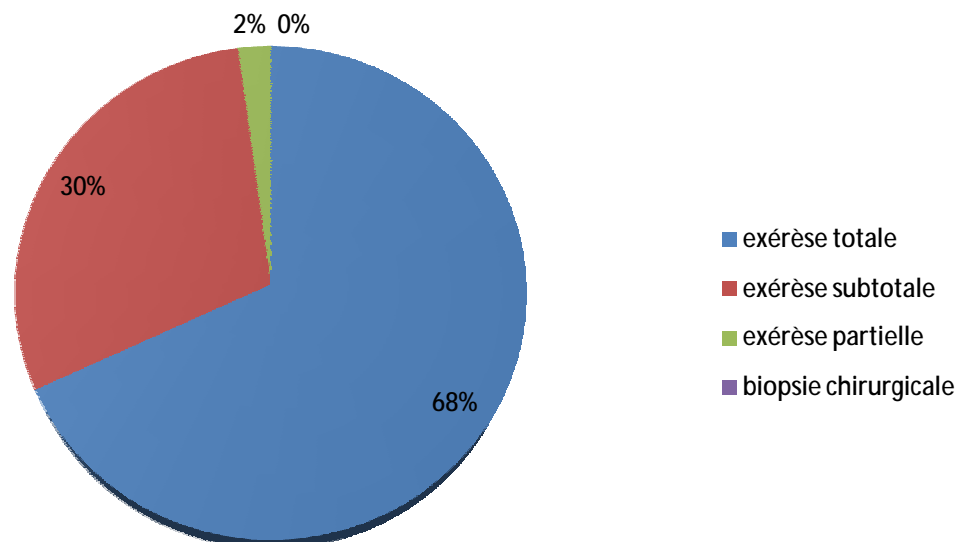


Figure 21: Qualité de l'exérèse tumorale.

## B- Traitement médical :

En parallèle, nos patients ont bénéficié d'un traitement médical symptomatique à base d'antalgiques, d'antiépileptiques, d'anticoagulants chez les patients déficitaires et de corticothérapie.

Ce traitement comprend aussi les mesures de nursing chez les patients avec des troubles de conscience, un ajustement de l'insulinothérapie chez les deux patients diabétiques de la série, et un traitement antihypertenseur suite à la découverte d'une hypertension artérielle chez une malade de la série.

## C- Traitement adjuvant :

### 1) Radiothérapie :

La radiothérapie adjuvante est devenue maintenant un standard. Ses modalités diffèrent selon la nature histologique de la tumeur et les caractéristiques du patient (état général, âge, ...).

Dans notre série la radiothérapie adjuvante a été indiquée chez 33 patients (soit 70 %) ; l'exérèse chirurgicale était qualifiée de totale chez 24 patients, subtotale chez 09 patients. Tous ces patients avaient des oligodendrogliomes de grade III et étaient adressés à l'institut national d'oncologie de Rabat.

Les patients irradiés ont reçu une dose moyenne de 60 Gray en 30 fractions de 2 Grays pour la majorité. Il est à noter que 03 patients sont décédés avant qu'ils reçoivent leur radiothérapie et 04 patients fussent perdus de vue.

**Tableau III:** Répartition des patients ayant reçu une radiothérapie en fonction de la qualité de l'exérèse et du type histologique.

Qualité de l'exérèse	Radiothérapie adjuvante	
	Oligodendrogliome II	oligodendrogliome III
Totale	0	24
Subtotale	0	9
Partielle	0	0
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>33</b>

Aucune complication de la radiothérapie n'a pu être soulevée, dans la limite des patients qui se sont présentés pour le suivi.



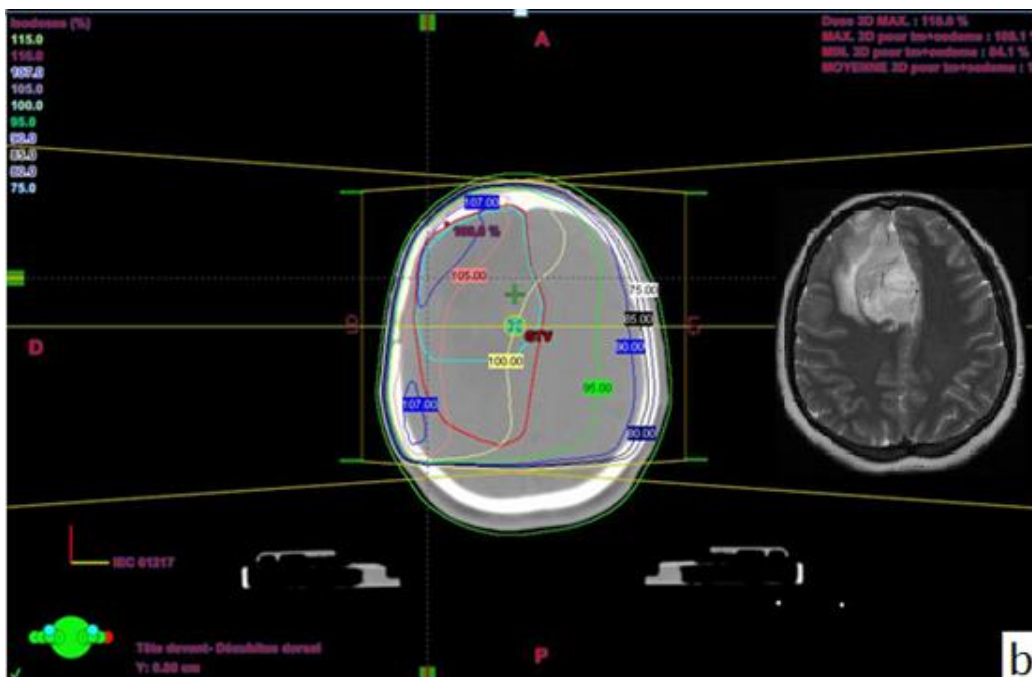
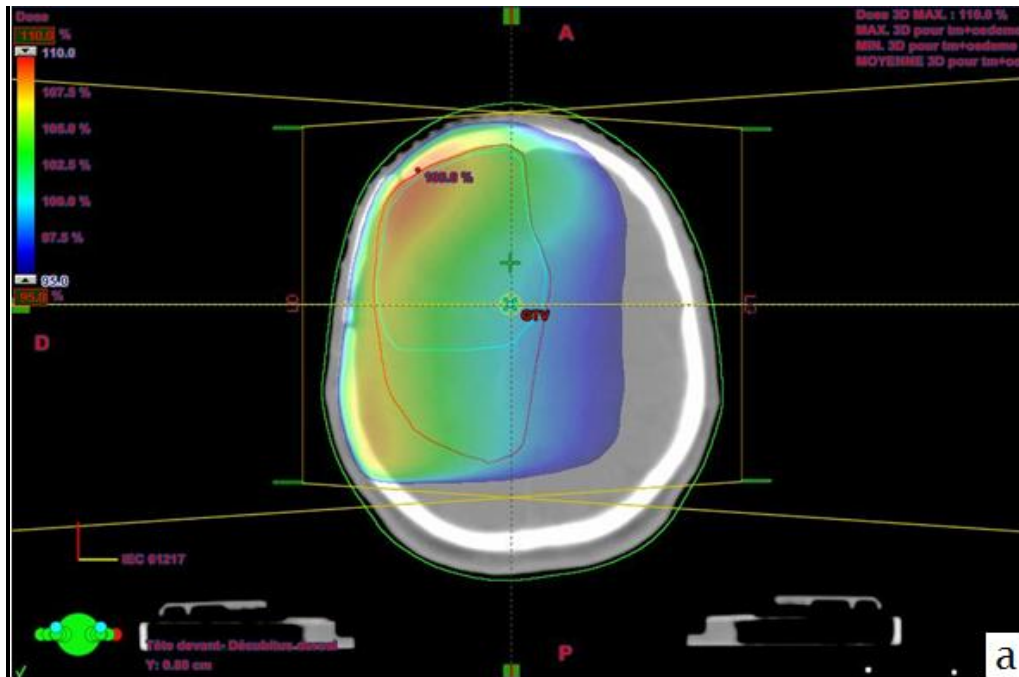


Figure 22 : Image de dosimétrie d'un oligodendrogliome anaplasique

- a) Dosimétrie.
- b) Délimitation du volume tumoral macroscopique (GTV), qui est le volume tumoral visible sur l'imagerie (bleu clair), et du volume cible anatomoclinique (CTV) qui correspond à l'extension microscopique probable de la tumeur (rouge). Cette marge inclut le tissu apparemment sain et l'œdème péri-tumoral.

## 2) Chimiothérapie :

Aucun de nos malades n'a reçu une chimiothérapie adjuvante.

## V. Anatomie pathologique :

### A-Grade histologique :

Tous nos patients opérés avaient une confirmation histologique du diagnostic d'oligodendrogliome selon la classification de l'OMS qui est la classification adoptée par le laboratoire d'anatomie pathologique du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès ; il s'agit de :

- 42 cas d'oligodendrogliome pur (89%) dont :
  - ü 33 cas d'oligodendrogliome anaplasique (70%)
  - ü 09 cas d'oligodendrogliome bien différencié (20%)
- 05 cas d'oligodendrogliome mixte (11%) dont :
  - ü 02 cas d'oligo-astrocytome anaplasique (4%)
  - ü 03 cas d'oligo-astrocytome bien différencié (6%).

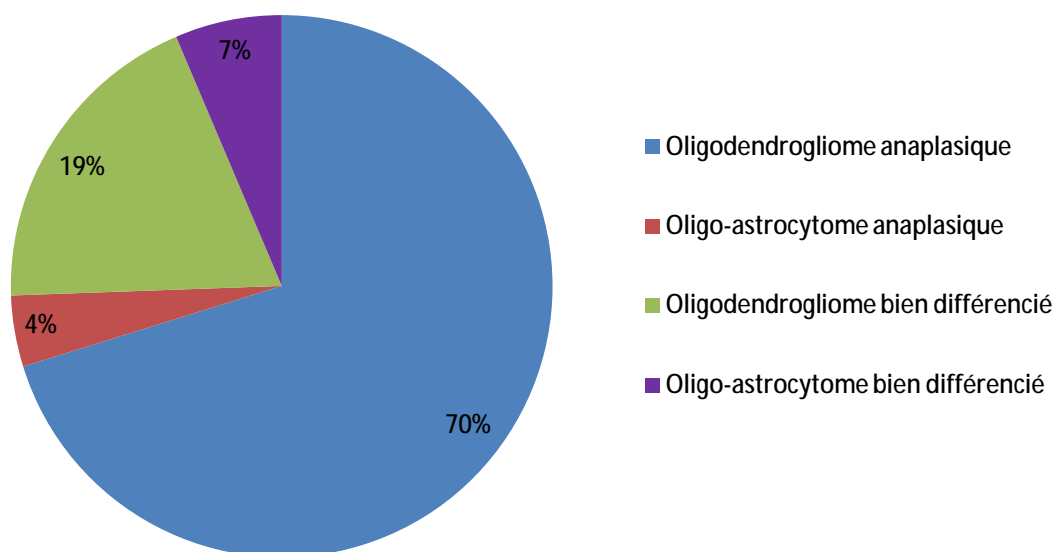


Figure 23 : Répartition des cas selon les résultats anatomopathologiques.

Les illustrations suivantes (Figures 24-30) illustrent quelques exemples des résultats histologiques de notre série :

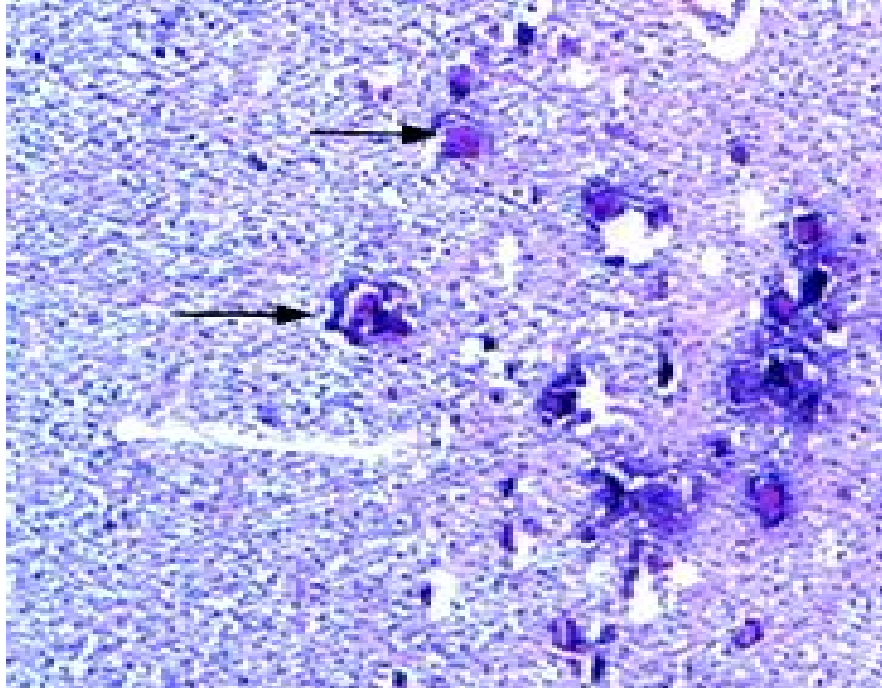


Figure 24 : Coupe histologique d'un oligodendrogliome de grade II. (HESx10)  
Il s'agit d'une prolifération tumorale faite de cellules monomorphes ; on note la présence de calcifications (flèches).



Figure 25 : Coupe histologique d'un oligodendrogliome de grade II. (x 200)  
Présence d'une vascularisation branchée réalisant un aspect en bréchet de poulet  
(flèche).

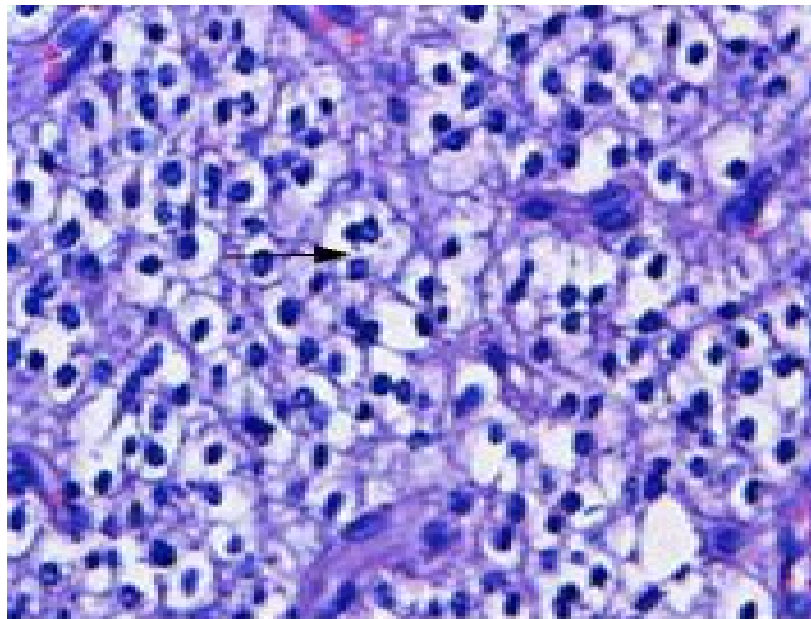


Figure 26: Coupe histologique d'un oligodendrogliome de grade II (HESx400)  
montrant des cellules rondes monomorphes entourées d'un halo clair périnucléaire ;  
aspect caractéristique en « nid d'abeille » ou en « œuf sur le plat ».

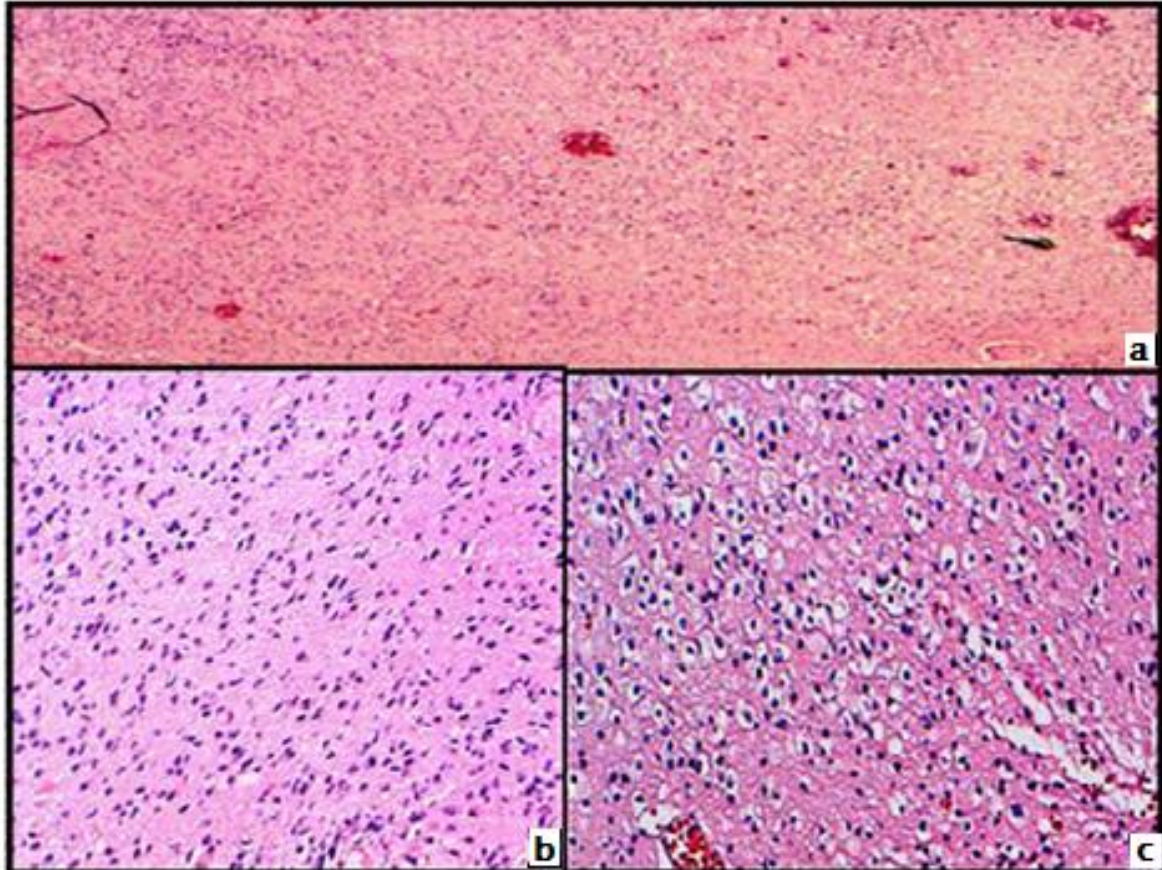


Figure 27 : Oligo-astrocytome de grade II.

- a) Prolifération tumorale disposée en nappe diffuse, à double composante cellulaire :
- b) astrocytaire
- c) oligodendrogliale

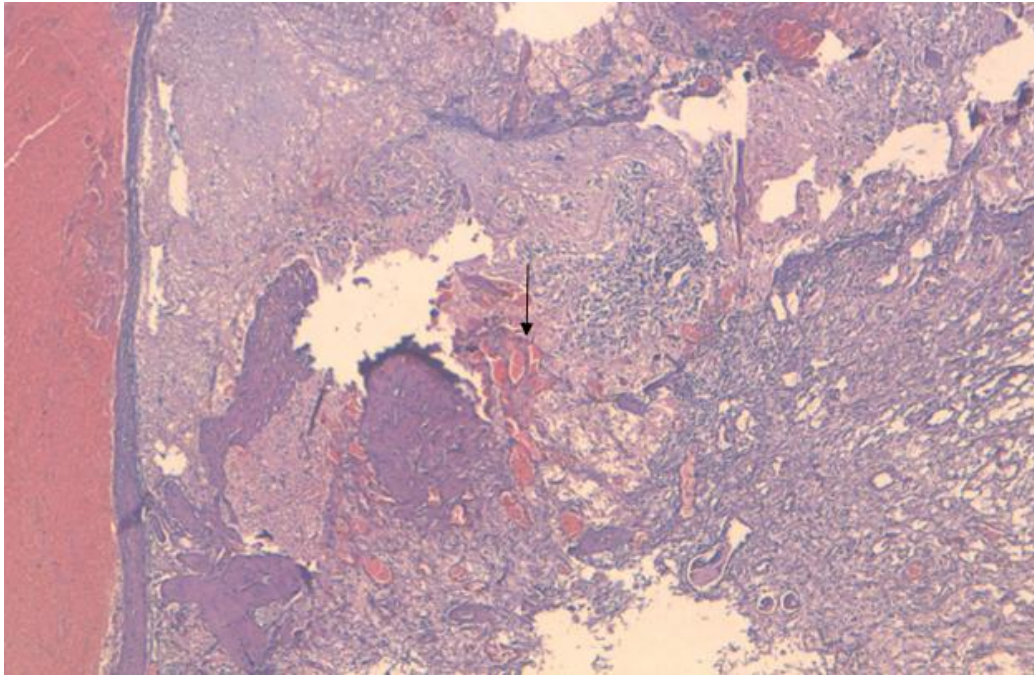


Figure 28: Coupe histologique (HES  $\times 10$ ) d'un oligodendrogliome de grade III.  
Présence d'une prolifération endothéliocapillaire (flèche) avec une nécrose.

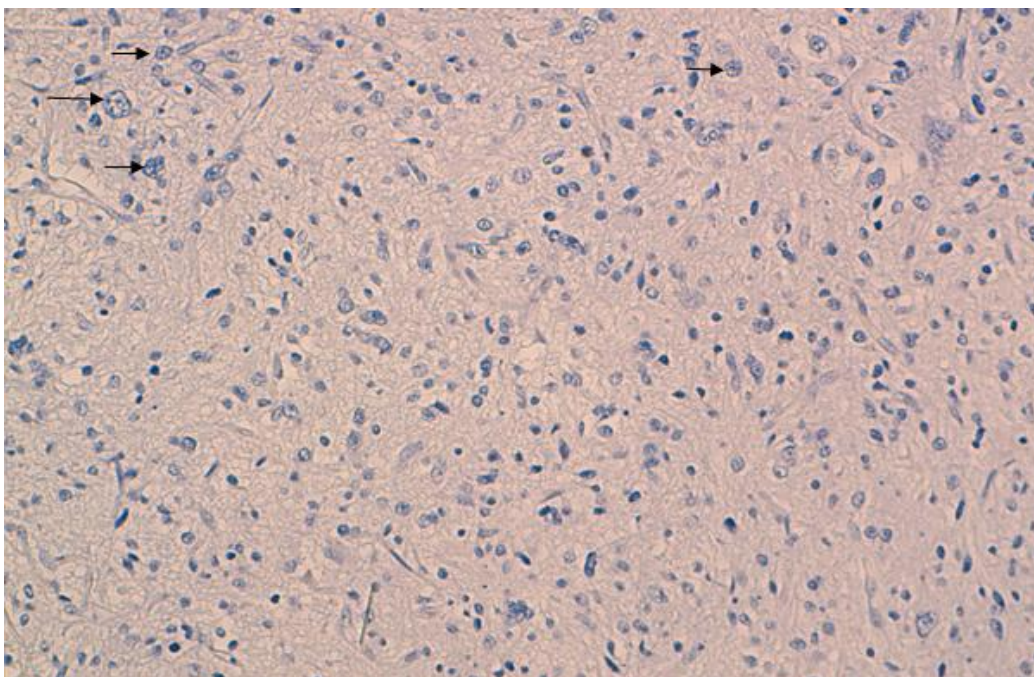


Figure 29: Coupe histologique d'un oligodendrogliome de grade III (HESx20).  
Présence d'atypie cytonucléaire (flèches).

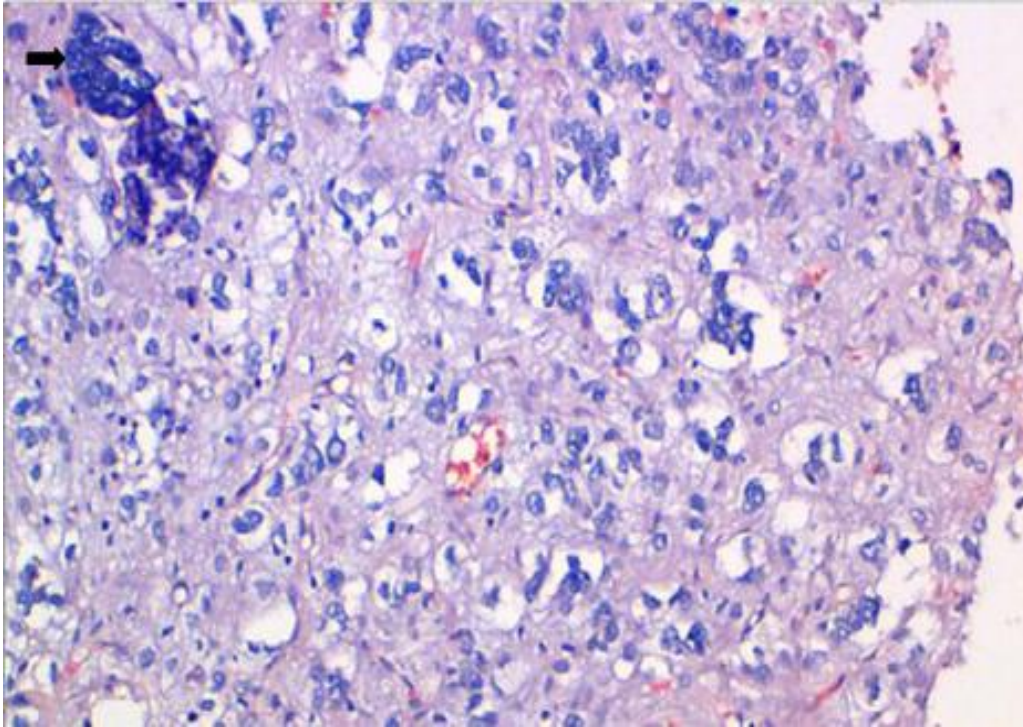


Figure 30: Oligodendrogliome anaplasique.

Prolifération gliale maligne. Présence de cellules de grande taille franchement atypiques, dotées de noyaux hyperchromatiques entourés d'halo clair. La densité cellulaire est élevée. On note par ailleurs la présence de calcifications (flèche).

## B- Immunohistochimie :

L'immunohistochimie consiste en la détection d'antigènes tissulaires par l'utilisation d'anticorps spécifiques. Cette technique a été utilisée uniquement chez 19 malades de notre série.

Les anticorps utilisés dans cette étude :

§ EGFR pour le marquage membranaire.

§ GFAP pour le marquage cytoplasmique.

§ Ki 67 et P53 pour le marquage nucléaire.

Les résultats sont résumés dans le tableau IV :

Tableau IV: Résultats de l'immunohistochimie en fonction du grade histologique.

	GFAP	EGFR	KI 67	P53
Oligodendrogliome III (n= 11)	+ 6 cas	NF	30% 4 cas	+0 cas
	- 4 cas	NF	15% 1 cas	- 10cas
Oligodendrogliome II (n= 05)	+2	+0 cas	10% 1 cas	+0 cas
	-1	- 2 cas	1% 3 cas	-4 cas
Oligoastrocytome II (n= 03)	-	-	0%	-

NF : non fait.

+ : présence de marquage

- : absence de marquage

◆ *GFAP* : est généralement positive dans les tumeurs gliales. Dans notre série, elle est négative dans 08 cas. Ceci peut être expliqué par le faible échantillonnage.

◆ *Ki67* : le marquage nucléaire par Ki67 est supérieur à 10% des oligodendrogliomes anaplasiques, ce qui concorde avec les résultats trouvés dans notre étude.

◆ *P53* : est négative dans les proliférations oligodendrogliales, ce qui est était également noté dans notre série.



## C- Biologie moléculaire :

Une nouvelle approche technique par biologie moléculaire est en cours d'amélioration au laboratoire d'anatomie pathologique et d'oncogénétique CHU Hassan II de Fès pour étudier les différentes perturbations moléculaires accompagnant les tumeurs gliales, en l'occurrence les oligodendrogliomes.

Dans notre série, la méthode de FISH (hybridation in situ par fluorescence) a été réalisée chez 11 patients présentant un oligodendrogliome, et cela pour confirmer les résultats obtenus en histologie.

Dans le cas normal, l'hybridation se traduit par la présence de deux signaux rouges indiquant la présence des régions 1p36 et 19q13, et deux signaux verts correspondant aux régions témoins 1q25 et 19p13. Par contre, la délétion au niveau des deux chromosomes 1 et 19 se traduit par la présence de deux signaux verts et d'un signal rouge (Figure 34).

La méthode de FISH a permis de mettre en évidence la délétion 1p chez 05 patients de notre série, et l'absence de délétions chez 02 malades. Cependant, cette méthode n'était pas contributive chez les autres patients à cause d'une surfixation qui altère le matériel génétique.

Par ailleurs, la délétion 19p13 n'a pas été objectivée chez nos patients parce que l'utilisation de cette sonde n'est pas encore complètement mise au point.

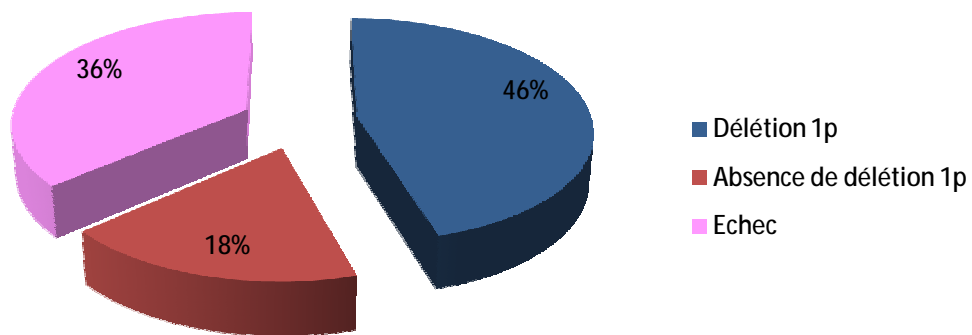


Figure 31 : Résultats de la technique de FISH réalisée chez 11 malades de notre série.

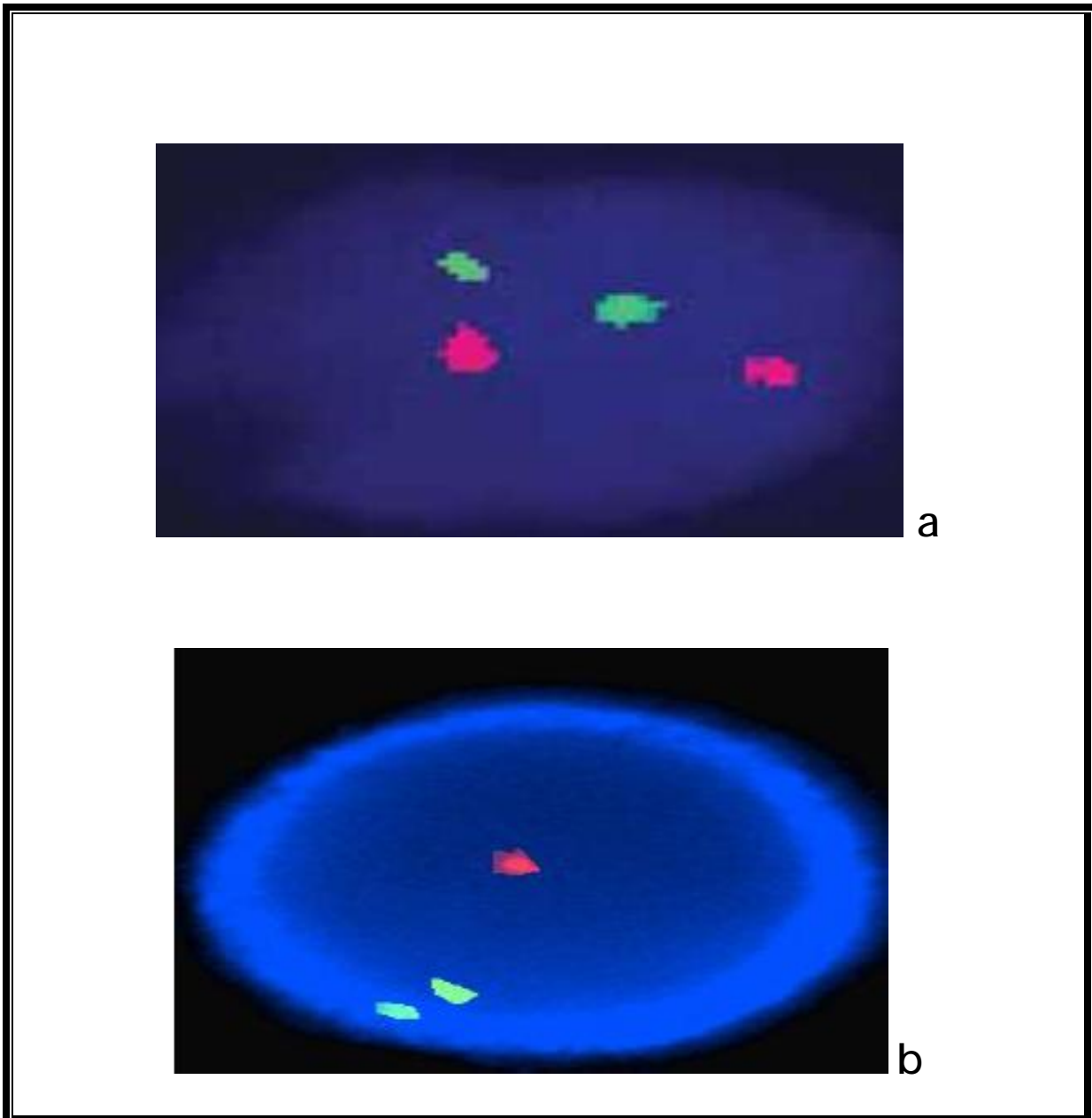


Figure 32: Méthode de FISH réalisée au laboratoire d'anatomie pathologique et oncogénétique.

- a) FISH pour 1p36 présentant deux signaux rouges indiquant le cas normal et deux signaux verts correspondant à 1q25 comme référence sur un noyau coloré en bleu par le DAPI (x100)
- b) FISH pour 1p36 présentant un signal rouge indiquant la délétion et deux signaux verts correspondant à 1q25 comme référence sur un noyau coloré en bleu par le DAPI (x100)

## VI. Evolution :

### A-Evolution per et postopératoire immédiate :

Une malade est décédée en peropératoire par choc hémorragique malgré les mesures de réanimation. Il s'agit d'une jeune fille de 03 ans, admise pour complément d'exérèse d'un oligodendrogliome de grade II de l'OMS.

Par ailleurs, deux malades sont décédés en postopératoire au service de réanimation chirurgicale :

- ü La première patiente était une femme de 53 ans admise en urgence pour des troubles de conscience. La TDM cérébrale a objectivé une tumeur fronto-temporo-pariétale droite entourée d'un important œdème périlésionnel. Cette patiente a été opérée en urgence et fut admise en réanimation où elle est décédée 03 jours après par pneumopathie grave.
- ü Le deuxième patient est décédé par méningite postopératoire.

Des complications postopératoires ont été observées chez 10 patients de notre série ; ces complications étaient les suivantes :

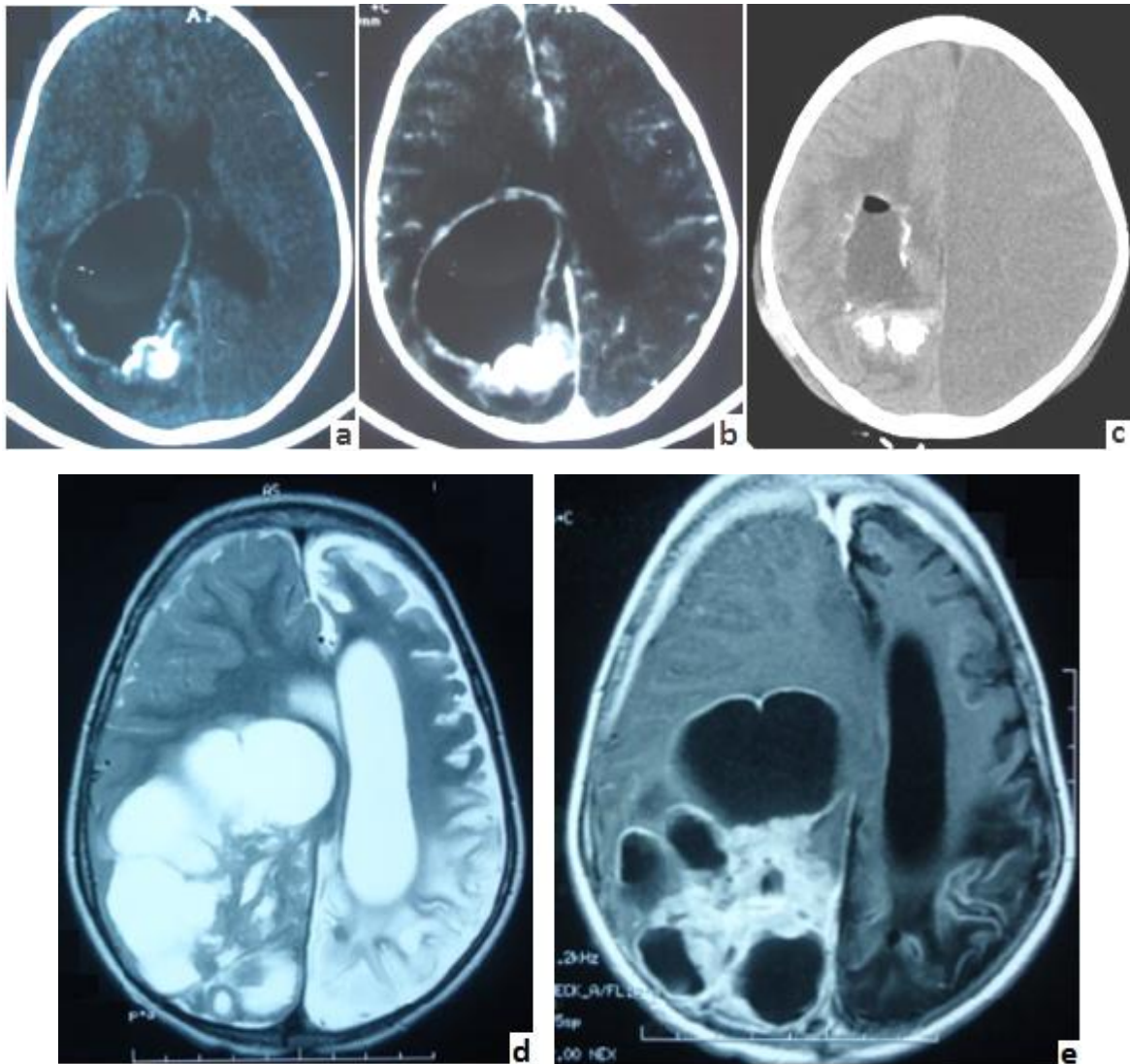
- ü Méningite postopératoire chez 03 malades,
- ü Fistule du LCR chez 01 malade.
- ü Un hématome du foyer opératoire chez 01 malade,
- ü Aggravation du déficit moteur chez 02 patients,
- ü Retard de réveil chez 03 malades.

Par contre, les suites opératoires ont été simples chez 34 patients (soit 72 % des cas), avec un réveil précoce, un état de conscience normal, sans complication infectieuse ni déficit neurologique ou trouble hémodynamique.

Parmi ces 34 patients :

- o 27 malades ont bénéficié d'une exérèse totale de la tumeur.
- o 07 ont eu une exérèse subtotale de la tumeur.

45 patients (95%) ont bénéficié d'une TDM de contrôle postopératoire, avec un délai moyen de 09 jours.



**Figure 33:** TDM cérébrale (a, b, c) IRM cérébrale (d, e) chez un enfant de 03 ans admise dans un tableau d'état de mal épileptique compliqué de nécrose laminaire du côté gauche.

- a) TDM cérébrale sans injection de produit de contraste montrant un volumineux processus pariétal droit avec une composante spontanément hyperdense en rapport avec des calcifications et une composante hypodense kystique.
- b) TDM cérébrale après injection de contraste objectivant une prise de contraste annulaire au niveau de la partie kystique. Ce processus exerce un effet de masse sur le ventricule latéral homolatéral.
- c) TDM de contrôle sans injection de produit de contraste réalisée 02 jours après la première chirurgie, montrant la persistance de résidu tumoral. Par ailleurs, on note une hypodensité intéressant tout l'hémisphère cérébral controlatéral en rapport avec une nécrose laminaire.
- d) IRM cérébrale de contrôle, réalisée après 04 mois en coupe axiale séquence pondérée T2, objectivant l'augmentation de la taille du processus par rapport au contrôle postopératoire immédiat, avec un hypersignal diffus de la substance grise de l'hémisphère controlatéral en rapport avec la nécrose laminaire.
- e) IRM cérébrale en séquence pondérée T1 avec gadolinium montrant un volumineux processus hétérogène en rapport avec une réévolution tumorale.

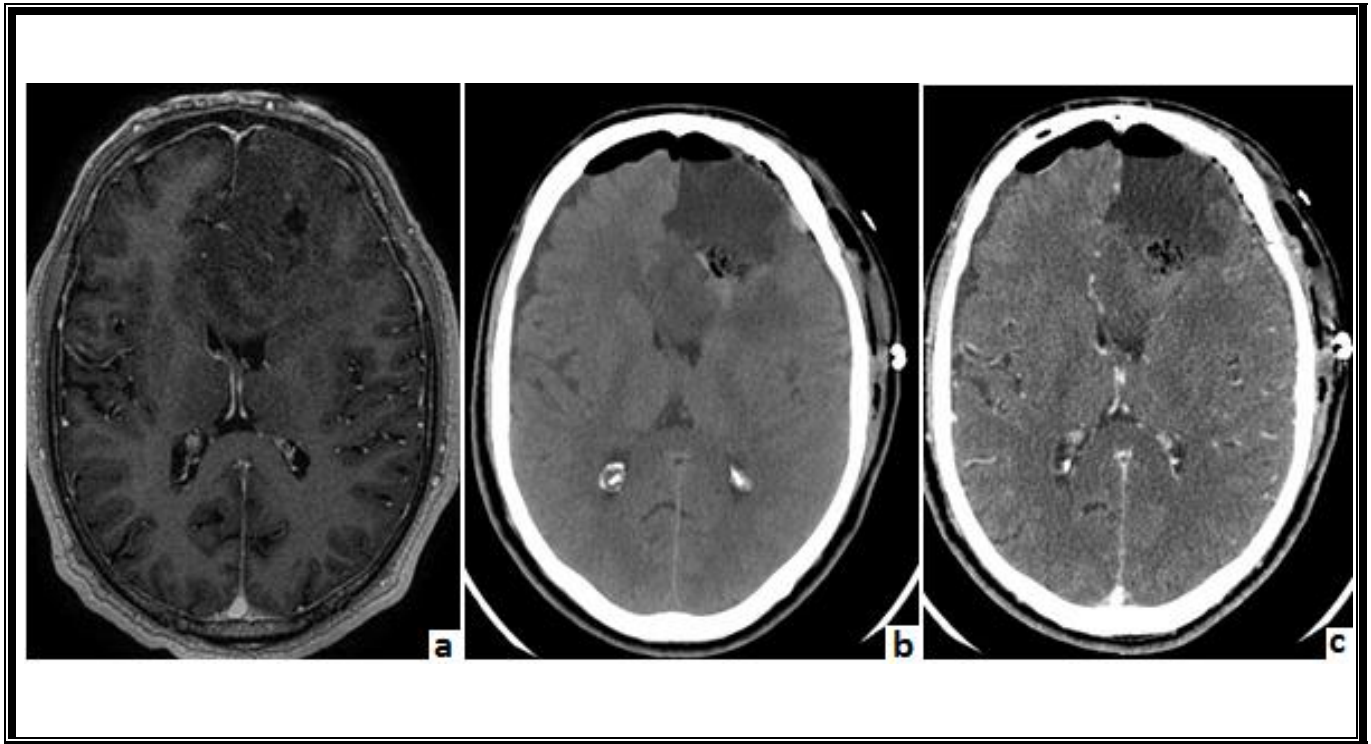
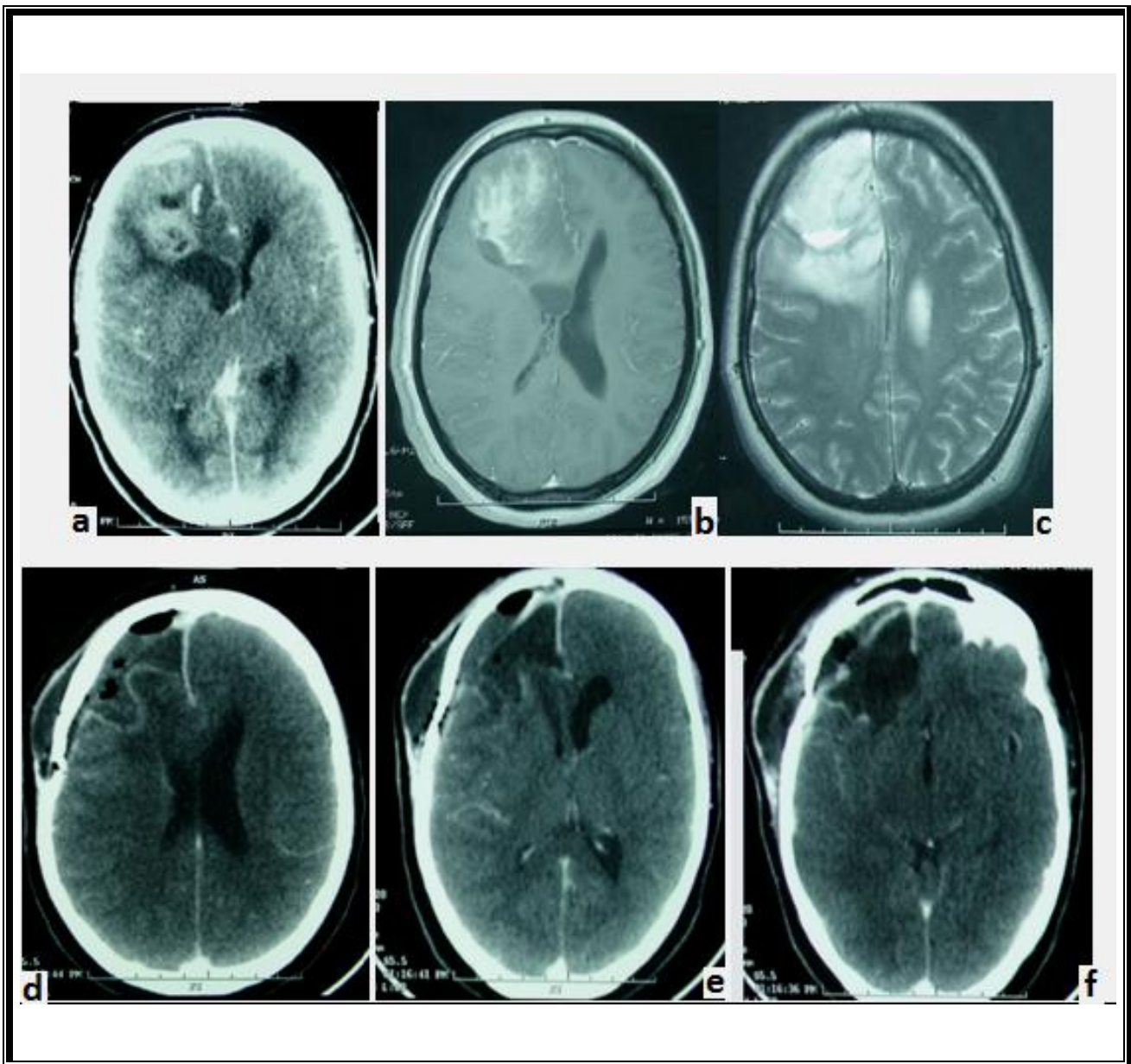


Figure 34:

a) IRM préopératoire montrant un volumineux processus frontal gauche, en hypointense T1, non rehaussé par le produit de contraste.

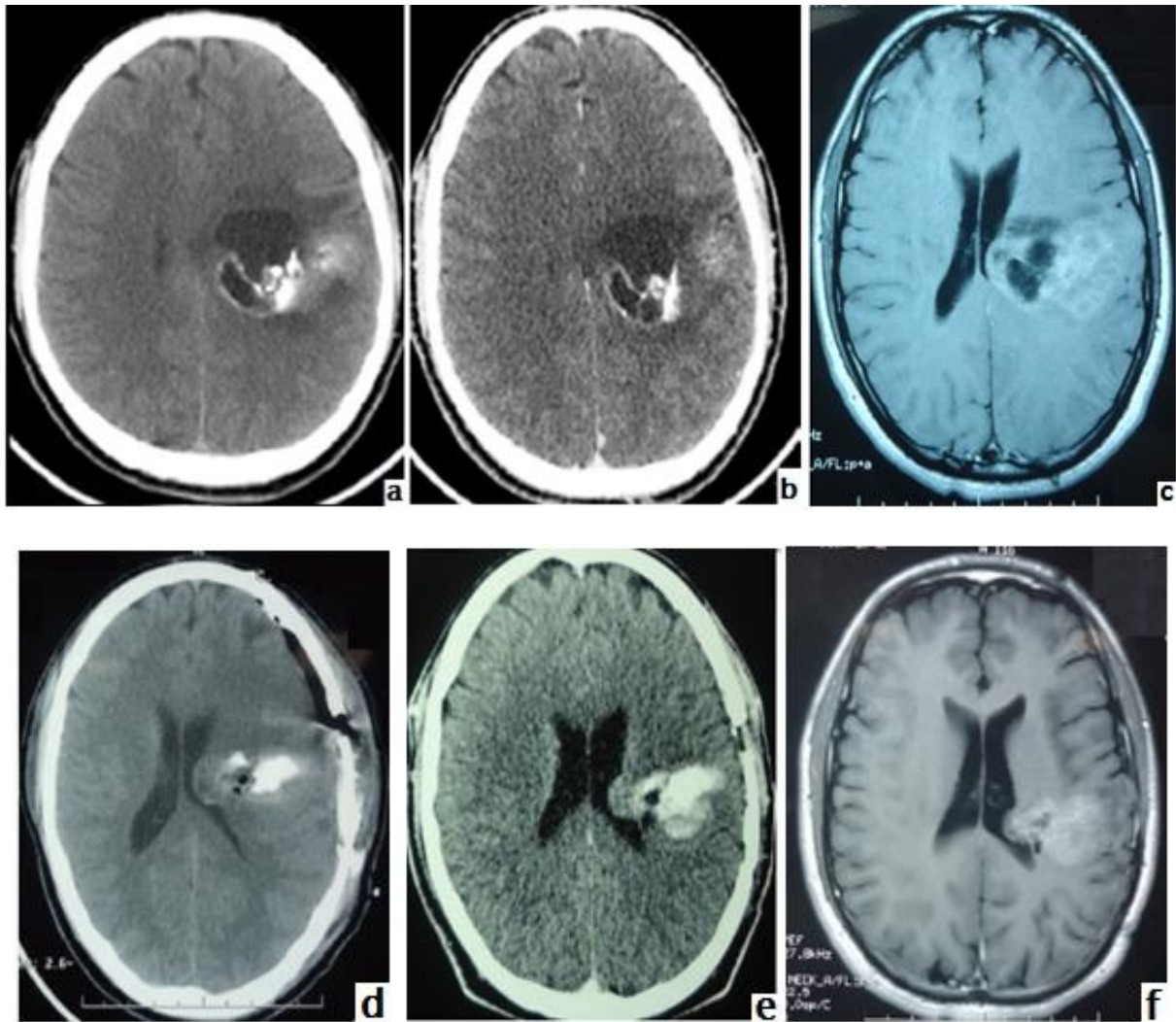
b)+c) Contrôle scannographique réalisé à j2 de l'exérèse chirurgicale n'objectivant pas de résidu tumoral postopératoire

(Résultat anatomopathologique : Oligodendrogliome de grade II).



**Figure 35 :**

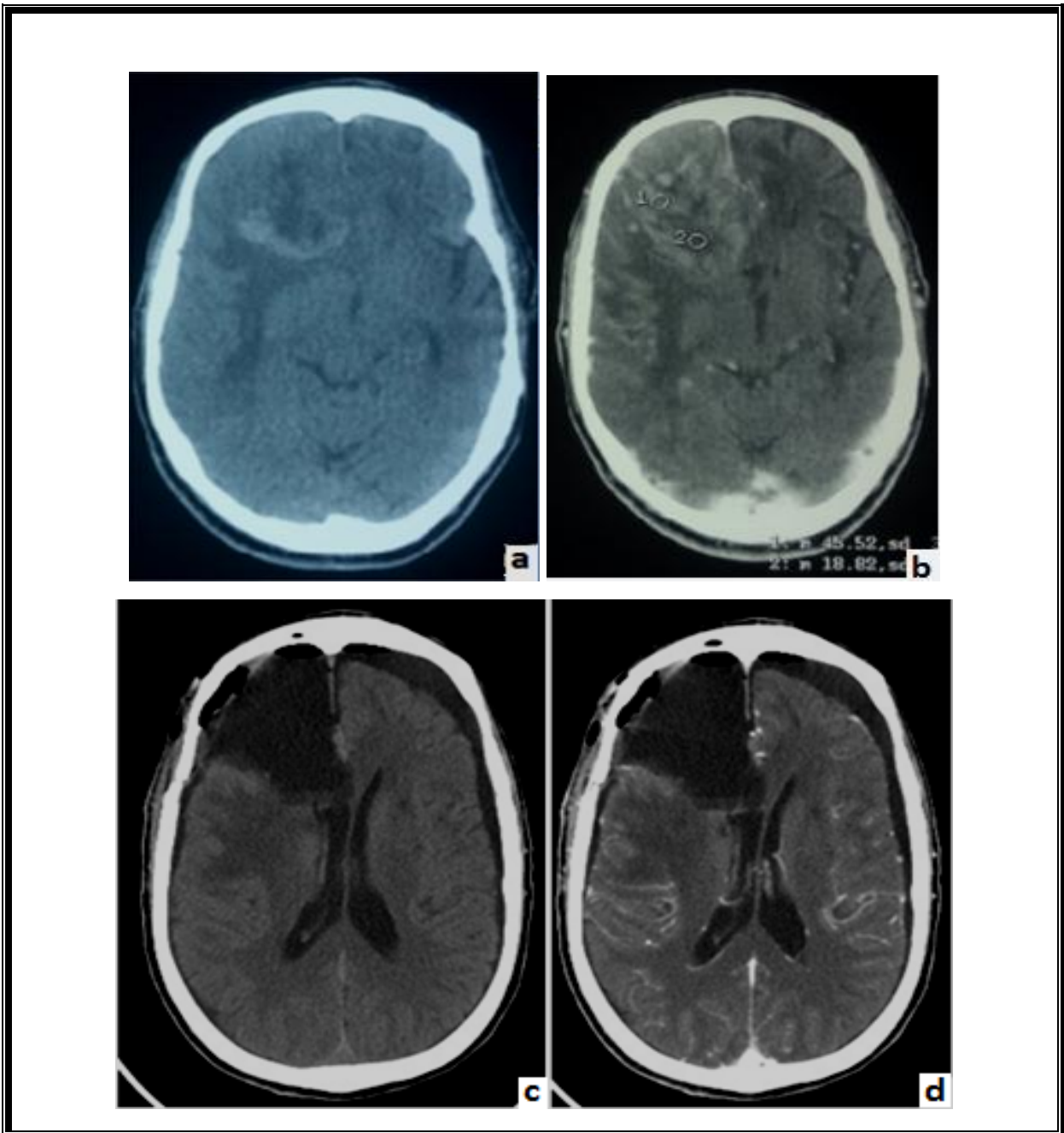
- a) TDM préopératoire avec injection de produit de contraste montrant un volumineux processus frontal droit avec des zones hypodenses en intratumoral.
- b) Coupe axiale d'IRM en séquence T1 avec gadolinium.
- c) IRM en séquence pondérée T2: ce processus est hyperintense hétérogène.
- d-f) Contrôle scannographique postopératoire ne montrant pas de résidu tumoral (Résultat histologique : Oligodendrogliome de grade II).



**Figure 36:** TDM+IRM préopératoire et de contrôle d'un patient opéré pour un oligodendrogliome de grade III dont l'exérèse était incomplète.

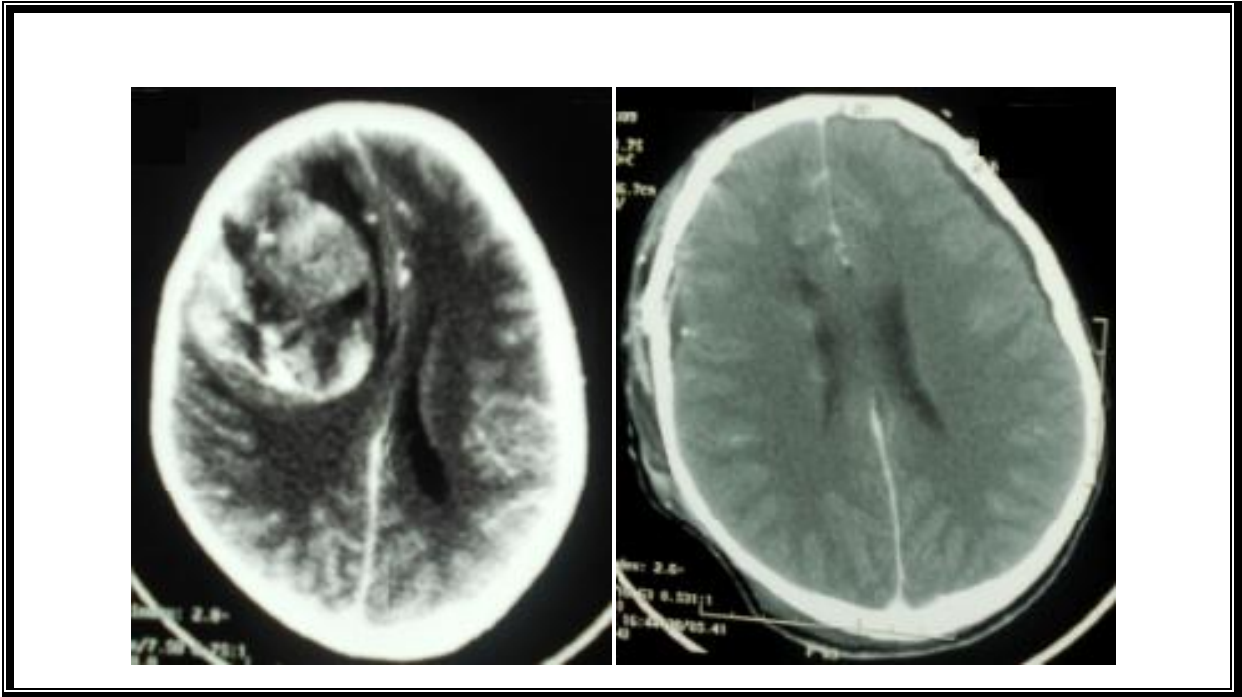
- a) TDM cérébrale sans injection de produit de contraste montrant un processus pariétal profond gauche contenant des hyperdensités en rapport avec des calcifications.
- b) TDM cérébrale après injection de produit de contraste ne montrant pas de rehaussement de cette lésion.
- c) IRM cérébrale préopératoire en coupe axiale séquence T1 après injection de gadolinium. Le processus est en hétérosignal exerçant un effet de masse sur le ventricule latéral homolatéral.
- d) Contrôle scannographique à j2 montrant la persistance d'un résidu tumoral.
- e) Contrôle scannographique à 06 mois : présence d'une prise de contraste intense.
- f) IRM de contrôle après la radiothérapie (après un an) montrant la persistance du processus lésionnel.



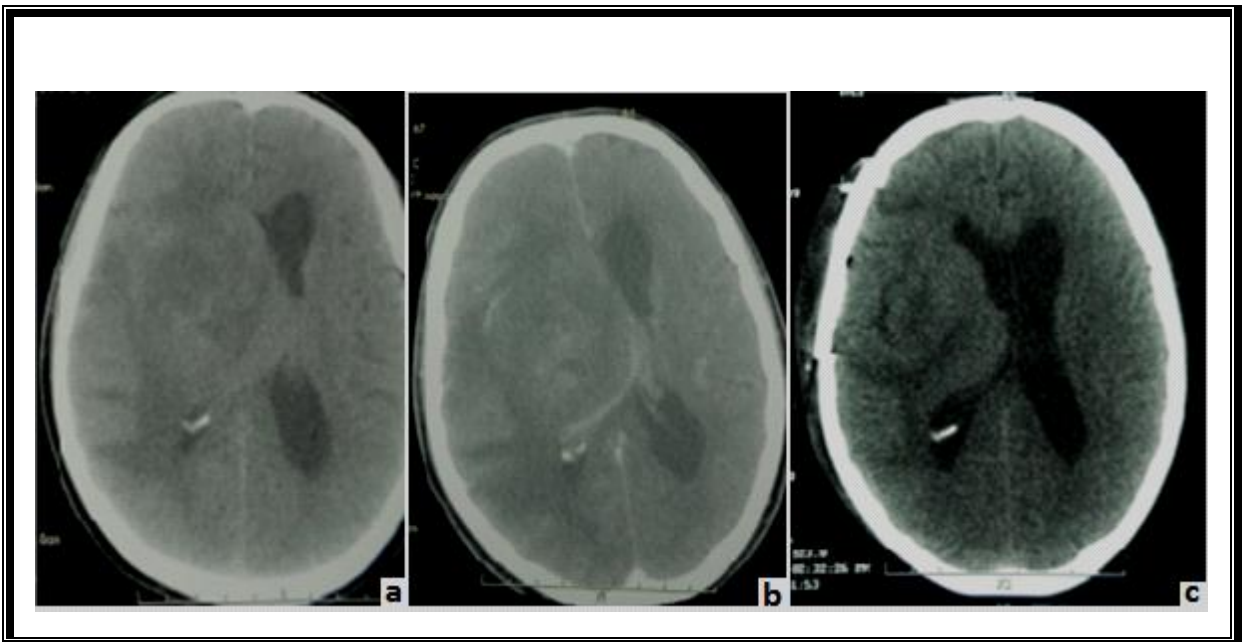


**Figure 37:** Exérèse macroscopiquement totale d'une tumeur frontale droite chez un patient de 71 ans (résultat histologique : Oligodendrogliome grade III).

- a) + b) TDM cérébrale préopératoire montrant un volumineux processus frontal droit.
- c) + d) TDM cérébrale de contrôle montrant une exérèse quasi-complète de la tumeur.



**Figure 38** : Exérèse macroscopiquement totale d'une tumeur fronto-pariétale droite chez un adolescent de 14 ans (résultat anatomopathologique : Oligodendrogliome de grade III).



**Figure 39** : TDM cérébrale pré et postopératoire

- a) TDM cérébrale en coupe axiale sans injection de produit de contraste montrant une lésion hypodense pariétal droite, mal limitée, entourée par un important œdème périlésionnel et exerçant un effet de masse sur la ligne médiane.
- b) Cette lésion se rehausse de façon modérée par le produit de contraste.
- c) Le scanner de contrôle montre la persistance d'une lésion hétérogène hypodense en rapport avec un résidu tumoral.

(Résultat anatomopathologique : Oligodendrogliome de grade III).

## B- Evolution à court terme :

Le suivi des patients durant les premiers six mois révèle que :

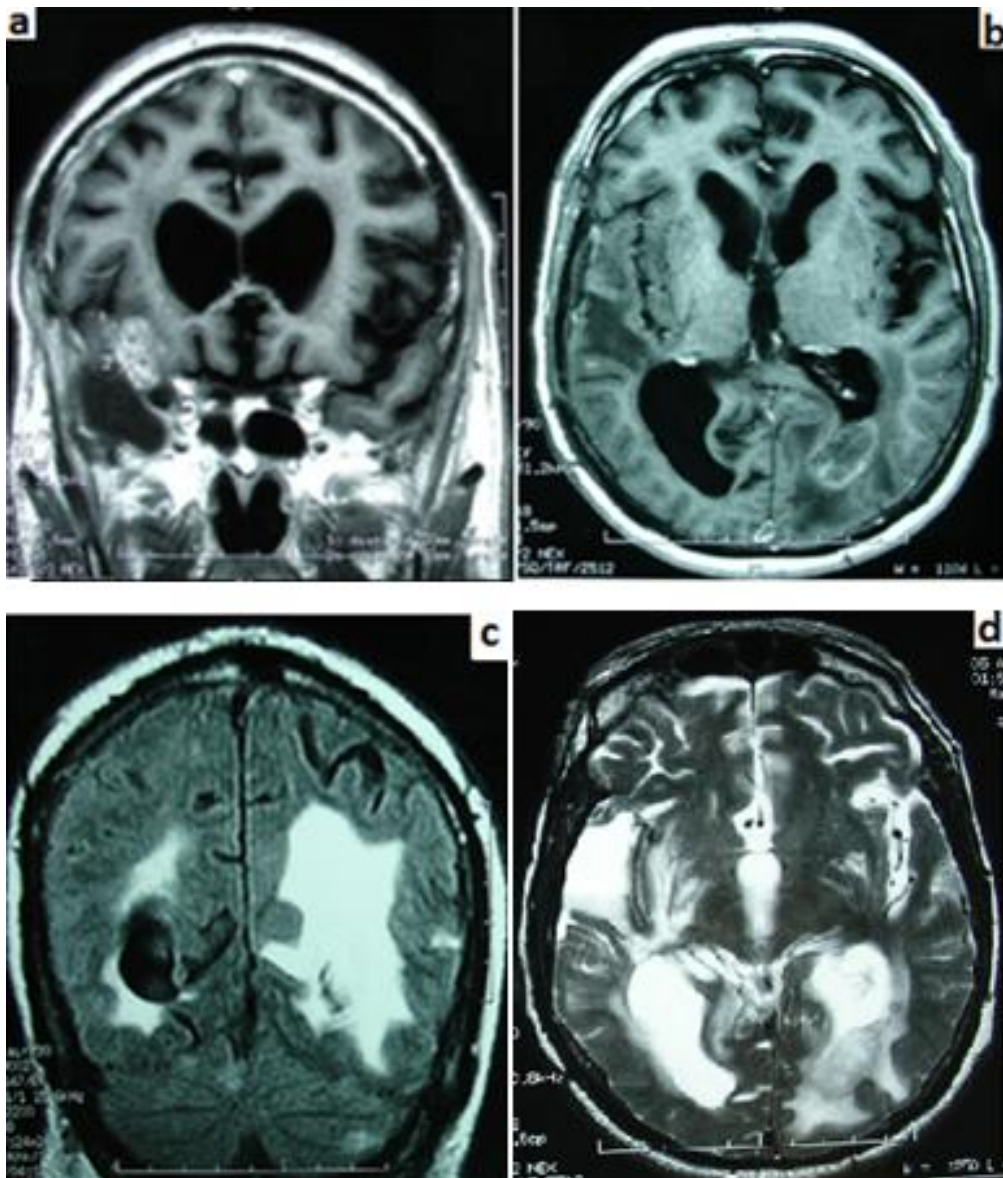
- ü La majorité des patients (36 malades soit 76%), avaient une bonne évolution clinique, avec récupération partielle du déficit moteur pour 16 malades, et complète pour 02 malades.
- ü 04 malades sont perdus de vue.
- ü Le contrôle radiologique a été demandé chez tous les malades à 03 mois, mais il n'a été réalisé que chez 18 malades.

## C- Evolution à long terme :

Le suivi à long terme de notre série trouve :

- ü Une bonne évolution pour 26 malades avec un contrôle radiologique satisfaisant.
- ü En plus des 04 malades perdus de vue au début, 09 autres malades ne se sont pas présentés à leurs contrôles.
- ü 01 cas de récurrence après 06 mois chez une patiente opérée pour un oligodendrogliome de grade II. L'étude histologique a montré une transformation anaplasique de l'oligodendrogliome.
- ü 01 cas de métastase : il s'agit d'un patient âgé de 73 ans opéré pour oligodendrogliome anaplasique temporal droit avec une exérèse totale, puis il a bénéficié d'une radiothérapie adjuvante. L'évolution après 2 ans a été marquée par l'apparition d'une récurrence locale temporale droite avec une métastase au niveau du lobe occipital controlatéral. Le malade est décédé deux mois après la découverte de la métastase.

Le recul moyen dans notre série était calculé jusqu'à la dernière fois où le malade a été vu. Du fait du nombre important des perdus de vue, il est de 19 mois.



**Figure 40:** Récidive d'un oligodendrogliome temporal droit avec métastase au niveau du lobe occipital controlatéral.

- a) IRM cérébrale en coupe coronale T1 avec injection de gadolinium, montrant une récurrence au niveau de la partie antéro-supérieure de la cavité d'exérèse.
- b) Coupe axiale en T1 montrant une autre lésion occipitale controlatérale.
- c) FLAIR montrant un important œdème périlésionnel entourant la lésion occipitale gauche.
- d) IRM cérébrale en coupe axiale T2.

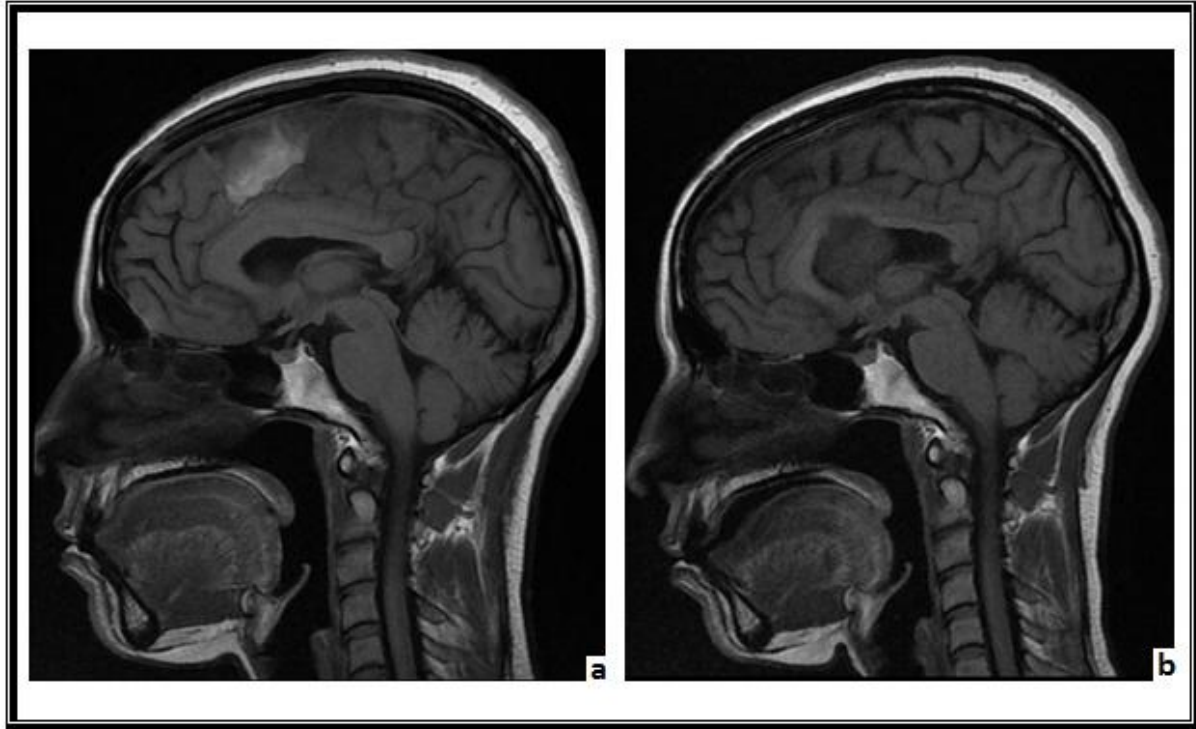


Figure 41 : IRM cérébrale en coupe sagittale T1 chez une patiente de 45 ans, ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale complète d'un processus frontopariétal.

(Examen anatomopathologique : Oligoastrocytome de bas grade)

a) Processus fronto-pariétal, hétérogène, avec discret œdème périlésionnel.

b) IRM cérébrale de contrôle après 03 ans ne montrant pas de signe de récurrence.

# DISCUSSION

## I. Données épidémiologiques :

### A- Fréquence :

L'oligodendrogliome représente 4 à 5% des tumeurs primitives du SNC [168], et environ 14 à 33 % des gliomes [30]. Sa prévalence est estimée à 4 pour 100 000 habitants/an.

L'incidence des oligo-astrocytomes a été évaluée entre 1,2 à 19 % des gliomes [52, 124], et représentent 15% de toutes les tumeurs oligodendrogliales [166].

En effet, les oligoastrocytomes sont retrouvés chez 05 patients, ce qui représente 10 % des oligodendrogliomes de notre série ;

Chez l'enfant, les oligodendrogliomes sont des tumeurs rares, dont la fréquence a été évaluée entre 1 et 2,5 % des tumeurs de l'enfant [21, 63,217]. En effet, 6 à 12% des oligodendrogliomes surviendraient chez l'enfant [143].

Les oligodendrogliomes de l'enfant se distinguent par une évolution plus lente et un pronostic globalement meilleur que ceux de l'adulte [302].

Dans notre étude, il y avait deux enfants, soit 4 % des cas, âgés de 03 ans et de 14 ans, et ayant respectivement un oligodendrogliome de grade II et un oligodendrogliome anaplasique chez le deuxième malade.

Dans notre service, 391 cas de tumeurs gliales ont été pris en charge durant la période de notre étude, ce qui fait que les oligodendrogliomes représentaient 12% de ces tumeurs.

## B- Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de survenue de l'oligodendrogliome au moment du diagnostic est de 41 ans pour les grades II, et de 45 ans et demi pour les grades III [69].

Dans notre série, l'âge moyen des patients ayant un oligodendrogliome de grade II est de 28,8 ans, étant inférieur à l'âge moyen décrit dans la littérature ; Cependant, celui des patients ayant un oligodendrogliome de grade III est de 46,52 ans et rejoint l'âge moyen trouvé dans les différentes séries de la littérature [130,153, 239].

Il existe une corrélation entre l'âge et le grade histologique ; l'âge moyen est significativement plus avancé dans les formes anaplasiques [132].

## C-Répartition selon le sexe :

La majorité des grandes séries rapportent un nombre légèrement supérieur d'hommes que de femmes [219, 221, 274 , 275] , avec un sex-ratio compris entre 1,1 et 2, sans valeur significative [168] .

Notre série montre une nette prédominance de l'oligodendrogliome chez les sujets de sexe masculin : on a dénombré 17 femmes (36 %) et 30 hommes (64%), d'où un sex-ratio de 1,76.

## D- Facteurs étiologiques :

Les facteurs étiologiques sont très peu connus, aucun mode de transmission génétique n'est actuellement établi. Cependant, des cas d'oligodendrogliome familiaux sont rapportés [71, 203, 192].

D'autres facteurs sont évoqués tels que l'exposition à des fortes doses de radiations ionisantes, l'utilisation du téléphone cellulaire [3, 133], l'alimentation [245], les traitements anti-inflammatoires [225], les pesticides [102], les hormones



exogènes [77, 266], et l'origine ethnique (surtout la population caucasienne) [42], alors que les allergies notamment l'asthme ont été associées à une diminution du risque d'oligodendrogliome [20]. Par contre, le tabagisme, la consommation d'alcool, les radiographies dentaires et les traumatismes crâniens ne sont pas considérés comme des facteurs de risques [163].

Dans notre série, aucun facteur de risque potentiellement pourvoyeur d'oligodendrogliome n'a été identifié.

**Tableau V** : Principales caractéristiques épidémiologiques des différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de patient	Sex-ratio	Age moyen (ans)
Abdelkrim [1]	15	0,3	34,7
Allam et al. [6]	37	1	44
Celli et al. [43]	105	-	42
Daumas Duport et al. [52]	79	1,1	40
Kang et al. [114]	32	1	41,5
Nataf et al. [172]	182 O	1,21	41
	98 OA	1,57	45,5
Oudrhiri [184]	76	1,17	37
Shaw et al [236]	82	2	44
Notre série	12 O	1,1	28,8
	35 OA	3	46,52

O : Oligodendrogliome bien différencié.

OA : Oligodendrogliome anaplasique.

## II. Données cliniques :

### A- Durée d'évolution avant le diagnostic :

Les oligodendrogliomes ont généralement une croissance lente et peuvent rester quiescents pendant plusieurs années [101, 136, 74].

La durée d'évolution entre l'apparition des premiers symptômes et l'hospitalisation est évaluée dans plusieurs séries entre 2,9 mois et 5 ans, voire plus. [55 168 168 201]. Chez l'enfant, elle peut atteindre 10 ans, entre le premier épisode de crise convulsive et le diagnostic d'oligodendrogliome [90].

Dans notre série, cette période variait entre 03 semaines et 12 mois avec une durée moyenne de 07 mois.

### B- Mode de révélation :

Les signes cliniques révélateurs de tumeurs oligodendrogliales ne sont pas spécifiques et sont communs à tout processus expansif intracrânien. Le syndrome d'HTIC et les crises convulsives constituent les principaux signes d'appel.

Le syndrome d'hypertension intracrânienne associe classiquement céphalées, vomissements et troubles visuels. Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérales, lancinantes, avec des renforcements paroxystiques apparaissant lors des changements de position, lors de la toux et de l'éternuement. Une tendance nauséuse ou éventuellement des vomissements compléteront la symptomatologie clinique ; ces vomissements sont faciles en jets. Chez l'enfant, l'importance de la symptomatologie digestive pourra poser un problème de diagnostic différentiel avec un syndrome abdominal aigu.

C'est dans le cadre du syndrome d'hypertension intracrânienne que pourront se rencontrer des phases de décompensation liées à des déplacements massifs du

tissu cérébral avec engagement sous les structures osseuses ou dure-mériennes [46].

Les signes neurologiques révélateurs sont secondaires à une souffrance des structures nerveuses soit de façon directe par infiltration, compression ou déplacement, soit de façon indirecte par œdème ou biais vasculaire. Les lésions corticales s'expriment par des phénomènes déficitaires ou épileptiques qui conduisent à établir un diagnostic topographique clinique. Toute manifestation épileptique survenant chez un sujet adulte sans antécédent de ce type évoque une lésion focale et impose un bilan de neuro-imagerie. Les processus expansifs profonds des hémisphères cérébraux entraînent des syndromes déficitaires moteurs, sensitifs, sensoriels ou des fonctions cognitives [46]. D'autres signes sont rapportés à type de vertige, fatigue généralisée inhabituelle, ou un changement de l'humeur [6, 55,89 153, 168, 243].

L'épilepsie est le mode principal de révélation décrit dans la littérature. Son incidence est estimée entre 35 et 85% [89, 143,158, 168, 222]. Elle peut survenir plusieurs années avant le diagnostic de la tumeur [55]. Daumas-Duport et al. [201] ont rapporté que 91% de leurs patients ont présenté une crise convulsive à un moment de l'évolution clinique.

Une corrélation entre la symptomatologie initiale et le grade histologique était évoquée [68, 128]. Les formes ayant une symptomatologie uniquement critique sont jugées de meilleur pronostic que celles révélées par un déficit neurologique focalisé ou une hypertension intracrânienne [52, 62], qui sont considérés comme des facteurs de mauvais pronostic, et venant au deuxième rang après l'épilepsie [153, 168, 176, 222, 236].

Dans notre série, les principaux signes révélateurs étaient :

ü Un Syndrome d'hypertension intracrânienne chez 80% des cas.

ü Une épilepsie chez 44% des cas.

ü Un déficit neurologique chez 44% des cas.

Notre étude rejoint une autre étude marocaine de Oudrhiri [184] et une étude tunisienne de Abdelaziz [1], par la prédominance du syndrome d'HTIC comme signe révélateur, alors que la plupart des études évoquent les crises d'épilepsie comme signe révélateur essentiel.

La fréquence du syndrome d'HTIC dans notre série peut être expliquée notamment par le retard diagnostique et la taille tumorale importante au moment du diagnostic.

**Tableau VI** : Durée d'évolution avant le diagnostic et le mode de révélation principal dans les différentes séries.

Séries	Nombre de patients	Durée d'évolution avant le diagnostic	Mode de révélation
Abdelkrim [1]	15	06 mois	HTIC
Celli et al. [43]	105		Épilepsie
Daumas Duport et al. [52]	79	41,3 mois	-
Lebrun et al. [137]	100	-	Épilepsie
Nataf et al. [172]	182 O	24 mois	Épilepsie
	98 OA	24 mois	Épilepsie
Nijjar et al. [176]	68	28 mois	Épilepsie
Olson et al. [183]	106	08 mois	Épilepsie
Oudghiri [184]	76	0,3 mois	Épilepsie
Shaw et al. [236]	82	23 mois	Épilepsie
Notre série	12 O	8,6 mois	HTIC
	35 OA	6,1 mois	HTIC

O : Oligodendrogliome de grade II

OA : Oligodendrogliome de grade III.

### III- Données paracliniques :

L'imagerie représente une étape essentielle dans l'approche diagnostique des oligodendrogliomes, et surtout dans l'évaluation des possibilités thérapeutiques et du pronostic de ces tumeurs. En postopératoire, elle intervient à la fois pour évaluer le geste opératoire lui-même et pour prévoir les traitements associés. Dans le suivi, l'imagerie permet d'apprécier les réponses et les complications de ces thérapeutiques.

L'examen le plus accessible actuellement demeure le scanner. Il doit être réalisé en première intention, et un complément d'examen IRM est souvent nécessaire pour la caractérisation complète de la lésion.

L'IRM est actuellement unanimement reconnue comme l'examen de choix au diagnostic et dans le suivi. Les techniques d'imagerie de diffusion et de perfusion, disponibles sur les imageurs modernes sont aisément réalisables en pratique clinique. Elles apportent des renseignements différents et complémentaires à ceux fournis par l'imagerie morphologique, particulièrement intéressants au diagnostic mais aussi dans le cadre du suivi.

L'imagerie a comme objectifs de :

- ü porter le diagnostic de tumeur cérébrale et d'éliminer les lésions non tumorales ;
- ü préciser la localisation de cette tumeur par rapport au parenchyme cérébral sain ;
- ü décrire les caractéristiques morphologiques (structure, limites, volume, extension) de cette lésion et son retentissement sur les structures cérébrales (effet de masse, engagement, hydrocéphalie) ;
- ü évoquer la nature oligodendrogliale et tenter d'évaluer le degré de malignité de la lésion;

- ù guider l'indication et la planification du geste chirurgical (biopsie ou exérèse).
- ù assurer la surveillance post-thérapeutique.

## A- LA TOMODENSITOMETRIE : TDM

### 1) Technique :

La TDM est encore très utilisée du fait de son moindre coût et de sa plus grande disponibilité. Elle a pour avantages de caractériser les calcifications de petite taille non visibles en IRM. Il convient de compléter l'examen scannographique par une acquisition avec injection de produit de contraste permettant une meilleure appréciation du volume et des rapports de la tumeur [126]. La TDM est moins performante que l'IRM pour les tumeurs isodenses, les tumeurs de la fosse postérieure, de la ligne médiane et pour l'analyse de l'extension tumorale.

### 2) Caractéristiques scannographiques des oligodendrogliomes de grade II de l'OMS:

Les oligodendrogliomes peuvent siéger partout dans le SNC ; ils sont surtout de siège supratentorial, avec une prédominance dans le lobe frontal [140, 148]. La topographie frontale ou temporale est retrouvée dans 82 % des cas [246].

La scannographie démontre une lésion corticale et sous-corticale hypodense, faiblement hétérogène, exceptionnellement isodense, aux contours souvent nets, non rehaussée après injection de produit de contraste. Des calcifications sont souvent notées. Les formations kystiques sont rares. Lors du diagnostic initial, l'effet de masse se limite à un effacement des sillons corticaux. En cas de tumeurs plus volumineuses, l'effet de masse peut être noté au niveau du système ventriculaire ; Un oligodendrogliome peut être confondu avec une lésion ischémique, notamment en cas de localisation temporale antérieure et interne. Cependant,

l'intégration des données cliniques à celle de l'imagerie permet de lever de telle ambiguïté.

Chez l'enfant, les topographies thalamiques et thalamo-pédonculaires avec extension au tronc cérébral sont plus fréquemment observées que chez l'adulte. Ces localisations profondes, dont l'abord chirurgical est délicat, ont un pronostic beaucoup plus péjoratif que les topographies hémisphériques, même quand l'exérèse n'est pas totale [193]. Les caractéristiques en imagerie étant différentes que chez l'adulte. Les calcifications, la prise de contraste et l'œdème sont moins souvent retrouvés.

### 3) Caractéristiques scannographiques des oligodendrogliomes de grade III de l'OMS:

La TDM montre une lésion hypodense et hétérogène aux contours irréguliers avec une prise de contraste hétérogène. Un effet de masse marqué et une extension controlatérale sont souvent notés.

Dans notre série, les caractéristiques scannographiques ont permis d'évoquer le diagnostic de tumeur gliale dans plus de 90% et d'oligodendrogliome dans 60% des cas.

## B- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

### 1) Technique :

L'IRM permet d'obtenir des coupes dans tous les plans de l'espace et sa sensibilité bien supérieure dans l'évaluation des oligodendrogliomes n'est plus à démontrer. De plus, l'IRM permet de réaliser une exploration de la totalité du névraxe, nécessaire pour évaluer la dissémination aux méninges, fréquente dans les oligodendrogliomes.

Il faut réaliser au moins un plan en T1 et en T2 sans injection, puis trois plans de l'espace après injection de produit de contraste.

Le plan axial de référence est le plan bicommissural de Talairach, les autres plans devant être strictement perpendiculaires à ce dernier.

L'injection de produit de contraste doit être réalisée dans des conditions rigoureuses :

- ü La dose utilisée doit être toujours la même chez un patient donné.
- ü Le respect d'un délai minimal de 10 minutes entre le moment de l'injection et la réalisation des séquences permet une imprégnation optimale de l'espace interstitiel des lésions, dont la barrière hémato-encéphalique (BHE) est absente ou rompue.

Les séquences FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) permettent une meilleure différenciation de la tumeur et de l'œdème et une meilleure caractérisation des portions kystiques ou nécrotiques des tumeurs [46, 249].

L'IRM de perfusion permet une estimation de la perfusion tissulaire par l'étude de la variation de l'intensité du signal du parenchyme cérébral lors du premier passage d'un bolus de gadolinium en séquence pondérée T2 en écho de gradient ou écho de spin ; elle s'exprime toujours en valeur relative par rapport au tissu sain controlatéral (substance blanche ou grise). L'étude de la perfusion tissulaire renseigne sur la densité des vaisseaux circulants au sein du tissu tumoral, permettant de mettre en évidence la présence d'une angiogénèse tumorale traduite par des zones tumorales de perfusion augmentée. Elle permet aussi une approche du grade tumoral et le choix des sites de biopsie.

Les valeurs de perfusion inférieures à celles de la substance grise correspondent à un oligodendrogliome de grade II de l'OMS et les valeurs proches de la substance grise correspondent généralement au grade III de l'OMS [44].



Dans le suivi, l'apparition de zones de perfusion augmentée traduit la transformation anaplasique car elle est rapidement suivie de l'apparition d'une prise de contraste.

Après la radiothérapie, au cours de la première année, la perfusion en IRM est d'interprétation difficile, de même que les données de l'imagerie métabolique. À distance, la perfusion ne permet pas de faire la différence entre une récurrence tumorale prenant le contraste et une radionécrose du fait de la sous estimation des valeurs de perfusion. L'imagerie métabolique (PET scanner) garde dans ce cas particulier tout son intérêt [218].

L'IRM de diffusion apporte des informations sur la malignité des tumeurs ; elle démontre une réduction de l'ADC avec un signal hyperintense en cas de processus tumoral hypercellulaire, cette hypercellularité est en général proportionnelle au grade de malignité.

Par ailleurs, la spectroscopie permet de faire une étude métabolique du parenchyme cérébral, ce qui permet de distinguer les lésions tumorales et non tumorales, et de faire une approche du type et du grade histologique [75].

Quelques cas de notre série ont bénéficié dans l'examen IRM de séquences de diffusion, de spectroscopie, et plus rarement de perfusion,

Les séquences angiographiques en IRM (Angio-RM) permettent actuellement de bien apprécier les rapports vasculaires de ces tumeurs et apportent parfois une aide précieuse dans la planification du geste chirurgical [44].

L'IRM fonctionnelle permet une étude topographique des régions fonctionnelles proches d'éventuelles cibles chirurgicales, et le choix de l'indication chirurgicale, en particulier pour les oligodendrogliomes de bas grade de la région rolandique chez les patients peu ou pas déficitaires [68].

## 2) Caractéristiques IRM des oligodendrogliomes de grade II de l'OMS:

L'IRM démontre une lésion qui élargit une ou plusieurs circonvolutions cérébrales, de siège superficiel avec une atteinte corticale [210]. Cette lésion apparaît hypointense en T1, hyperintense en T2 et en FLAIR et ne se rehausse pas ou très faiblement après injection de contraste. L'œdème périlésionnel est absent ou modéré. L'IRM n'identifie pas de façon formelle les calcifications tumorales ; seule la séquence T2 en écho de gradient peut démontrer de manière inconstante des foyers hypointenses au sein de la tumeur. Les composantes kystiques apparaissent fortement hypointenses en T1, hyperintenses en T2 et hypointenses en FLAIR avec un signal supérieur à celui du liquide céphalo-rachidien.

Les kystes volumineux se voient dans 15 % des cas [140] ; ils seraient liés à un exsudat en rapport avec l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique et non à la nécrose [148]. Des formes multikystiques sont exceptionnellement rapportées [102].

En diffusion, l'ADC (coefficient de diffusion apparent) est peu modifié [120,247].

La spectroscopie n'est pas spécifique ; elle démontre une augmentation du pic de la choline et une baisse de celui NAA ( N-acétyl-aspartate). Elle est plus efficace pour confirmer le grade par rapport à l'IRM de perfusion [262, 271].

## 3) Caractéristiques IRM des oligodendrogliomes de grade III de l'OMS:

L'IRM objective une lésion de signal hétérogène lié à la présence de foyers nécrotiques et de formations kystiques. Ses contours sont souvent irréguliers, et le signal est hypointense en T1, hyperintense en T2 et en FLAIR, avec un œdème périlésionnel et un effet de masse marqué. Parfois, une extension controlatérale et un rehaussement hétérogène nodulaire et/ou annulaire après injection de contraste sont notés [52].

L'oligodendrogliome de grade III de l'OMS (grade B de Saint Anne) présente classiquement une composante charnue vascularisée, une ou plusieurs composantes kystiques et souvent une composante calcifiée, difficilement individualisée en IRM, nécessitant le recours à des coupes en T2 en écho de gradient, témoignant de la dégénérescence secondaire de gliomes de bas grade. Les composantes hémorragiques hyperintenses en T1 et hypointenses en T2 sont aussi possibles.

La recherche d'une carcinomatose méningée doit être systématique. Elle se traduit par une prise de contraste au sein des citernes de la base et des sillons corticaux en T1 et en FLAIR après injection de contraste [128, 195].

Les séquences de perfusion montrent une élévation marquée du rCBV en rapport avec la néoangiogénèse tumorale [241], tandis que la spectroscopie objective une baisse de la créatine et surtout du NAA, une élévation importante de la choline avec une apparition de résonance de lactates/ lipides [60, 212].

### C-Particularités des oligoastrocytomes :

L'oligoastrocytome semble avoir des aspects radiologiques proches de ceux de l'oligodendrogliome : hypodense en TDM ; hypointense en T1 et hyperintense en T2 en IRM. L'œdème périlésionnel est modéré ou absent. Les calcifications sont rares (14%), et la prise de contraste est plus fréquente [126,174].

Les valeurs de l'ADC en diffusion et du rCBV en perfusion sont intermédiaires entre celles de l'astrocytome et celles de l'oligodendrogliome, témoignant de la composition cellulaire mixte de ces tumeurs [120, 135].

Tableau VIII: Protocole d'exploration d'un oligodendrogliome en IRM

<i>Séquences</i>	<i>Intérêt</i>
Écho de spin pondérée en T1 sans injection	Hémorragie, calcification.
Écho de spin pondérée en T1 après injection	Rehaussement lésionnel, autres anomalies (méningée, vasculaire...)
Écho de spin pondérée en T2	Composante kystique, nécrotique de la tumeur
FLAIR	Bon contraste entre tumeur et tissu « sain »
Écho de gradient pondérée en T2	Phénomènes hémorragiques

#### D- La tomographie par émission de positrons (TEP) :

Il s'agit d'une technique d'imagerie métabolique qui permet de différencier les oligodendrogliomes de grade II de ceux de grade III [48, 58], de mieux orienter la biopsie stéréotaxique, de préciser l'importance du résidu tumoral post-chirurgical, d'identifier la progression d'un grade vers l'autre au cours de l'évolution et de faire la différence entre une récurrence et un processus lésionnel post-radique [218].

La TEP permet, dans une certaine mesure, de prédire la réponse à la radiothérapie, et probablement à la chimiothérapie [222].

Cet examen n'a pas été réalisé chez nos malades, du fait de sa non disponibilité au sein de notre CHU.

L'analyse des données radiologiques de notre série nous a permis de les comparer aux autres séries de la littérature :

##### 1- Topographie tumorale :

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs essentiellement supra-tentorielles (90%). Dans moins de 10% des cas, ces tumeurs sont retrouvées au niveau de la

fosse cérébrale postérieure. Des localisations inhabituelles ont été mentionnées dans la littérature à savoir le thalamus, le tronc cérébral, l'angle ponto-cérébelleux, le septum pellucidum, les ventricules et le nerf optique. Les localisations multiples d'oligodendrogliome ont été aussi rapportées [40 , 51, 64, 85, 113, 157, 160, 179,].

Dans notre série, la première localisation était frontale, trouvée chez 49% de nos malades. Les localisations pariétale et temporale chez 38%, ce qui concorde avec les résultats de la littérature, néanmoins aucune localisation sous tentorielle n'a été trouvée.

La localisation frontale est considérée de bon pronostic. En effet, les oligodendrogliomes avec délétions chromosomiques semblent situés essentiellement dans le lobe frontal [134, 169, 274], ce qui leur confère une bonne réponse aux traitements (chimiosensibilité). Par ailleurs, cette localisation est généralement associée à d'autres facteurs de bon pronostic (notamment le statut neurologique, le diagnostic précoce et la possibilité de résection chirurgicale large).

### 2-Taille tumorale:

La taille tumorale et le franchissement de la ligne médiane jouent un rôle important dans l'évolution clinique de la maladie. Elle est considérée comme un facteur pronostique selon que la taille est supérieure ou inférieure à 50 mm [115, 182, 222].

Plus la taille est importante, plus rapidement le patient va devenir symptomatique et plus l'exérèse est difficile [172].

La taille moyenne selon les séries, s'échelonne entre 55 mm pour les oligodendrogliomes de grade II et 62mm pour le grade III [222].

Dans notre série, la taille tumorale était supérieure à 5cm chez 17 malades, et inférieure à 5 cm chez 30 malades, avec une taille tumorale moyenne de 4,6 cm.

### 3- Les calcifications :

Les calcifications sont très fréquentes dans les tumeurs oligodendrogiales, présentes dans plus de 90% selon certaines séries [64, 138, 140, 261 ]. Leur présence est corrélée à une délétion des chromosomes 1p et 19q [56,231]. De siège périphérique ou centrale, elles apparaissent en hyposignal sur la séquence en écho de gradient pondérée en T2. Elles peuvent prendre plusieurs aspects : punctiformes, linéaires (en ruban) [140], ou en masse dans 70% à 90% et sont mieux détectables en TDM.

Les calcifications sont considérées comme un critère diagnostique secondaire des oligodendrogliomes. Elles sont plus fréquentes dans les grades III (48,5% à 61%) qu'en grade II (20 % à 34%) [55, 222].

Dans notre série, les calcifications sont trouvées chez 59% des cas, dont 04 malades (33 %) avaient un oligodendrogliome de grade II et 23 malades (65%) avaient un oligodendrogliome de grade III, ce qui concorde avec les résultats de la littérature.

### 4- Prise de contraste :

L'appréciation d'une prise de contraste au scanner, parfois gênée par la présence de calcifications, est mieux étudiée par l'IRM. Elle est souvent faible ou absente dans les oligodendrogliomes de grade II de la classification de l'OMS. Dans la classification Sainte-Anne, l'absence de prise de contraste constitue un critère diagnostique majeur des oligodendrogliomes de bas grade (grade A) [53].

La valeur pronostique de la prise de contraste est à la base de la classification radio-histologique proposée par DAUMAS-DUPORT. En effet, la prise de contraste est significativement corrélée à une survie plus courte [52, 149], puisque la prise de contraste reflète la présence d'une hyperplasie endothéliale tumorale retrouvée dans les hauts grades de malignité. Ces deux critères (la prise de contraste à l'imagerie et

l'hyperplasie endothéliale à l'histologie) constituent la base de la classification histo-pronostique de Sainte-Anne.

Tableau IX: Comparaison des caractéristiques radiologiques décrites dans la littérature.

Séries	Nombre de patients	Topographie dominante	Prise de contraste
Nataf et al. [172]	182 O	Frontale	92%
	98 OA	frontale	—
Abdelkrim et al. [1]	15	Frontale	53,8%
Daumas Duport et al. [52]	79	Frontale	21,5%
Kang et al. [114]	32	Non frontale	81%
Oudrhiri [184]	76	Frontale	50%
Notre série	47	Frontale	68%

O : Oligodendrogliome bien différencié

OA : Oligodendrogliome anaplasique

## IV-Analyse histologique et biologie moléculaire :

### A- Grade de malignité :

Les oligodendrogliomes ont suscité l'intérêt de recherche, car le diagnostic histologique n'est pas toujours aisé.

Macroscopiquement, les tumeurs oligodendrogliales sont molles ou gélatineuses, de couleur gris-rose, de contours lobulés, peu vascularisées et relativement bien délimitées par rapport aux gliomes astrocytaires. Une structure granuleuse dans le tissu non fixé indique la calcification, siégeant typiquement dans la périphérie de la tumeur et dans les structures corticales adjacentes. Des régions de dégénérescence kystique peuvent être trouvées dans les grandes masses tumorales, et la nécrose proprement dite ne se voit que dans les oligodendrogliomes de grade III. Les foyers d'hémorragies sont aussi bien présents dans les oligodendrogliomes de grade II que dans les oligodendrogliomes de grade III. Ces tumeurs ont tendance à s'infiltrer dans les leptoméninges adjacentes et plus rarement, dans la dure-mère [95].

Sur le plan histologique, bien que la classification OMS soit la plus utilisée en pratique courante, elle est loin d'être satisfaisante car elle repose sur des critères subjectifs, exclusivement morphologiques. Elle se base sur les ressemblances des cellules tumorales avec les différents types de cellules gliales du système nerveux central normal [26, 76]. De ce fait, elle manque de reproductibilité entre les différents observateurs et peut être source de discordance dans le résultat définitif.

Cette classification ne tient pas compte de l'hétérogénéité tumorale et n'intègre pas les données de la clinique ni de l'imagerie [39]. Le grading de ces tumeurs est donc basé sur la différenciation et la densité cellulaire, la présence ou l'absence de mitose, les atypies nucléaires, la prolifération vasculaire et la nécrose.



Ainsi, les oligodendrogliomes de grade II sont caractérisés par une prolifération tumorale faite de cellules assez monomorphes dotées d'un halo clair périnucléaire à l'origine de l'aspect caractéristique « en nid d'abeilles ». Les noyaux sont sphériques, assez réguliers, dotés d'une chromatine fine et d'un petit nucléole. Quelques rares mitoses sont occasionnellement notées. La vascularisation est assez marquée, composée de vaisseaux arciformes et branchés réalisant un aspect « en bréchet de poulet ». L'endothélium est aplati, parfois turgescant.

Les oligodendrogliomes de grade II sont plus fréquents ; ils représentent 46 à 77% des tumeurs oligodendrogliales [132, 176, 236].

À l'inverse, les oligodendrogliomes anaplasiques sont caractérisés par une densité cellulaire marquée. Les cytoplasmes sont souvent éosinophiles. Les noyaux sont volumineux, hyperchromatiques, de taille variable, nucléolés. L'index mitotique est supérieur ou égal à 6 mitoses /10 champs au fort grossissement. Les noyaux sont parfois allongés, d'aspect sarcomatoïde [61 150]. Il existe une prolifération microvasculaire définie par la présence de deux couches de cellules endothéliales tapissant les vaisseaux.

La présence de nécrose ischémique ou pseudo-palissadique est décrite, prenant l'aspect de zones fibrillaires acellulaires fortement éosinophiles. L'anaplasie peut être aussi focale dans l'oligodendrogliome se présentant sous la forme d'un nodule tumoral densément cellulaire, riche en mitoses et en vaisseaux proliférants, considérée comme un facteur majeur d'agressivité [86]. Une gliose réactionnelle est associée à la prolifération tumorale.

La fréquence des oligodendrogliomes varie entre 23% et 54% des cas [176, 236].

Les cas de notre série sont analysés et classés selon la classification de l’OMS, qui est adopté par le service d’anatomie pathologique pour le diagnostic des tumeurs du SNC.

L’analyse des pièces opératoires a précisé la présence ou l’absence des éléments suivants :

- ü Densité de la prolifération tumorale.
- ü Nombre de mitoses.
- ü La prolifération endothélio-capillaire/ réseau dense branchée en “chicken wire”.
- ü L’aspect du noyau (hyperchromatique, régulier).
- ü La nécrose.
- ü Les calcifications.
- ü La présence d’un contingent astrocytaire.

À la lumière de cette analyse, le diagnostic d’oligodendrogliome anaplasique a été retenu chez 35 malades dont 2 oligoastrocytomes anaplasiques, ce qui représente 74% de notre série. Ce résultat est largement supérieur aux données de la littérature. Cependant, l’oligodendrogliome de bas grade n’a été retenu que chez 12 malades.

Cette discordance peut être expliquée par le fait qu’il y a des facteurs de risques non identifiés dans notre étude, notamment des facteurs environnementaux, génétiques ou autre, d’où l’intérêt de mettre en place un registre spécifique de la région afin de définir les groupes de population à risque et de permettre la prévention de la survenue de ces tumeurs.

**Tableau X:** Comparaison du type et du grade histologique des oligodendrogliomes des séries de la littérature

Séries	Nombre de patient	Bas grade (%)	Haut grade (%)	Purs (%)	Mixtes (%)
Abdelkrim [1]	15	60	40	67	33
Allam [6]	37	60	40	-	-
Daumas Duport et al. [52]	79	74,7	25,3	-	-
Giannini et al. [87]	124	65,3	34,6	82	18
Nataf et al. [172]	318	57,2	42,8	76	24
Oudrhiri [184]	76	57,9	42,1	80,3	19,3
Shaw et al. [236]	82	47	53	-	-
Sunyach et al [244]	59	40,7	49,3	-	-
Notre série	47	16	74	89	11

**Tableau XI:** Classification simplifiée des tumeurs gliales (d'après l'OMS, 2007)

<u>Tumeurs astrocytaires</u>	
§	Astrocytome pilocytique (grade I)
§	Astrocytome diffus (grade II)
§	Astrocytome anaplasique (grade III)
§	Glioblastome (grade IV)
<u>Tumeurs oligodendrogliales</u>	
§	Oligodendrogliomes (grade II)
§	Oligodendrogliomes anaplasiques (grade III)
<u>Gliomes mixtes</u>	
§	Oligoastrocytomes (grade II)
§	Oligoastrocytomes anaplasiques (grade III)

## B- Immunohistochimie :

L'immunohistochimie consiste en la détection d'antigènes tissulaires par l'utilisation d'anticorps spécifiques, selon des procédures reproductibles.

De nos jours, il n'y a pas de marqueurs spécifiques pour les oligodendrogliomes qui peuvent être invoqués pour établir un diagnostic. Cependant, certains marqueurs sont utilisés actuellement pour orienter le diagnostic vers un type histologique.

La protéine acide gliofibrillaire (GFAP) est le marqueur le plus utilisé en routine. Elle est présente à la fois dans les astrocytes réactifs, les astrocytes tumoraux et certains oligodendrocytes tumoraux [124]. L'interprétation de ce marqueur est donc délicate, puisqu'une immunopositivité GFAP n'est pas synonyme d'astrocytome et n'exclut pas la présence d'une simple gliose réactive, fréquente dans les oligodendrogliomes. De ce fait, la GFAP n'est pas actuellement considérée comme un marqueur utile pour distinguer entre les différents gliomes [129].

Des études plus récentes ont porté sur les gènes des oligodendrocytes : Olig1, Olig2 et Olig3, qui codent pour les facteurs de transcription régulant la prolifération et la différenciation cellulaire oligodendrogliale. L'expression de ces gènes est négligeable dans les astrocytomes, alors que le facteur de transcription Olig2, est fortement exprimé dans les oligodendrogliomes, et considéré par certains auteurs comme un marqueur diagnostique [2, 151, 159, 165] ; d'autres, au contraire, considèrent que l'expression d'Olig2, n'est pas exclusivement limitée aux tumeurs oligodendrogliales pures et n'a qu'un intérêt limité dans le typage des gliomes [147, 181]. La corrélation entre l'Olig 2 et la GFAP dans les gliomes diffus a suggéré que l'immunophénotype Olig2 +/- GFAP- correspond néanmoins à un oligodendrogliome pure [9, 146, 165 ].

Un autre marqueur semble être utile dans le diagnostic différentiel entre oligodendrogliome et astrocytome, c'est l'expression de la protéine p53 [41, 104, 260]. Ses altérations sont plus fréquentes dans les astrocytomes que dans les oligodendrogliomes, se traduisant par un fort marquage nucléaire, ceci permet d'écarter le diagnostic de l'oligodendrogliome.

Nos résultats sont concordants avec la littérature. Aucun cas parmi les 19 cas chez qui on a réalisé l'étude immunohistochimique ne présente l'expression de la P53.

L'index de prolifération cellulaire Ki67 est généralement inférieur à 5%, et compris entre 5% et 30% dans les oligodendrogliomes de grade III [49]. Lorsqu'il est élevé et en l'absence de signes d'anaplasie, il s'agit de formes proliférantes d'oligodendrogliomes de grade II nécessitant une surveillance rapprochée.

L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) est utilisé comme un marqueur membranaire, son amplification est étroitement associée à la perte de chromosome 10 et le gain de chromosome 7 [106]. Cette amplification est considérée comme un facteur de mauvais pronostic, elle est fréquente dans les glioblastomes, mais on la trouve aussi dans certains oligodendrogliomes anaplasiques [57].

L'expression de l'EGFR était négative sur tous les cas analysés, ce qui pourrait s'expliquer par le mauvais choix du clone de l'anticorps utilisé et donc une vérification et une confirmation ultérieure s'imposent.

La vimentine peut être discrètement positive au sein d'oligodendrocytes tumoraux, ils peuvent exprimer également la synaptophysine, la MAP2 (microtubule-associated protein2) [50], l'internexine alpha qui est un filament intermédiaire de la même famille que les neurofilaments.

## C- Biologie moléculaire :

L'analyse moléculaire des gliomes s'est considérablement développée au cours de la dernière décennie. Son développement commence à apporter des informations d'ordre thérapeutique et pronostique et devrait contribuer ainsi à améliorer la classification histo-pronostique des oligodendrogliomes pour une meilleure prise en charge.

Des études tentent à formuler des recommandations basées sur la contribution de la biologie moléculaire et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour poser un diagnostic plus précis de la tumeur cérébrale [162].

La présence de délétion 1p et 19q est réputée corrélée au diagnostic d'oligodendrogliome, à une plus grande chimiosensibilité et à un meilleur pronostic [80,108]. Ces délétions constituent un argument fort en faveur d'un phénotype oligodendrogial, mais leur absence ne permet pas d'éliminer ce diagnostic.

### 1-Les méthodes de détection des délétions 1p et 19q : [162]

Trois méthodes sont actuellement utilisées pour la détection de ces délétions, la perte d'hétérozygotie (loss of heterozygosity : LOH), l'hybridation in situ par fluorescence (FISH), et l'hybridation génomique comparative (CGH).

La détection par LOH repose sur l'analyse de marqueurs microsatellitaires situés en 1p et 19q par PCR, en comparant l'ADN tumoral et l'ADN constitutionnel extrait à partir des leucocytes sanguins : lorsque l'un des deux allèles présents dans l'ADN constitutionnel n'est pas présent dans l'ADN tumoral, cela signifie que cet allèle a été perdu (perte d'hétérozygotie par délétion).

La détection par FISH repose sur l'utilisation de deux sondes différentes qui s'hybrident sur chaque chromosome (1 et 19), pour chaque sonde il y a 2 fluorochromes, l'un correspond à une région de chromosome située en dehors de la délétion et contrôle la présence du chromosome, l'autre correspond à une séquence

incluse dans la région délétée et permet de détecter l'altération du gène (délétion). Cette méthode permet de détecter les délétions dans les cellules tumorales, même si celles-ci ne représentent que 20-30% de l'échantillon [189].

La CGH consiste à comparer les variations génétiques existant dans le tissu tumoral par rapport au tissu sain en utilisant des sondes fluorescentes et en se basant sur des prices à ADN.

Pour notre étude, c'est la méthode de FISH qui était utilisée par le laboratoire d'anatomie pathologique et d'oncogénétique, à la recherche des altérations chromosomiques dans les tissus tumoraux.

### 2-Les pertes des chromosomes 1p et 19q :

Les oligodendrogliomes se distinguent des tumeurs astrocytaires par la rareté des mutations du gène codant pour la protéine P53 [165], et surtout par la présence de délétions récurrentes du chromosome 1p et 19q avec translocation [111, 204] (Figure 43) ; elles sont quasiment toujours associées, et confèrent aux oligodendrogliomes une meilleure réponse à la chimiothérapie et un meilleur pronostic.

La fréquence de ces altérations varie entre 50% et 80% selon les techniques de perte d'hétérozygotie (LOH) ou de FISH (fluorescence in situ hybridation) [67, 69, 70, 99, 127, 205] ; elles sont plus fréquentes dans les oligodendrogliomes grade II (plus de 90%) que dans les oligodendrogliomes de grade III (50 à 70%) [15, 16, 34, 170, 238].

À l'autre extrémité du spectre morphologique il y a les astrocytomes, typiquement avec 1p et 19q intacts, mais hébergeant un gène TP53 muté avec un pronostic péjoratif (Figure 42) [162].





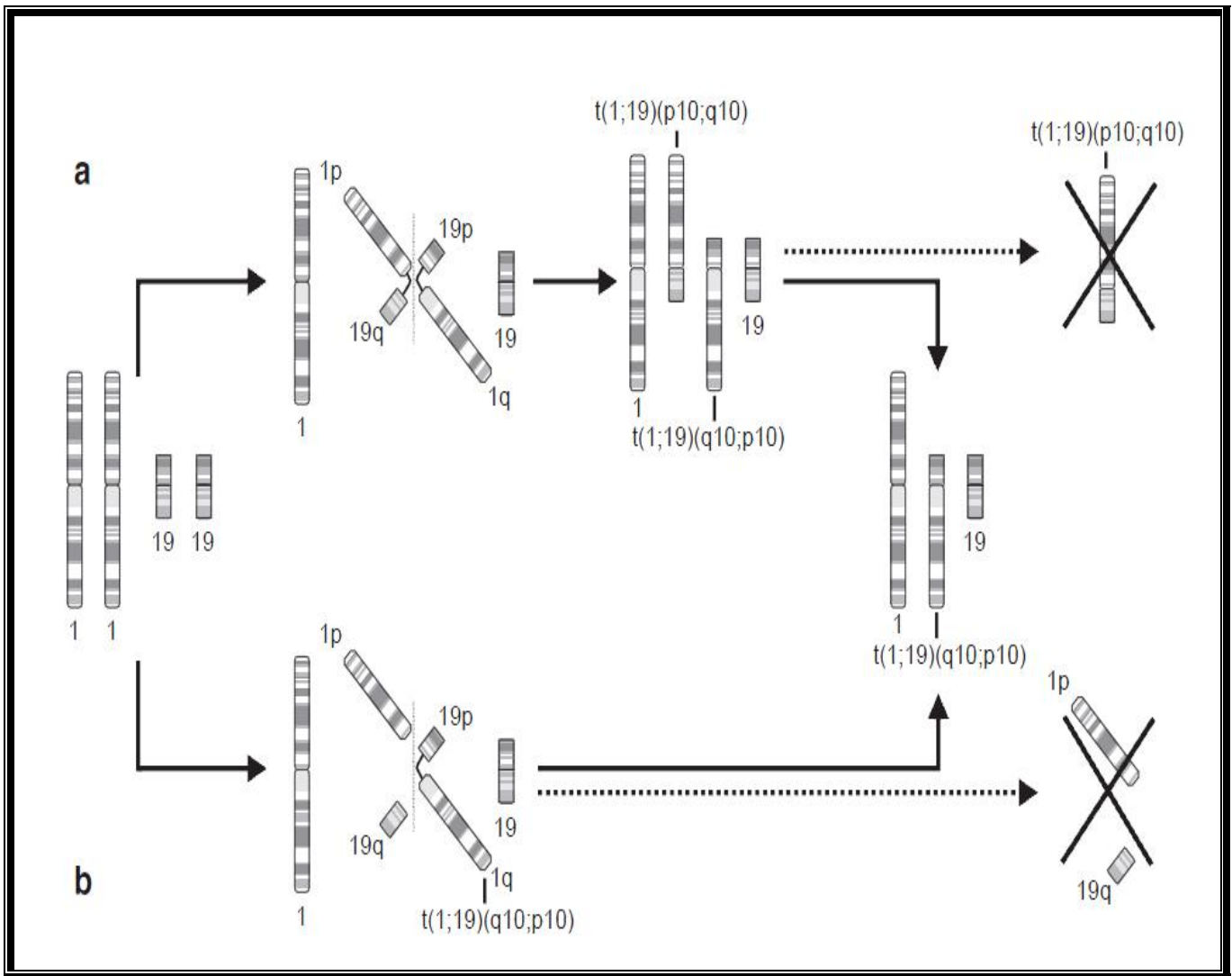
### 3- Corrélations clinico-moléculaires :

Une corrélation entre le siège des tumeurs oligodendrogiales et leur profil génétique a été évoquée. En effet, les tumeurs localisées au niveau du lobe temporal et la région diencephalique ne présenteraient pas d'altération de 1p [274]. En s'appuyant sur des données de neuroradiologie, une nouvelle notion a été introduite d'incidence décroissante des délétions du 1p selon un gradient rostrocaudal [134].

### 4- Corrélations histo-moléculaires :

Certaines études suggèrent qu'il existe une relation entre le profil moléculaire des tumeurs et leur type histologique. Les oligodendrogliomes avec délétions 1p/19q correspondraient à un aspect typique dit « en nid d'abeille », et ceux qui ne présentent pas de mutation ont un phénotype plus agressif. Les tumeurs combinant plusieurs altérations (1p/19q, 10q, P16/CDKN2A) sont appelées GBMO ou « glioblastomes à composante oligodendrogiale » et correspondent à un stade avancé d'anaplasie au sein des tumeurs oligodendrogiales ; ces tumeurs expriment le marqueur de lignage oligodendrocytaire Olig-2 [88].

Ces profils moléculaires confèrent aux oligodendrogliomes une valeur pronostique passionnante : la perte allélique du 1p influence favorablement la survie des patients ayant un oligodendrogliome anaplasique, indépendamment des autres principaux facteurs pronostiques, en particulier l'âge des patients et le grade histologique des tumeurs ; en effet, cette délétion représente un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie, estimée à 100% en cas de perte 1p et à 23,5% en cas de non perte 1p [100, 107].



**Figure 43:** Mécanismes de translocation dans les tumeurs oligodendrogliales [95]

- a) Dans un premier temps se produit la translocation entre un chromosome 1 et un chromosome 19, avec combinaison double entre 1p et 19q d'une part et 1q 19p d'autre part. Dans cette phase intermédiaire, la délétion n'est pas détectable, puis se produit l'élimination du chromosome 1p/19q.
- b) Après cassure des régions centromériques d'un chromosome 1 et 19, il y a une fusion entre 1q et 19p, puis élimination des 2 bras 1p et 19q.

La méthode de FISH a permis de mettre en évidence la délétion chez cinq malades parmi les onze chez qui elle a été pratiquée. La fréquence de délétion de 1p était de 45%, et reste inférieure à celle retrouvée dans la littérature. Cela peut être expliqué par le nombre limité de nos patients et aussi par les difficultés techniques rencontrées lors de sa réalisation.

**Tableau XII** : Comparaison des résultats de la méthode de FISH de notre étude avec certaines séries de la littérature.

Auteur	Grade	Année	Effectif	Technique	1p(%)	19q(%)
Perry[190]	2+3	2003	109	FISH	70	72
Hashimoto [96]	2+3	2003	21	FISH	71	-
Chahlavi[45]	2+3	2003	16	FISH	62	-
<b>Notre série</b>	<b>2+3</b>	<b>2012</b>	<b>11</b>	<b>FISH</b>	<b>45</b>	<b>-</b>

#### D- Particularités des oligoastrocytomes :

Les oligoastrocytomes entraînent de grandes difficultés diagnostiques avec les oligodendrogliomes purs d'une part et les astrocytomes d'autre part. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus clair sur la proportion minimale nécessaire de chacun des deux contingents cellulaires pour établir un diagnostic de gliome mixte. De plus, les composantes oligodendrocytaire et astrocytaire sont souvent intriquées, rendant cette estimation difficile [41]. Plusieurs auteurs ont suggéré des valeurs seuils pour la composante astrocytaire pour séparer les oligodendrogliomes des oligoastrocytomes. Des valeurs comprises entre 1% [122], 25% [167] et 50% [94] ont été proposées. A l'inverse, l'OMS n'a pas défini de valeur seuil pour distinguer les oligoastrocytomes, les oligodendrogliomes et les astrocytomes.

Les oligoastrocytomes de bas grade (grade II de l’OMS) –tout comme les oligodendrogliomes- sont caractérisés par d’occasionnelles mitoses avec une faible cellularité et des atypies cytologiques modérées. Les critères de l'OMS retenus pour le diagnostic des oligoastrocytomes anaplasiques (grade III de l’OMS) ne sont pas bien définis, mais suggèrent que «les caractéristiques histologiques de l’anaplasie" doivent être présents à savoir les atypies nucléaires, le pléomorphisme cellulaire, la cellularité élevée, l'activité mitotique élevée, la prolifération microvasculaire et la nécrose [203].

Par contre, il n’a pas encore été démontré si l’activité mitotique doit être au dépend de la composante oligodendrogliale ou astrocytaire pour définir le grade II ou III de l’OMS. Plusieurs rapports ont indiqué que la présence de quelques mitoses dans les oligoastrocytomes doit inciter à les classer en grade III et à entreprendre un traitement plus agressif [131, 164].

Deux groupes d’oligoastrocytomes de morphologie différente ont été décrits:

Les oligoastrocytomes «Biphasiques» avec deux tumeurs clairement distinctes, et les oligoastrocytomes «diffus» avec des cellules astrocytaires tumorales disséminées entre les cellules oligodendrogliales [203]. Cependant, il doit être démontré que ces cellules tumorales astrocytaires sont en effet des cellules néoplasiques, et non pas des astrocytes réactionnels [94].

Le diagnostic des cinq cas d’oligoastrocytome de notre étude s’est basé sur la mise en évidence de prolifération tumorale faite d’astrocytes mêlés à de nombreux oligodendrocytes. La présence de prolifération endothélio-capillaire, de mitoses et de nécrose ont orienté le diagnostic vers un oligoastrocytome anaplasique dans deux cas.

Les pertes 1p/19q sont également trouvées dans les tumeurs gliales mixtes ou oligoastrocytomes, mais avec une proportion moindre que dans les oligodendrogliomes purs (20-30%) [224]. Il a été démontré que, dans les gliomes mixtes, la perte de 1p est associée à une augmentation de la survie sans progression, contrairement aux tumeurs sans perte de 1p [74].

Le profil moléculaire des oligoastrocytomes se rapproche de celui des oligodendrogliomes (perte 1p/19q) si le contingent oligodendrocytaire est le plus dominant, ou de celui des astrocytomes (mutation P53) si la composante astrocytaire est la plus dominante.

## V- Diagnostic différentiel :

### A- Diagnostic différentiel clinique :

Il existe une grande similitude clinique entre les tumeurs oligodendrogliales de bas grade et les tumeurs dysembryoplasiques neuro-épithéliales (DNT) qui se manifestent par des crises d'épilepsie récurrentes, rebelles au traitement médical et à début précoce, avec absence de déficit neurologique permanent et d'hypertension intracrânienne.

### B- Diagnostic différentiel radiologique :

La présentation en imagerie des oligodendrogliomes de bas grade peut être identique à celle d'une tumeur dysembryoplasique neuro-épithéliale. Il s'agit d'une lésion corticale bien limitée non rehaussée par le produit de contraste, avec parfois une déformation de la voûte en regard. Cette lésion est hypointense en T1, et hyperintense en T2 et FLAIR. L'œdème périlésionnel est absent ou discret.

Les oligodendrogliomes ont tendance à s'infiltrer dans les structures leptoméningées adjacentes. L'infiltration de la dure-mère est possible, ce qui pourra conduire à une première impression de méningiome [16].

Les abcès cérébraux peuvent mimer, en IRM, une tumeur oligodendrogliale nécrosée. La séquence de diffusion et la spectroscopie permettent de faire la part entre les deux diagnostics.

La sclérose en plaques pseudo-tumorale et la neurosarcoïdose sont les principales étiologies inflammatoires qui posent des problèmes diagnostiques en imagerie avec les lésions oligodendrogliales [23].

La radionécrose pose un problème de diagnostic différentiel avec une récurrence lésionnelle sur les séquences d'IRM conventionnelles, d'autant que ces lésions sont souvent associées [65]. La spectroscopie et surtout le PET scanner permettent de contourner cette situation.

### C- Diagnostic différentiel histologique :

La distinction est difficile entre la forme non spécifique des tumeurs dysembryoplasiques neuro-épithéliales et les oligodendrogliomes de bas grade [54].

Dans l'oligodendrogliome non classique, l'aspect en « nid-d'abeilles » fait défaut, cette forme d'oligodendrogliome soulève des problèmes majeurs de diagnostic différentiel avec un oligoastrocytome ou un astrocytome diffus.

Pour les oligoastrocytomes, il n'est pas toujours aisé d'observer les doubles composantes manifestement tumorales, astrocytaire et oligodendrogliale. Ainsi, il faut écarter :

- ü Chez l'enfant : un gangliogliome ou une tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique [54].

- ü Chez l'adulte : une tumeur glioneuronale maligne [256].

## VI- Traitement :

### A- Traitement médical préopératoire :

Il a pour objectif essentiel la baisse de l'hypertension intracrânienne, de prévenir la recrudescence des crises comitiales et de mettre en condition le patient.

L'hypertension intracrânienne et les crises convulsives sont gérées de façon similaire que dans les autres gliomes. L'œdème vasogénique qui entoure les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes anaplasiques (absent ou faible dans les tumeurs de bas grade) contribue de manière significative à la morbidité. Ceci résulte de la perturbation de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet aux protéines de s'accumuler dans l'espace extracellulaire. Ces perturbations sont expliquées par deux mécanismes principaux: la production locale de facteurs qui augmentent la perméabilité des vaisseaux tumoraux (VEGF, glutamate et leucotriènes) et l'absence de jonctions serrées dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins des tumeurs [47]. L'œdème péri tumoral et l'HTIC qui en résulte peuvent être gérés de façon adéquate avec des corticostéroïdes, mais cela peut prendre plusieurs jours. D'autres traitements peuvent être nécessaires quand une réduction aiguë de la pression intracrânienne est requise (notamment les solutés hyperosmolaires).

Le traitement symptomatique consiste à :

- ü lutter contre l'HTIC par des mesures symptomatiques : traitements anti-œdémateux (corticoïdes, mannitol), les antalgiques, les anti-émétiques.
- ü démarrer un traitement antiépileptique adéquat (en cas de crise comitiale).
- ü assurer une ventilation optimale (libération des voies aériennes supérieures, oxygénothérapie en cas de troubles de conscience).
- ü traiter les tares associées car elles risquent d'altérer l'état de conscience (un pic hypertensif, déséquilibre glycémique, infection ...)
- ü rétablir un équilibre hydroélectrolytique.

ü Nursing des malades déficitaires.

Dans notre série, tous les malades ayant une histoire de crise convulsive ont été mis sous traitement antiépileptique (le phénobarbital était le plus utilisé). La corticothérapie par voie orale est prescrite chez les patients ayant un œdème cérébral et/ou un œdème périlésionnel important ; les quatre malades admis en troubles de conscience avec début d'engagement étaient mis sous bolus de corticothérapie et de mannitol avec des mesures de réanimation en préparation du geste chirurgical urgent.

## B- Traitement chirurgical :

### 1-Buts du traitement chirurgical :

La chirurgie représente la première étape du traitement des oligodendrogliomes. Elle reste primordiale pour établir un diagnostic histologique précis [6, 72, 191, 73, 98]. Elle est considérée comme un facteur pronostique primordial. La résection tumorale est également utile pour réduire l'effet de masse et/ou le déficit neurologique ; elle peut aussi réduire le besoin en corticothérapie, permettre une diminution de la dose de radiothérapie, d'augmenter l'effet de la chimiothérapie et de limiter l'erreur d'échantillonnage qui peut se produire dans le cas où une biopsie d'un seul échantillon est obtenu [69].

Un abord chirurgical large est généralement réalisé afin d'optimiser l'exposition et l'utilisation de trajectoires multiples, ainsi que pour aider à la décompression du cerveau. Au moment de la chirurgie, il est difficile de distinguer entre une tumeur oligodendrogliale et les autres tumeurs intraaxiales. L'établissement du diagnostic histologique peropératoire d'oligodendrogliome sur la base de l'examen extemporané peut être aussi délicat [72].



La chirurgie s'entend selon deux modalités : l'une simplement diagnostique correspondant aux différentes techniques de biopsie, et l'autre thérapeutique correspondant à celles d'exérèse tumorale.

## 2 - La biopsie stéréotaxique :

Réalisée sous sédation ou sous anesthésie locale, elle débute par la mise en place du cadre stéréotaxique en salle opératoire, qui assure la contention reproductible du crâne. Ensuite, un scanner et/ou une IRM seront réalisés, avec le cadre stéréotaxique, puis le neurochirurgien traite les images obtenues et calcule les coordonnées spatiales de la lésion à biopsier. Une fois les coordonnées de la trajectoire définies, un porte instrument est fixé au cadre stéréotaxique et réglé selon ces coordonnées. Le crâne est perforé à l'aide d'une mèche et les prélèvements successifs intéressant les différentes composantes de la tumeur sont faits à l'aide du trocart à biopsie.

L'examen extemporané n'est pas indispensable, or il ne fournit qu'une confirmation de la nature oligodendrogliale de la tumeur. Ce n'est que l'examen anatomo-pathologique final qui déterminera les autres données nécessaires au grading, celles de biologie moléculaire et de marquage cellulaire. Le taux des biopsies non contributives est de 4 à 9 % [79, 93].

Cette technique n'est pas dénuée de complication, tel qu'un saignement sur les points de fixation du cadre ou de la biopsie, un retard de cicatrisation, une surinfection locale,...

La biopsie stéréotaxique n'a été réalisée chez aucun de nos malades.

## 3-Techniques d'exérèse :

L'exérèse chirurgicale des oligodendrogliomes est considérée comme associée à une survie plus longue [117, 130, 175, 194, 219]. Beaucoup d'équipes ont tendance à pratiquer une exérèse large et précoce de ces tumeurs, parfois même en

cas de tumeur profonde. La qualité de l'exérèse est considérée comme un paramètre essentiel dans l'expression des facteurs pronostiques de survie globale et de survie sans progression [115, 117, 175]. Dans la majorité des cas, la qualité de l'exérèse est appréciée sur l'imagerie postopératoire au moyen d'une TDM ou mieux une IRM faite dans les premières 24 à 48 heures [130].

Les techniques d'exérèse varient d'une équipe à l'autre et dépendent essentiellement des paramètres individuels : l'âge, le terrain, la localisation, le volume de la tumeur et le grade supposé sur les données de l'imagerie ou identifié au préalable par biopsie. La proximité ou non de zones hautement fonctionnelles (motrice, sensitive ou du langage), qui doivent être respectées doit faire observer une stratégie opératoire rigoureuse impliquant l'utilisation des techniques de repérage pré ou peropératoire (IRM fonctionnelle, Stéréotaxie, Neuronavigation, Echographie), ainsi que les techniques de stimulation cortico-sous-corticales, dont l'objectif est de minimiser les risques fonctionnels tout en assurant une bonne qualité d'exérèse.

#### 4- Indications du traitement chirurgical :

a- Oligodendrogliomes de grade II :

§ La surveillance :

Devant une présentation clinique et une imagerie suggestives d'oligodendrogliome de bas grade, la surveillance clinique et radiologique pourraient être indiquées chez un patient asymptomatique après une crise unique inaugurale, et porteur d'une tumeur qui intéresse une région hautement fonctionnelle [101, 265]. Les risques de déficit postopératoire, étant supérieurs à ceux de l'évolution spontanée de la tumeur.

Cette attitude n'a pas été adoptée chez nos malades car ils étaient tous symptomatiques.

#### § La biopsie stéréotaxique :

La biopsie stéréotaxique est indiquée dans les cas où l'abord chirurgical d'emblée ne s'impose pas, mais la confirmation neuropathologique est souhaitée; c'est le cas de tumeur profonde, inaccessible à une exérèse satisfaisante, avant la mise en route d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie, ou lors de l'apparition d'une prise de contraste au cours de la surveillance d'une tumeur asymptomatique [202, 254].

#### § L'abord chirurgical :

Le moment de la chirurgie dans l'évolution des oligodendrogliomes de bas grade ne semble pas influencer leur devenir global. Il n'a pas été démontré qu'un traitement chirurgical précoce améliorerait la survie de ces patients, puisqu' il n'y a pas de différence significative dans la survie chez les patients simplement surveillés au début puis traités dans un second temps, et chez ceux traités précocement [254].

Par contre, en cas d'évolutivité tumorale clinique ou radiologique prouvée, à savoir l'aggravation des crises d'épilepsie, l'apparition d'un déficit neurologique et/ou d'une hypertension intracrânienne, la majoration du volume tumoral en imagerie d'une tumeur jusqu'au là asymptomatique, une chirurgie d'exérèse tumorale s'impose.

#### b- Oligodendrogliomes de grade III :

Pour les oligodendrogliomes de haut grade, la chirurgie demeure indiquée au plus tôt de leur évolution avant d'être suivie du traitement complémentaire.

#### 5- Complications et mortalité :

La mortalité opératoire rapportée après exérèse est faible : de 0 à 5 % [256]. La morbidité transitoire, qui comprend les complications chirurgicales et les déficits

neurologiques régressifs, est estimée globalement à 20-25 % [194]. Le risque de déficit neurologique transitoire sera encore plus élevé après résection tumorale en région fonctionnelle [66]. La morbidité permanente est estimée entre 5 et 10 % [183].

Dans notre série, la mortalité était relativement élevée (6%), pouvant être expliquée par l'état neurologique initial et la survenue de complication postopératoire (méningite et pneumopathie nosocomiale). Une morbidité transitoire a été notée chez 12 malades (20%).

La morbidité permanente n'a pas été évaluée chez nos malades vu la fréquence des malades perdus de vue.

**Tableau XIII:** Morbidité et mortalité postopératoire des différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de patients	Mortalité opératoire (%)	Complications Infectieuses (%)	Déficit surajouté (%)
Allam et al. [6]	37	13,5	-	-
Celli et al. [43]	105	9,4	0,3	-
Devaux et al. [59]	263	1,1	-	11
Nijjar et al. [176]	68	2,9	-	-
Olson et al. [183]	106	-	1,8	-
Oudrhiri [184]	76	9,6	23,1	13,5
Notre série	47	6	8,5	6,3

## C- Les traitements adjuvants :

### 1- Moyens :

#### a- La radiothérapie :

Les oligodendrogliomes, comme les autres gliomes, ont un caractère infiltrant, et la véritable étendue de la tumeur ne peut pas être déterminée par l'imagerie [69 72]. De plus, un oligodendrogliome est rarement réséqué complètement [84], les récurrences locales sont fréquentes [145] et la progression de la maladie vers un haut grade de malignité est possible [260].

La radiothérapie peut être proposée en cas de progression volumétrique ou clinique d'un oligodendrogliome de bas grade entraînant une symptomatologie invalidante, puisque cette radiothérapie pourrait retarder l'évolution anaplasique de la tumeur, en cas de tumeur inopérable ou de rechute après chirurgie [198]. La toxicité semble être modérée si une dose par fraction inférieure à 2 grays est utilisée, alors qu'une dose totale supérieure à 55 grays ne semble pas être plus efficace [39].

Les études qui ont été faites pour évaluer l'impact de la radiothérapie adjuvante dans les gliomes de bas grade ont conclu que la dose totale de la radiothérapie délivrée ne modifie pas significativement la survie globale des patients porteurs d'un gliome de bas grade et ceci même en utilisant une dose élevée (64,8 grays), et que les taux de survie globale à 5 ans étaient similaires chez les patients traités par une radiothérapie de 54 grays ou simplement surveillés. Par contre, la radiothérapie pourrait retarder significativement la progression tumorale et la transformation anaplasique, sans modifier la survie globale [115, 116, 235].

Dans les gliomes de haut grade, la réalisation d'une radiothérapie adjuvante après chirurgie correspond actuellement au traitement standard. L'ensemble des données disponibles semble montrer un effet bénéfique de la radiothérapie dans le

traitement des oligodendrogliomes anaplasiques. Cependant, le moment de proposer cette radiothérapie pour obtenir le maximum de bénéfices, reste encore inconnu.

Une analyse de la relation dose/efficacité a confirmé que dans les oligodendrogliomes anaplasiques, la réalisation d'une dose de 60 grays par fraction de 1,8 à 2 grays est associée avec une meilleure survie par rapport à des doses de radiothérapie plus faibles [7,141]. Le volume de la radiothérapie doit prendre en compte l'infiltration tumorale visible sur les séquences pondérées T2 ou FLAIR, et le risque d'effets secondaires liés à un large volume d'irradiation.

#### b-La chimiothérapie :

La chimiosensibilité des oligodendrogliomes est particulièrement corrélée à la délétion du chromosome 1p et plus encore, l'association d'une délétion des chromosomes 1p et 19q, retrouvées dans 50 à 80 % des oligodendrogliomes. Le mécanisme de cette meilleure sensibilité aux traitements reste inconnu ; l'identification de ce marqueur n'est pas toujours aisée et la technique de référence reste à trouver.

De ce fait, l'existence de délétion dans un oligodendrogliome ou oligoastrocytome de grade III constitue un argument supplémentaire en faveur d'une décision de chimiothérapie adjuvante. Cependant, l'absence de délétion ne permet pas d'écarter cette option, malgré que la probabilité de réponse objective ne dépasse pas 33% des ces cas.

Une étude EORTC 26951 publiée en 2006 [32] et mise à jour en 2012 dans la société américaine d'oncologie clinique, avait comparé l'intérêt d'une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie versus radiothérapie seule après la chirurgie chez des patients ayant un oligodendrogliome de grade III avec codélétion 1p/19q. Elle a conclu que la survie sans progression était significativement augmentée avec la

chimiothérapie à base de PCV suivie d'une radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule (2,6 versus 1,7 ans), mais la différence de la survie globale n'était pas significative (4,9 contre 4,7 ans) [35].

Les protocoles de chimiothérapie sont bien définis, en utilisant initialement la PCV (Procarbazine, Lomustine et Vincristine). Une chimiothérapie intensive est proposée pour la récurrence d'oligodendrogliome anaplasique [83]. (Tableau XIV)

Une autre molécule récemment testée : le Témazolomide qui est une chimiothérapie par voie orale exclusive, efficace sur les oligodendrogliomes anaplasiques en première ligne ou en récurrence. Cette molécule est généralement préférée au protocole PCV pour sa facilité d'administration, sa meilleure tolérance et son efficacité prouvée [297 298]. Elle est généralement administrée à la dose de 150-200 mg/m<sup>2</sup> de j1 à j5 pendant 4 semaines.

## 2-Indications :

### a- Oligodendrogliomes de grade II :

ü Une attitude "wait and see" après la chirurgie peut être envisagée chez les jeunes patients avec un pronostic favorable, dont les symptômes sont limités à des convulsions et qui ont subi une résection étendue, en particulier si les études moléculaires montrent la présence d'une codélétion 1p / 19q. Ces tumeurs ont un taux de croissance annuelle inférieure par rapport aux tumeurs de bas grade sans codélétion 1p/19q [286]. La radiothérapie ou la chimiothérapie doivent être différées jusqu'à l'apparition de signe de progression ou de récurrence tumorale [144 161].

ü Pour les patients présentant des facteurs de mauvais pronostic (une grande masse, déficits neurologiques, un âge supérieur à 40 à 50 ans) :

### § Avec délétions chromosomiques 1p/19q :

Une chimiothérapie (Témozolomide ou PCV) peut être envisagée au lieu de la radiothérapie en raison de la longue histoire naturelle de la maladie chez ces patients. La radiothérapie est alors réservée pour la progression après une chimiothérapie ou en cas de transformation anaplasique.

§ Sans délétion 1p/19q :

La radiothérapie doit être administrée en post-opératoire. La chimiothérapie est réservée aux patients présentant des signes de progression après la radiothérapie.

Le traitement adjuvant n'a pas été indiqué chez nos malades puisque l'exérèse est estimée totale chez 09 malades ayant un oligodendrogliome de bas grade ; pour les 02 malades ayant eu une exérèse subtotale, on a préconisé une surveillance clinique et radiologique rapprochée.

b- Oligodendrogliomes de haut grade III :

§ Les patients ayant une codélétion 1p/19q : [250]

Association d'une radio-chimiothérapie après traitement chirurgical.

§ Les patients sans codélétion 1p/19q :

Traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie. La chimiothérapie est de mise si récurrence ou progression après radiothérapie [28].

La radiothérapie postopératoire seule a été indiquée chez 33 patients de notre série après la chirurgie, ayant un oligodendrogliome de grade III ; 24 malades ayant eu une exérèse totale et 09 une exérèse subtotale. Le délai moyen de la radiothérapie est estimé à 05 mois.

Aucun malade de notre série n'a reçu une chimiothérapie.



### 3- Toxicité des traitements adjuvants :

#### a- Toxicité de la radiothérapie :

##### § Aiguë :

Plusieurs effets secondaires aigus sont décrits : une asthénie, une majoration de l'œdème péritumoral, un érythème cutané et des crises d'épilepsie surtout en cas d'antécédent comitial au cours de l'histoire de la maladie [92].

##### § Tardive :

La toxicité tardive est importante à considérer puisque la survie des patients a été nettement allongée [198].

L' hypopituitarisme, le changement d'humeur, les troubles de mémoire, la démence, les troubles de la coordination et/ou de l'équilibre, la nécrose postradique sont les principales complications décrites [82, 142, 183]. La nécrose postradique survient classiquement 06 mois à 05 ans après la radiothérapie cérébrale et peut mimer une récurrence tumorale. La spectro-IRM, l'IRM de perfusion et surtout le PET-scanner peuvent aider au diagnostic [198].

L'incidence de ces complications peut être réduite par la réduction de la dose de rayonnement totale, la diminution de la fraction quotidienne (hyperfractionnement) et/ou de la taille des champs d'irradiation, et l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle qui est une technique de choix permettant de focaliser les rayons sur la tumeur et d'épargner le tissu cérébral normal [72, 112].

#### b-Toxicité de la chimiothérapie :

La chimiothérapie à base de PCV a des effets secondaires multiples à type de nausées, vomissements, anorexie, fatigue, éruption cutanée, engourdissement ou paresthésie, douleurs abdominales, constipation, hépatotoxicité, encéphalopathie, convulsions, hémorragies intracrâniennes, infections, neutropénie et thrombopénie.

Le Témzolomide présente un taux d'hématotoxicité entre 8 et 23 % [22, 99, 185, 199], ce qui est inférieur au taux du PCV [122, 240]. Le témzolomide ne présente pas de toxicité cumulative contrairement au PCV [67], ce qui permet de l'administrer de façon prolongée.

Tableau XIV: Protocole de chimiothérapie standard et intensive à base de PCV dans les oligodendrogliomes anaplasiques.

Régime	Dose et protocole	Fréquence
<u>PVC Standard</u> :		
CCNU	- 110mg/m <sup>2</sup> par jour (VO) ; j1	Chaque 8 semaines
Procarbazine	- 60 mg/m <sup>2</sup> par jour (VO) ; j8-J21	
Vincristine	- 1,4mg/m <sup>2</sup> (maximum, 2 mg) (IV) j8 et J29	
<u>PVC intensive</u> :		
CCNU	- 130mg/m <sup>2</sup> par jour (VO) j1	Chaque 6 semaines
Procarbazine	- 75 mg/m <sup>2</sup> par jour (VO) J8-j21	
Vincristine	- 1,4mg/m <sup>2</sup> (pas de maximum) (IV) j8 et J29	

## VII- Surveillance post-thérapeutique :

### A- Clinique :

Il n'y a de consensus bien codifié de la fréquence de surveillance clinique après traitement, mais on propose généralement un suivi régulier.

Nos malades étaient vus de façon rapprochée au début, puis à l'occasion d'une évaluation radiologique de la maladie.

### B- Radiologique :

#### 1-Oligodendrogliome et oligoastrocytome de bas grade :

L'IRM postopératoire immédiate est discutable.

L'IRM doit être réalisée tous les trois à six mois, puis une fois par an [23]. La surveillance spectroscopique est nécessaire ; en effet les modifications métaboliques précèdent l'apparition d'une prise de contraste indiquant ainsi la transformation maligne [171].

#### 2-Oligodendrogliome et oligoastrocytome de haut grade :

##### a- Après chirurgie :

Cette surveillance repose sur l'étude comparative des examens d'imagerie à la recherche de signes d'évolutivité : apparition ou extension d'une prise de contraste, majoration de l'anomalie de signal lésionnel ou de l'effet de masse.

Le premier contrôle doit être réalisé très précocement (moins de 48 heures après l'intervention) à la recherche de complication hémorragique et pour évaluer la qualité d'exérèse afin d'éviter de confondre une tumeur résiduelle et rehaussement cicatriciel lors des prochains contrôles [97].

En cas de résidu tumoral, la prise de contraste observée est linéaire ; elle suit les contours de la zone d'exérèse, puis prend rapidement un aspect nodulaire, voire pseudo-tumoral [81]. Les prises de contraste cicatricielles augmentent dans les trois

premières semaines qui suivent la chirurgie, puis s'atténuent progressivement, mais peuvent persister plus de 06 mois.

b- Après radiothérapie :

L'IRM est réalisée 2 à 6 semaines après la fin de la radiothérapie, puis tous les deux à quatre mois pendant 2 à 3 ans, puis de façon annuelle [23].

Elle permet de détecter les complications postradiques, notamment la radionécrose, la sténose vasculaire, la tumeur post-radique [13], et les récurrences tumorales.

## VIII-Pronostic :

### A-Survie :

La plupart des auteurs affirment que l'oligodendrogliome est une tumeur d'évolution lente avec une survie moyenne allant de 36 mois à 102 mois [31, 139]. Dans notre étude, elle était de 34,6 mois en moyenne. La survie globale à 5 et 10 ans varie respectivement de 22% à 85% [43, 264] et de 21 à 70% [142, 264] selon les séries.

### B- Les facteurs pronostiques :

L'âge est considéré comme un facteur indépendant de survie : un âge supérieur à 45-50 ans est associé à une agressivité accrue et une survie plus courte [86 ,183, 196 , 270].

Le mode de révélation peut avoir une influence sur la survie qui est significativement supérieure chez les patients ayant une symptomatologie critique initiale par rapport à ceux qui ont présenté un syndrome d'HTIC ou un déficit neurologique au moment du diagnostic [53, 264].

La localisation tumorale a également une valeur pronostique : la localisation frontale est corrélée à un bon pronostic contrairement à la localisation temporale [6, 233].

La prise de contraste est en faveur d'un haut grade de malignité et donc considérée comme un facteur pronostic péjoratif [55 192].

L'étendue de la résection chirurgicale influence significativement l'incidence des rechutes et retarde la progression [321] : les patients en résection incomplète ont plus tendance à rechuter sous forme de gliomes de haut grade [130, 154, 211].

Du point de vue histologique, le grade histologique a le plus grand impact en terme de survie, tandis que la taille tumorale n'a pas d'influence sur le pronostic pour certains auteurs. Cinq critères histologiques sont retenus comme significativement corrélés à l'évolution, dont le nombre de mitoses (expression logarithmique) puis, par ordre de significativité décroissante : la nécrose, les atypies nucléaires, l'hyperplasie endothéliale et la densité du réseau capillaire [29].

Rappelons que la délétion 1p/19q est un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie et de survie. Cette délétion influence la survie sans progression, sans que cela améliore nécessairement la survie globale des patients. A l'inverse, d'autres paramètres tels que les délétions 10q ou p16/CDKN2A, les mutations de la P53 et Ki 67 semblent être des facteurs péjoratifs [114, 107, 253].

Tableau XV: Facteurs pronostiques pré et postopératoires chez un patient adulte porteur d'un oligodendrogliome supratentoriel [59].

	Préopératoire	Postopératoire
Facteurs favorables	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Age &lt;40 ans</li> <li>-Pas de prise de contraste</li> <li>-Faible volume tumoral</li> <li>-Pas d'effet de masse</li> <li>-Crises isolées</li> <li>-Localisation lobaire</li> <li>-A distance d'une zone fonctionnelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Résection large</li> <li>-Grade A</li> <li>-Perte d'hétérozygotie 1p19q</li> <li>-Absence de complication</li> </ul>
Facteurs défavorables	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Age &gt;40 ans</li> <li>-Prise de contraste</li> <li>-Tumeur volumineuse</li> <li>-Effet de masse</li> <li>-HTIC / déficit neurologique</li> <li>-Tumeur profonde /sous-insulaire</li> <li>-En zone fonctionnelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Grade B</li> <li>-Pas de perte d'hétérozygotie</li> <li>-Complication chirurgicale</li> </ul>

### C-La récurrence :

Le temps moyen de récurrence de l'oligodendrogliome est évalué à environ 05 ans [176]. L'incidence des récurrences dépend de la qualité de l'exérèse : pour les patients avec une résection de 100 %, de 90 à 99 %, de 50 à 89 % et moins de 50 %,

il est respectivement de 0, 14, 28 et 37 %. Les patients en résection incomplète avaient plus tendance à rechuter sous forme de gliomes de haut grade.

Dans notre série, le suivi clinique et radiologique a permis de dépister un seul cas de récurrence chez une patiente opérée 6 mois auparavant pour un oligodendrogliome de grade II.

L'étude histologique a montré une transformation anaplasique de l'oligodendrogliome.

### D-Métastases :

Les métastases des oligodendrogliomes anaplasiques sont très rares ; elles sont probablement dues à la survie relativement longue des malades.

Le mode de diffusion pourrait être par le biais du LCR vers les nerfs crâniens, la moelle dorsale et lombaire, la queue de cheval et les méninges réalisant une gliomatose méningée, ou par voie hématogène à partir d'une colonisation d'un sinus veineux, puis une fixation osseuse, viscérale ou autre localisation systémique. L'envahissement cutané du scalp à la suite de craniotomies itératives est aussi décrit, et peut expliquer la dissémination lymphatique [55, 155,176].

Le pronostic est sombre et la survie est souvent limitée à quelques mois voire 02 ans au maximum.

Dans notre série, on soulève un seul cas de métastase au sein du SNC, chez un patient âgé de 73 ans opéré pour oligodendrogliome anaplasique temporal droit. La métastase est survenue 02 ans après le traitement chirurgical suivi de radiothérapie et le patient est décédé quelques semaines après.

# CONCLUSION



Les oligodendrogliomes sont des tumeurs relativement rares et dont la recherche scientifique reste en plein essor.

L'évolution des techniques de neuroimagerie et de biologie moléculaire permettent actuellement un meilleur diagnostic et contribuent de plus en plus à l'amélioration de la prise en charge et du pronostic de ces tumeurs.

La découverte de la chimiosensibilité particulière de ces tumeurs a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques ; néanmoins, la chirurgie reste le traitement de base.

Les facteurs pronostiques sont encore incomplètement définis du fait de l'hétérogénéité des tumeurs oligodendrogiales du point de vue clinique, radiologique et surtout histologique, d'où la nécessité d'un grading plus précis incluant des critères objectifs, reproductibles et quantifiables, avec une confrontation anatomo-radiologique, pour pallier aux divergences des modalités thérapeutiques.

# RESUMES

# RÉSUMÉ

LES OLIGODENDROGLIOMES : EXPERIENCE DU SERVICE DE NEUROCHIRURGIE-CHU

HASSAN II DE FES (A propos de 47 cas)

**Rapporteur : Mr. BENZAGMOUT MOHAMMED**

**Mots clés : oligodendrogliome- chirurgie-biologie moléculaire- traitement adjuvant- pronostic.**

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs cérébrales d'origine gliale, relativement rares, caractérisées par des anomalies génétiques particulières, et une plus grande sensibilité à la chimiothérapie.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 47 cas d'oligodendrogliome colligés au Service de Neurochirurgie CHU Hassan II de Fès, sur une période de 10 ans, entre Janvier 2002 et Décembre 2011.

Notre série se compose de 35 cas d'oligodendrogliome de grade III, et de 12 cas d'oligodendrogliome de grade II. Le syndrome d'hypertension intracrânienne était le principal signe révélateur (80% des cas), L'âge moyen de nos malades était de 41,75ans et le sex-ratio était de 1,78 avec une prédominance masculine.

Tous les malades de notre série avaient une localisation supratentorielle, et la localisation frontale était prédominante, retrouvée chez 49% des cas.

Le traitement s'est basé sur la chirurgie, indiquée chez tous nos malades et le traitement adjuvant par la radiothérapie a été préconisé chez les patients ayant un diagnostic histologique d'oligodendrogliome de haut grade. Aucun malade de notre série n'a bénéficié de chimiothérapie.

L'évolution clinique et radiologique était satisfaisante chez 26 malades après un recul moyen de 19 mois, la récurrence était notée chez une patiente, et la métastase chez un patient.

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs rares du système nerveux central, ayant une évolution lente. Actuellement, la prise en charge de ces tumeurs s'est améliorée grâce à la découverte d'une altération génétique (1p 19q) qui leur confère une chimiosensibilité, et un meilleur pronostic.

## ملخص

الاورام الدبقية الدماغية قليلة التغصن تجربة مصلحة جراحة الدماغ بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس  
(بصدد 47 حالة)

المشرف: ذ. محمد بنزكموت.

الكلمات المهمة: الاورام الدبقية قليلة التغصن - الجراحة - علم الجزيئية - العلاج الاضافي

تعتبر الاورام الدبقية الدماغية قليلة التغصن من بين الاورام الدبقية النادرة نسبيا وهي تتميز بوجود بعض الشذوذات الصبغية التي تخول لها امكانية الاستجابة للعلاج الكيميائي.

قمنا بانجاز دراسة استعادية بقسم جراحة الدماغ والعمود الفقري تهم 47 حالة ورم دبقي قليل التغصن تمت معاينتها على مدى عشر سنوات, منذ يناير 2002 حتى دجنبر 2011.

تتكون مجموعة المرضى قيد البحث من 35 حالة ورم دبقي دماغي قليل التغصن خبيث و12 حالة ورم دبقي دماغي قليل التغصن حميد. لقد كان ارتفاع الضغط داخل القحف من ابرز اعراض المرض, وكان متوسط عمر المرضى هو 41,75 سنة. اما نسبة الجنس الذكري فهي 1,78,

في كل الحالات كان تموضع الاورام فوق خيمي, وشكل التموضع الامامي اول مناطق التموضع, عند

من مجموع الحالات % 80

خضع جميع المرضى للجراحة متبوعة بالعلاج بالاشعة في حالة وجود ورم دبقي دماغي قليل التغصن خبيث.

تم تتبع الحالات وكانت النتائج مرضية عند 26 حالة, كما تم رصد حالة واحدة للانتكاس وحالة اخرى للانبثاث.

ان الاورام الدبقية الدماغية قليلة التغصن اورام نادرة وذات تطور بطيء. ولقد تم تحسين التكفل بهذه الاورام بفضل اكتشاف الشذوذات الصبغية التي تصاحب هذه الاورام وتجعل منها حساسة للعلاج الكيميائي.

# SUMMARY

The oligodendrogliomas: experience of neurosurgery department, University Hospital Hassan II- fez (about 47 cases)

Key words: oligodendrogliomas- surgery- molecular biology- adjuvant treatment- prognosis

The oligodendrogliomas are relatively rare glial tumors, characterized by genetic alteration and chemosensitivity.

This is a retrospective study of 47 cases of oligodnedrogliomas treated in department of Neurosurgery- University Hospital Hassan II- Fez, between january 2002 and December 2011.

We counted 35 anaplastic oligodendrogliomas and 12 low grade oligodendrogliomas. Signs of increased intracranial pressure were the main revealing symptoms (80% of cases). Mean age at diagnosis was 41,75 years and sex ratio was 1.78.

All the tumors were supratentorial and the frontal location was predominant (49%).

The treatment was based on surgery in all of cases, with adjuvant radiotherapy in anaplastic oligodendrogliomas. No case has benefited of chemotherapy.

The clinical and radiological course was satisfactory in 26 cases, one case of recurrence and one case of metastasis were noted.

The oligodendrogliomas are a rare tumor of central nervous system, with a slow evolution. Currently, the management has improved thanks to discovery of chromosomal deletion (1p 19q) wich predicts favorable responses of chemotherapy, and accords a good prognosis.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABDELKRIM S et al.  
les oligodendrogliomes : étude rétrospective de 15 cas.  
Hôpital universitaire farhat hachad, tunisie. 2007.
- [2] AGUIRRE-CRUZ L, MOKHTARI K, HOANG-XUAN K, et al.  
Analysis of the bHLH transcription factors Olig1 and Olig2 in brain tumors.  
J Neurooncol. 2004; 67: 265-271.
- [3] Ahlbom A, Feychting M, Green A, Kheifets L, et al.  
Epidemiologic evidence on mobile phones and tumour risk: a review.  
Epidemiology. 2009; 20: 639-652.
- [4] Aldape K, Burger PC, Perry A et al.  
Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma.  
Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 242-51.
- [5] ALENTOM A, LABUSSIÈRE M et al.  
Génétique et gliomes cérébraux.  
Presse médicale 2012.
- [6] ALLAM A, RADWI A, AL WESHI, HASSOUNA M.  
Oligodendrogliome: an analysis of prognostic factors and treatment results.  
Am J clin oncol 2000; 23: 170-175.
- [7] ALLISON RR, SCHULSINGER A, VONGTAMA V, et al.  
Radiation and chemotherapy improve outcome of oligodendroglioma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997 ; 37 : 399-403.
- [8] Alvarez JA, Cohen ML, Hlavin ML.  
Primary intrinsic brainstem oligodendroglioma in an adult.  
Case report and review of the literature.  
J Neurosurg 1996; 85:1165-9.
- [9] Azzarelli B, Miravalle L, Vidal R.  
Immunolocalization of the oligodendrocyte transcription factor 1 (Olig1) in brain tumors.  
J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63:170-179.

[10] BAILEY P, BUCY PC.

Oligodendrogliomas of the brain.

Pathol Bacteriol .1929 ; 32 : 735-75.

[11] BAILY P, CUSHING H.

A Classification of tumours of the glioma group on a histogenic basis with a correlation study prognosis.

Philadelphia, 1926.

[12] BAMPOE J, BERNSTEIN M.

The role of surgery in low grade gliomas.

J Neuro oncol 1999 ; 42 : 259-269.

[13] BARRES BA, HART IK, COLES HSR, et al.

Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage.

Cell 1992; 70: 31-46.

[14] Bauman GS, Ino Y, Ueki K, et al.

Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas.

Int J Radiat Oncol Biol Phys .2000 ; 48:825-830.

[15] Bello MJ, Leone PE, Nebreda P, de Campos JM, et al.

Allelic status of chromosome 1 in neoplasms of the nervous system.

Cancer Genet Cytogenet 1995a ; 83:160-164.

[16] Bello MJ, Vaquero J, de Campos JM, Kusak ME et al.

Molecular analysis of chromosome 1 abnormalities in human gliomas reveals frequent loss of 1p in oligodendroglial tumors.

Int J Cancer.1994; 57:172-175.

[17] Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE.

The effect of extent of resection on recurrence in patients with low-grade cerebral hemisphere gliomas.

Cancer 1994 ; 74 (6) : 1784-91.

[18] BERRY: Greenfield's Neuropathology, 7ème édition, 2002.



[19] BERRY M, HUBBARD P, BUTT AM.

Cytology and lineage of NG2-positive glia (review).

J Neurocytol 2002; 101: 435-445. [28]

[20] Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, et al.

Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium.

Cancer. 2008;113 (7 Suppl):1953-1968.

[21] BOWERS DC, MULNE AF, WEPRIN B, BRUCE DA, et al.

Prognostic factors in children and adolescents with low-grade oligodendrogliomas.

Pediatr Neurosurg 2002 ; 37 : 57-63.

[22] BRADA M, VIVIERS L, ABSON C, HINES F, BRITTON J, ASHLEY S, et al.

Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II glioma.

Ann Oncol 2003 ; 14 : 1715-1721.

[23] BRAMI-ZYLBERBERG.F et al.

IRM DES OLIGODENDROGLIOMES.

Neurochirurgie , 2005,51, n° 3-4, 273-285.

[24] Brandes AA, Tosoni A, Cavallo , et al.

Correlations between O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation status, 1p and 19q deletions, and response to temozolomide in anaplastic and recurrent oligodendroglioma: a prospective GICNO study.

J Clin Oncol 2006; 24:4746.

[25] Brandes AA, Tosoni A, Vastola F, et al.

Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy. A Phase II study.

Cancer 2004; 101:2079.

[26] Brat DJ, Parisi JE, Kleinschmidt-DeMasters BK et al.

Surgical neuropathology update: a review of changes introduced

by the WHO classification of tumours of the central nervous system, 4th edition.

Arch Pathol Lab Med 2008; 132: 993-1007.

[27] Bridget J. McCarthy, Kristin M, et al.

Risk factors for oligodendroglial tumors: A pooled international study  
Neuro -Oncology 13(2):242-250, 2011.

[28] Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, et al.

Phase II trial of procarbazine, lomustine, and Vincristine as initial therapy  
for patient with low-grade oligodendroglioma and Oligoastrocytoma : efficacy  
and associations with chromosomal abnormalities.

J clin oncol 2003,21:225

[29] Burger PC, Scheithauer BW.

Central nervous system. In: Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, Fascicle 10.  
Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994:107-20.

[30] BURGER PC.

What is an oligodendroglioma.

Brain Pathol. 2002 ; 12: 257-259.

[31] BUTT AM, KIFF J, HUBBARDP, et al.

Synantocytes: new functions for novelING2 expressing glia (review).

J Neurocytol 2002; 31: 551-565.

[32] Cairncross G, Berkey B, et al.

Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402.

Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy  
alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation  
Therapy Oncology Group Trial 9402.

J Clin Oncol 2006; 24:2707.

[33] CAIRNCROSS JG, SEIFERHELD W, SHAW E, JENKINS R, et al.

An intergroup randomized controlled clinical trial of chemotherapy plus  
radiotherapy versus radiation alone for pure and mixed anaplastic  
oligodendrogliomas: initial report of RTOG.

J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1500.

[34] CAIRNCROSS JG, UEKI K, ZLATESCU MC, et al.

Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in  
patients with anaplastic oligodendrogliomas.

J Natl Cancer Inst 1989 ; 90 :1473-1479.

- [35] Cairncross JG, Wang M, Shaw EG, et al.  
Chemotherapy plus radiotherapy versus RT alone for patients with anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of the RTOG 9402 phase III study (abstract #2008b).  
J Clin Oncol 2012; 30s:2008b.
- [36] Cairncross, G., MacDonald, D., Ludwin, et al.  
Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma.  
National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.  
J. Clin. Oncol. 1994; 12, 2013–2021.
- [37] CAJAL SRY;  
Sobre un nuevo proceder de impregnacion de la neuroglia y sus resultados en los centros nerviosos del hombre y animales.  
Madrid 1913
- [38] Capper D, Weissert S, Balss J, et al.  
Characterization of R132H mutation-specific IDH1 antibody binding in brain tumors.  
Brain Pathol 2009; 20: 245–54. [228]
- [39] CARTALAT-CAREL. S, O. CHINOT, J. HONNORAT.  
Place of chemotherapy and radiotherapy in the management of oligodendrogliomas  
Neurochirurgie, 2005, 51, 379-392). 8 252
- [40] Carvalho-Filho A, Salame JM.  
Oligodendroglioma of the cerebellopontine angle: 16 years' course. Review of the literature and considerations on the pathology.  
Arq Neuropsiquiatr 1989;47:241–7.
- [41] Cavenee WK, Furnari FB, Nagane M, et al. Diffusely infiltrating astrocytomas.  
In: Kleihues P, Cavenee WK, et al. World Health Organization Classification of Tumours.  
Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. 2<sup>nd</sup> ed. Lyon, France: IARC Press; 2000:10–21.
- [42] CBTRUS:  
Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000–2004.  
The Central Brain Tumor Registry of the United States; 2008.

- [43] CELLI P, NOFRONE I, PALMA L, CANTORE G, FORTUNA A.  
Cerebral oligodendroglioma: prognostic factors and life history.  
Neurosurgery 1994 ; 35 : 1018-1035.
- [44] Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D.  
Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging.  
Radiology 2002;223:11-29.
- [45] CHAHLAVI A, KANNER A, PEEREBOOM D, STAUGAITS S et al.  
Impact of chromosome 1p status in response of oligodendroglioma to témozolomide.  
J neurooncol 2003; 61.
- [46] Chanalet S, Lebrun-Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M.  
Clinical symptoms and imaging study diagnosis of intracranial tumours.  
Neurologie 1, 2004 : 91-122
- [47] Chang SM et al.  
Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma.  
JAMA 2005; 2:293(5):557-64.
- [48] Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al.  
Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas.  
Cancer 79:1381-1393, 1997.
- [49] COONS SW, JOHNSON PC et al.  
The prognostic significance of Ki67 labeling indices for oligodendrogliomas.  
Neurosurgery 1997: 41: 878-84.
- [50] DAHLSTRAND J, COLLINS VP et al.  
Expression of the class IV intermediate filament nestine in human central nervous system tumors.  
Cancer Res 1992:52: 5334-4
- [51] Daneyemez M, Baysefer A, Can C, et al.  
Multiple oligodendroglioma: case report.  
Minim Invasive Neurosurg 2000 ; 43:51-52.

- [52] DAUMAS-DUPOINT C, M. KOZIAK, C. MIQUEL, et al.  
Reappraisal of the Sainte-Anne Hospital classification  
of oligodendrogliomas in view of retrospective studies  
Neurochirurgie, 2005, 51, 247-253.
- [53] DAUMAS-DUPOINT C, TUCKER ML, KOLLES H, CERVERA P, BEUVON F, et al.  
Oligodendrogliomas. Part II — A new grading system based on morphological  
and imaging criteria.  
J Neurooncol 1997 ; 34 : 61-78.
- [54] DAUMAS-DUPOINT C, VARLET P, BACHA S, BEUVON F, et al.  
Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: non specific histological forms.  
A study of 40 cases.  
J Neurooncol 1999 ; 41 : 267-280.
- [55] DAUMAS-DUPOINT C, VARLET P, TUCKER MI, BEUVON F, et al.  
Oligodendrogliomas. Part I Patterns of growth, histological diagnosis,  
clinical and imaging correlations : a study of 153 cases.  
J Neurooncol ; 1997 ; 34 : 37-59.
- [56] Davis FG, Malmer BS, Aldape K et al.  
Issues of diagnostic review in brain tumor studies: from the Brain Tumor  
Epidemiology Consortium.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17: 484-9.
- [57] Dehais C, Laigle-Donadey F, Marie Y, et al.  
Prognostic stratification of patients with anaplastic gliomas according to  
genetic profile.  
Cancer 2006, 107(8):1891-1897
- [58] Derlon JM, Chapon F, Noel MH, et al.  
Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlation between in vivo  
metabolic pattern and histopathology.  
Eur J Nucl Med 27:778-787, 2000
- [59] DEVAUX B, TURAK B, ROUJEAU T, PAGE P, et al.  
Adult supratentorial oligodendrogliomas. Surgical treatment: indications and techniques  
Neurochirurgie, 2005, 51, 353-367

[60] DI COSTANZO A, SCARABINO T et al.

Proton MR spectroscopy of cerebral glioma at 3T: spatial heterogeneity, and tumor grade and extent.

Eur Radiol 2008; 18: 1727-35.

[61] ALDAPE K, BURGER PC et al.

Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma.

Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 242-51

[62] DIETEMANN JL, BOGORIN A.

neuro-imagerie diagnostique. 2007 ; 7 : 183-210.

[63] DOHRMANN GJ, FARWELL JR, FLANNERY JT.

Oligodendrogliomas in children.

Surg Neurol 1978 ; 10 : 21-29.

[64] Dolinskas CA, Simeone FA.

CT characteristics in intraventricular oligodendrogliomas.

Am J Neuroradiol 1987;8:1077-82.

[65] DOOMS GC, HECHT S, BRANT-ZAWADZKI M, et al.

Brain radiation lesions: MR imaging.

Radiology 1986 ; 158 : 149-155.

[66] DUFFAU H, CAPELLE L, DENVIL L, SICHEZ N, et al.

Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003 ; 74 : 901-907.

[67] DUFFAU H, LEJEUNE J, et al.

Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions.

J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3133-3138.

[68] DUTERTRE G, LEVÊQUE C, DELMAS J.-M, et al.

Functional MR imaging and oligodendrogliomas.

Neurochirurgie,2005,51, 323-328.

[69] Engelhard HH, Groothuis DG.

The blood-brain barrier: structure, function, and response to neoplasia, in Berger MS, Wilson CB (eds): The Gliomas. Philadelphia: WB Saunders, 1999, 115–121

[70] Engelhard HH, Stelea A, Cochran EJ.

Oligodendroglioma: pathology and molecular biology. Surg Neurol 2002;57:111–7.

[71] Engelhard HH, Stelea A, Mundt A.

Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment and prognosis. Surg Neurol 2003;60: 443–56.

[72] Engelhard HH, Stelea A.

Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment and prognosis. Surg Neurol 2002; Focus 12 (2):Article 2.

[73] ENGELHARD HH.

Current diagnosis and treatment of oligodendroglioma. Neurosurg Focus 2002 ;12 vol2.

[74] Eoli M, Bissola L, Bruzzone MG, et al.

Reclassification of oligoastrocytomas by loss of heterozygosity studies. Int J Cancer 2006; 119: 84–90.

[75] FAYED N, MORALES H et al.

Contrast/Noise ratio on conventional MRI and choline/creatine ratio on proton MRI spectroscopy accurately discriminate lowgrade from high-grade cerebral gliomas. Acad Radiol. 2006 Jun;13(6):728–37

[76] Feiden S, Feiden W.

WHO classification of tumours of the CNS: revised edition of 2007 with critical comments on the typing and grading of common-type diffuse gliomas. Pathologie 2008; 29: 411–21.

[77] Felini MJ, Olshan AF, Schroeder JC, et al.

Reproductive factors and hormone use and risk of adult gliomas. Cancer Causes Control. 2009;20:87–96.

[78] FIELDS RD, STEVENS-GRAHAM B.

New insights into neuron-glia communication.

Science 2002; 298: 556-562.

[79] FIRLIK KS, MARTINEZ AJ, LUNSFORD LD.

Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies : a 19-year experience and survey of neuropathologists. J Neurosurg 1999 ; 91 : 454-458.

[80] FONTAINE.D, VANDENBOS.F, LEBRUN.C, PAQUIS.V, FRENAY.M.

Diagnostic and prognostic of 1p and 19q deletions in adult glioma : critical review of the literature and implications in daily clinical practice.

[81] FORSYTH PA, PETROV E, MAHALLATI H, et al. Prospective study of postoperative magnetic resonance imaging in patients with malignant gliomas.

J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2076- 2081.

[82] Fortin D, Cairncross GJ, Hammond RR.

Oligodendroglioma: an appraisal of recent data pertaining to diagnosis and treatment.

Neurosurgery 45:1279-1291, 1999

[83] Fulton. D, Dropcho. E, Stewart. D, and Schold. C,

Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma.

National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

J. Clin. Oncol 1994. 12, 2013-2021.

[84] Gannett DE, Wisbeck WM, Silbergeld DL, et al.

The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 30:567-573, 1994

[85] Garza-Mercado R, Campa H, Grajeda J.

Primary oligodendroglioma of the septum pellucidum.

Neurosurgery 1987;21:78-80.

[86] Giannini C, Scheithauer BW, Weaver AL, et al.

Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading.

J Neuropathol Exp Neurol. 2001;60:248-262.



- [87] GIANNINI C, WISBACK WM, SILBERGELD DL, GERGER MS.  
The of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading.  
J neurop Exp neurol 2001; 60: 248-262.
- [88] GODFRAID C, ROUSSEAU E, RUCHOUX MM et al.  
Tumor necrosis and microvascular proliferation are associated with 9p deletion and CDKN2A alteration in 1p/19q-deleted oligodendrogliomas.  
Neuropathol App Neurobiol 2003; 29: 4626471.
- [89] Greenberg HS, Chandler WF, Sandler HM.  
Brain Tumors.  
New York: Oxford University Press, 1999:189-200.
- [90] Greenfield JG, Graham DI, Lantos PL.  
Greenfield's neuropathology.  
Arnold, London/ New York (2002)
- [91] Grispan, JNEN, 2002. Étapes de l'oligodendrogenèse.
- [92] Haberer.S, Assouline. A, Mazeron. J-J.  
Gliomes cérébraux Malignant gliomas.  
Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S14-S22
- [93] HALL WA.  
The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions.  
Cancer 1998 ; 82 : 1749- 1755.
- [94] Hart MN, Petito CK, Earle KM.  
Mixed gliomas. Cancer 197433:134-140
- [95] Hartmann. C, von Deimling. A.  
Molecular pathology of oligodendroglial tumors.  
Gliomas, Recent Results in Cancer Research 171, 2009.
- [96] HASHIMOTO N, MURAKAMI , TAKAHASHI Y, , FUJI-MOTO M, et al.  
correlation between genetic altération and long6term clinical outcome of patients with oligodendroglia tumors, with identification of a consistent region of deletion on chromosome arm 1p.  
cancer 2003 ; 97 :2254-2261.

[97] HENEGAR MM, MORAN CJ, SILBERGELD DL.

Early postoperative magnetic resonance imaging following nonneoplastic cortical resection.

J Neurosurg 1996 ; 84 : 174-179.

[98] Herbert H. Engelhard, et al.

Oligodendroglioma and Anaplastic Oligodendroglioma: Clinical features, treatment and prognosis. Surg Neurol 2003;60:443-56.

[99] HOANG-XUAN K, CAPELLE L, KUJAS M, TAILLIBERT S, DUFFAU H, LEJEUNE J, et al.

Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions.

J Clin Oncol 2004 ; 22 : 3133-3138.

[100] HOANG-XUAN K, HE J, HUGUET S, MOKHTARI K, MARIE Y, KUJAS M, et al.

Molecular heterogeneity of oligodendroglioma suggests alternative pathways in tumor progression.

Neurology 2001 ;57 :1278-1281.

[101] HONNORAT J.

Quand et comment traiter un « gliome de bas grade » .

Rev Neurol (Paris) 2004 ; 160 : 507-509.

[102] HOSONO M, MACHIDA K, MATSUI T, HONDA N, et al.

Oligodendroglioma with cystic component in infant.

Comput Med Imaging Graph 2001 ; 25 : 361-365.

[103] <http://www.embryology.ch/francais/vcns/histogenese04.html#myelcentral>

[104] Hunter SB, Brat DJ, Olson JJ, et al.

Alterations in molecular pathways of diffusely infiltrating glial neoplasms: application to tumor classification and anti-tumor therapy.

Int J Oncol. 2003;23:857-869.

[105] HUSEMAN K, WOLTER M, BUSCHGES R, BOSTROM J, et al.

Identification of two distinct deleted regions on the short arm of chromosome 1 and rare mutation of the CDKN2C gene from 1p32 in oligodendroglioma tumors.

J Neuropathol Exp Neurol 1999 ; 58 : 1041-1050.

[106] IDBAIH A, Marie Y, Lucchesi C, et al.

BAC array CGH distinguishes mutually exclusive alterations that define clinicogenetic subtypes of gliomas.

Int J Cancer 2008, 122(8):1778-1786.

[107] Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, et al.

Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis.

Clin Cancer Res 7:839-845, 2001

[108] INO Y, ZLATESCU MC, SASAKI H, MACDONALD DR, et al.

Long survival and therapeutic responses in patients with histologically disparate high-grade gliomas demonstrating chromosome 1p loss.

J Neurosurg 2000; 92: 983-990.

[109] IUSHI T, NAMBA H, IWADATE Y, SHISHIKURA T, et al.

Identification of the small interstitial deletion at chromosome band 1p34-P35 and its association with poor outcome in oligodendroglial tumors.

Genes chromosomes cancer 2002 ;35 :170-175.

[110] JAROS E, PERRY RH et al.

Prognostic implications of p53 protein, EGFR, and Ki-67 labelling in brain tumours.

Br J Cancer 1992: 66: 373-85

[111] JENKINS RB, BLAIR H, BALLMAN KV, GIANNINI C, ARUSELL RM, et al.

A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma.

Cancer Res 2006, 66 : 9852-9861

[112] Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, et al.

Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial lowgrade glioma. A phase II study.

Radiother Oncol 49:49-54, 1998

[113] Junko Makiyama.

Multiple oligodendroglioma wises pseudoprogression. 2012.

- [114] KANG SG, KIM JH, NAM DH, PARK K.  
Clinical and radiological prognostic factors of anaplastic oligodendroglioma treated by combined therapy.  
Neurol med chir (Tokyo) 2005; 45:232- 239.
- [115] KARIM AB, AFRA D, CORNU P, BLEEHAN N, SCHRAUB S, DE WITTE O, et al.  
Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 ; 52 : 316-24.
- [116] KARIM AB, MAAT B, HATLEVOLL R, MENTEN J, RUTTEN E, THOMAS D, et al.  
A randomized trial on doseresponse in radiation therapy of low-grade cerebral gliomas : European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 36 : 549-556.
- [117] KELES GE, LAMBORN KR, BERGER MS.  
Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg .2001 ; 95 : 735-745.
- [118] KERNOHAN JW, MABON RF, SVIEN HJ, ADSON AW.  
A simplified classification of the gliomas.  
Proc Staff Meet Mayo Clin 1949; 24: 71-75.
- [119] KERNOHAN JW.  
Tumors of the central nervous system.  
Proc Staff Meet Mayo Clin 1938; 13: 827-832.
- [120] KHAYAL IS, McKNIGHT TR et al.  
Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas.  
NMR Biomed 2009: 22: 449-55
- [121] KIKUCHI K, KOWADA M, MINEURA K, UEMURA K;.  
Primary oligodendroglioma of the lateral ventricle with computed tomographic and positron emission tomographic evaluations.  
Surg Neurol 1985 ; 23 : 483-488.

- [122] KIM L, HOCHBERG FH, THORNTON AF, et al.  
Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. *J Neurosurg* 1996 ; 85 : 602-607.
- [123] KLEIHUES P, BURGER PC, SCHEITHAUER BW.  
Histological typing of tumours of the central nervous system.  
World Health Organization, ed. Berlin: Springer verlag, 1993:16.
- [124] KLEIHUES P, CAVENEE WK, eds.  
WORLD HEALTH ORGANIZATION /Tumours of the nervous system, pathology and genetics classification of tumours.  
Lyon: IARC Press, 2000.
- [125] KLEIHUES P, CAVENNE WK.  
Tumours of the nervous system and genetics, classification of tumours.  
World Health Organization, ed. Lyon: IARC Press, 2000.
- [126] KOELLER KK, RUSHING EJ et al.  
From the archives of the AFIP Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation.  
*Radiographics* 2005; 25: 1669-88.
- [127] KRAU JA, KOOPMANN J, KASKEL P, et al.  
Shared allelic losses on chromosomes 1p and 19q suggest a common origin of oligodendroglioma and oligoastrocytoma.  
*J Neuropathol Exp Neurol* 1995 ; 54 :91-95.
- [128] KREUZBERG B, KASTNER J, FERDA J .  
The contribution of MRI to the diagnosis of diffuse meningeal lesions.  
*Neuroradiology* 2004 ; 46 :198-204.
- [129] Kros JM, de Jong AA, van der Kwast TH.  
Ultrastructural characterization of transitional cells in oligodendrogliomas.  
*J Neuropathol Exp Neurol.* 1992;51:186-193.
- [130] KROS JM, PIETERMAN H, VAN EDEN CG, AVEZAAT CJJ.  
Oligodendroglioma: the Rotterdam-Dijkzigt experience.  
*Neurosurgery* 1994 ; 34 : 959-966.

- [131] Kros JM. H, van Kouwenhoven MC, et al.  
Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial.  
J Clin Oncol. 2006;24:2715-2722
- [132] KROS JM, TROOST D, VAN EDEN G.  
Oligodendroglioma. A comparison of two grading systems  
Cancer 1988 ; 61 : 2251-2259
- [133] Lahkola A, Auvinen A, Raitanen J, et al.  
Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries.  
Int J Cancer. 2007;120:1769-1775.
- [134] LAIGLE DONADEY F , MARTIN-DUVERNEUIL N, LEJEUNE J, et al,  
Correlations between molecular profile and radiologic pattern in oligodendroglial tumors.  
Neurology 2004 ; 63 : 2360-2362.
- [135] LAW M, YOUNG RJ et al.  
Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI.  
Radiology 2008: 247: 490-98.
- [136] LAWS ER.  
Resection of low-grade gliomas.  
J Neurosurg 2001 ; 95 : 731-732.
- [137] LEBRUN C, FONTAINE D, RAMAIOLI A, CHANALET S, et al.  
Long term outcome of oligodendrogliomas.  
Neurology 2004 ; 62 : 1783-1787.
- [138] Lee C, Duncan WV, Young AB.  
Magnetic resonance features of the enigmatic oligodendroglioma.  
Investigative Radiol 1998;33:222-31.
- [139] LEE JC, MAYER-PROSCHEL M, RAO MS;  
Gliogenesis in the central nervous system.  
Glia 2000; 30: 105-121.

[140] LEE YY, VAN TASSEL P.

Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases.

AJR Am J Roentgenol 1989 ; 152 : 361.

[141] LEIBEL SA, SCOTT CB, LOEFFLER JS.

Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy.

Semin Oncol 1994 ; 21 : 198-219.

[142] Leighton C, Fisher B, Bauman G, et al.

Supratentorial low grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation.

J Clin Oncol 15:1294-1301, 1997

[143] LENA G, MOTTOLESE C, PAZ-PAREDES A, et al.

Pediatric supratentorial oligodendrogliomas: Marseilles and Lyons experiences.

Neurochirurgie, 2005, 51, 400-409.

[144] Lesser GJ.

Chemotherapy of low-grade gliomas.

Semin Radiat Oncol 11:138-144, 2001

[145] Levin VA.

Controversies in the treatment of low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas.

Curr Opin Oncol 8:175-177, 1996

[146] LIGON KL, ALBERTA JA, KHO AT, et al.

The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas.

J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63:499-509;

[147] LIGON KL, ALBERTA JA, KHO AT, WEISS J, KWAAN MR, NUTT CL, et al.

The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas.

J Neuropathol Exp Neurol 2004 ; 63 : 499-509.

[148] LOHLE PN, WURZER HA, SEELEN PJ, KINGMA LM, GO KG.

The pathogenesis of cysts accompanying intraaxial primary and metastatic tumors of the central nervous system.

JNeurooncol 1998 ; 40 : 277-285.

[149] LOTE K, EGELAND T, HAGER B, STENWIG B, SKULLERUD K, BERG-JOHNSEN J, et al.  
Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma : a  
retrospective study in 379 patients.  
J Clin Oncol 1997 ; 15 : 3129-3140.

[150] LOUIS DN, OHGAKI H.  
WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.  
IARC: Lyon 2007 : 8-9.

[151] LU QR, PARK JK, NOLL E.  
Oligodendrocyte lineage genes (OLIG) as molecular markers for human  
glial brain tumors.  
Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 10851-10856.

[152] LU QR, YUK D, ALBERTA JA, et al.  
Sonic hedgehog regulated oligodendrocyte  
lineage genes encoding bHLH proteins in the mammalian central nervous system.  
Neuron 2000; 25: 317-329.

[153] Ludwig C.L, Smith M.T, Godfrey A.D, and Armbrustmacher V.W.  
A clinicopathological study of 323 patients with oligodendrogliomas.  
Ann.Neurol. (1986); 19: 15-21.

[154] LUDWIN SK.  
The pathobiology of the oligodendrocyte.  
J Neuropathol Exp Neurol 1997 ; 56 : 111-124

[155] MACDONALD DR, O'BRIEN RA, GILBERT JJ, CAIRNCROSS JG.  
Metastatic anaplastic oligodendroglioma.  
Neurology 1989 ; 39 : 1593-1596.

[156] MALLORY FB.  
A contribution to the classification of tumors.  
J Med Res 1904-1905; 13: 113

[157] Marek J, Jakubaszko-Turkiewicz J, et al.  
Retinal oligodendroglioma.  
Am J Ophthalmol 1999;128:389-91.



- [158] Margain D, Pretti-Viton P, Perez-Castillo AM, Martini P, Salamon G.  
Les oligodendrogliomes. Oligodendroglioma.  
J Neuroradiol 1991;18:153-60.
- [159] MARIE Y, SANSON M, MOKHTARI K, LEURAUD P, et al.  
OLIG2 as a specific marker of oligodendroglial tumour cells.  
Lancet 2001 ; 358 : 298- 300.
- [160] Markwalder TM, Huber P, Markwalder PV, Seiler RW.  
Primary intraventricular oligodendrogliomas.  
Surg Neurol 1979;11:25-8.
- [161] Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM.  
Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy.  
Neurology 46:203-207, 1996
- [162] MATTHEWS S, SUCCAR P, JELINEK H, MCPARLAND B, et al.  
Diagnosis of oligodendroglioma: Molecular and classical histological assessment  
in the twenty-first century.  
Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2012; 8: 213-216jco\_1527 213-216.
- [163] McCarthy et al.  
Risk factors for oligodendroglial tumors.  
Neuro-Oncology doi:10.1093/neuonc/noq173 13(2) ; 2011:242-250.
- [164] Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A.  
Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms:  
a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas.  
J Clin Oncol (2006) 24:5419-5426
- [165] MOKHTARI K, PARIS S, AGUIRRE-CRUZ L, et al.  
Olig2 expression, GFAP, p53 and 1p loss analysis contribute to glioma  
subclassification.  
Neuropathol Appl Neurobiol 2005 ; 31 : 62-69.
- [166] Mork SJ et al.  
Oligodendroglioma: incidence and biological behavior in a defined population.  
J Neurosurg 1985; 63:881-889.

[167] Mork SJ, Halvorsen TB, Lindegaard KF, Eide GE Oligodendroglioma.  
Histologic evaluation and prognosis.  
J Neuropathol Exp Neurol.1986: 45:65-78

[168] MORK SJ, LINDEGAARD KF, HALVORSEN TB, et al.  
Oligodendroglioma : incidence and biological behavior in a defined population.  
J Neurosurg. 1985 ; 63 : 881-889.

[169] MUELLER W, HARTMANN C, HOFFMAN A, et al.  
Genetic signature of oligoastrocytomes correlates with tumor location and  
denotes distinct molecular subsets.  
Am J Pathol. 2002; 161: 313-319.

[170] Mueller W, Hartmann C, Hoffmann A, et al.  
A Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and  
denotes distinct molecular subsets.  
Am J Pathol. 2002;161:313-319

[171] NAMER IJ, ANSTETT P, KEHRLI P, CANSTANTINESCO, DIETEMANN JL.  
Transformation maligne des oligodendrogliomes de bas grade: intérêt de  
l'imagerie métabolique.  
XXXII<sup>e</sup> congrès annuel de la société française de neuroradiologie, 7<sup>ème</sup> Journée  
de neuroradiologie de langue française. Paris, 2005.

[172] NATAF F, KOZIAK M, RICCI A, VARLET P, DEVEAUX B, et al.  
Résultats de la série Sainte-Anne 318 oligodendrogliomes intracrâniens de l'adulte.  
Neurochirurgie 2005 ; 51 : 329-35.

[173] NATAF. F, TUCKER .M.-L, P. VARLET, M. KOZIAK, et al.  
Oligodendrogliomas: historical background of classifications  
Neurochirurgie,2005, 51, 219-227.

[174] NAUGLE DK, DUNCAN TD et al.  
Oligoastrocytoma.  
Radiographics 2004: 24:598-600.

[175] NICOLATO A, GEROSA MA, FINA P, et al.  
Prognostic factors in lowgrade supratentorial astrocytomas: a uni multivariate  
statistical analysis in 76 surgically treated adult patients.  
Surg Neurol 1995 ; 44 : 208-223.

- [176] Nijjar T.S, Simpson W.J, Gadalla T, and McCartney M.  
Oligodendroglioma: The Princess Margaret Hospital experience (1958–1984).  
Cancer (1993) ;71:4002–4006.
- [177] NISHIYAMA A.  
NG2 cells in the brain: a novel glial cell population.  
Hum Cell 2001; 14: 77-82.
- [178] NISHIYAMA A, LIN XH, GIESE N, et al.  
Co-localization of NG2 proteoglycan and PDGF  $\alpha$ -Receptor on O2A progenitor  
cells in the developing rat brain.  
J Neurosci Res 1996; 43: 299-314.
- [179] Offrent H, Gregoire-Cassoux N, Frau E, Doyon D, et al.  
Solitary oligodendroglioma of the optic nerve.  
A propos of a case [Abstract]. J Fr of the optic nerve.  
J Fr Ophthalmol 1995;18:158–163.
- [180] OHGAKI H, EIBL RH, WIESTLER OD, YASARGIL MG, et al.  
P53 mutations in non astrocytic human brain tumors.  
Cancer Res 1991 ; 51 :6202-6205.
- [181] OHNISHI A, SAWA H, TSUDA M, SAWAMURA Y, ITOH T, IWASAKI Y, et al.  
Expression of the oligodendroglial lineage-associated markers Olig1 and Olig2  
in different types of human gliomas.  
J Neuropathol Exp Neurol 2003 ; 62 : 1052-1059.
- [182] OKAMOTO Y, DI PATRE PL, BURKHARD C, HOSTMANN S, JOURDE B, FAHEY M, et al.  
Population-based study on incidence, survival rates, and genetic  
alterations of low-grade diffuse astrocytomes and oligodendrogliomas.  
Acta Neuropathol (Berl) 2004 ; 108 (1) : 49-56.
- [183] Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM.  
Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma.  
Neurology 54:1442–1448, 2000
- [184] OUDRHIRI M Y, et al.  
les oligodendrogliomes intracrâniens: étude rétrospective d'une série de 76 cas.  
Service de Neurochirurgie–CHU IBN SINA RABAT. 2008.

[185] PACE A, VIDIRI A, GALIÈ E, CAROSI M, TELERA S, CIANCIULLI AM, et al.  
Temozolomide chemotherapy for progressive low grade glioma: clinical  
benefits and radiological response.  
Ann Oncol 2003 ; 14 : 1722-1726.

[186] PENFIELD WG, CONE W.  
A specific type of neuroglie change, acute swelling of oligodendroglia.  
Arch neurol Psychiatr 1926; 16: 130.

[187] PENFIELD WG.  
Oligodendroglia and its relation to classical neuroglia.  
Brain 1924; 47: 430.

[188] PENFIELD WG.  
The classification of gliomas and neuroglia cell types.  
Arch Neurol Psychiatr 1931; 26: 745.

[189] PERRT et al.  
FISH analysis for 1p status:preliminary observations in 287 gliomas and  
oligodendrogliones mimics. Front biosci 2003; 8:a1-9.

[190] PERRY A, FULLER C, BANERJEE R, BRATD et al.  
Ancillary FISH analysis for 1p and 19q status: preliminary observations in 287 gliomas  
and oligodendrogliones mimics.  
Front biosci 2003; 8: a1-9.

[191] PERRY A, SCHEITHAUER BW et al.  
Oligodendrogliomas with neurocytic differenciacion.  
A report of 4 cases with diagnostic and histogenetic implications.  
J Neuropathol Exp Neurol 2002: 61: 947-55.

[192] Perry JR, Cairncross JG.  
Oligodendrogliomas.  
Handbook Clin Neurol 24:123-136, 1997

[193] PETERS O, GNEKOW AK, RATING D, WOLFF JE.  
Impact of location on outcome in children with low-grade oligodendroglioma.  
Pediatr Blood Cancer 2004 ; 43 : 250- 256.

[194] PIEPMEIER J, BAEHRING JM.

Surgical resection for patients with primary brain tumors and low grade gliomas.  
J Neurooncol 2004 ; 69 : 55-65.

[195] POISSON M , STRAGLIOTTOG , DAVILLA G, et al.

Gliomatous meningitis of hemispheric tumors. Study of 22 cases in adults.  
Rev Neurol 1995 ; 151 : 177-189.

[196] Prayson RA, Mohan DS, Song P, et al.

Clinicopathologic study of forty-four histologically pure supratentorial oligodendrogliomas. Ann Diagn Pathol 4:218-227, 2000.

[197] PRINGLE NP, MUDHAR HS, COLLARINI EJ, et al.

PDGF receptors in the rat CNS : during late neurogenesis, PDGF alpha-receptor expression appears to be restricted to glial cells of the oligodendrocyte lineage.  
Development 1992 ; 115 : 535-551.

[198] Psimaras D, Delattre JY.

Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas.  
Cancer Radiother 2008;12:695-700.

[199] QUINN JA, REARDON DA, FRIEDMAN AH, et al.

Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma.  
J Clin Oncol 2003 ; 21 : 646-651.

[200] Rao, 2002 et liu, 2004

[201] Razack N, Baumgartner J, Bruner J.

Pediatric oligodendrogliomas.  
Pediatr Neurosurg 1998;28:121-9.

[202] RECHT LD, LEW R, SMITH TW.

Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe.  
Ann Neurol 1992 ; 31 : 431-436.

[203] Reifenberger G, Kros JM, Burger PC, Louis DN, Collins VP.

Oligodendroglioma. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds. Tumours of the Nervous System. Pathology and Genetics. Lyon: IARC Press, 2000:56-61. [179 95 119 197]

- [204] Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, et al.  
Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p.  
Am J Pathol. 1994; 145:1175-1190
- [205] REIFENBERGER J, RING GU, GIES U, COBBERES L, OBERSTRASS J, AN XH, et al.  
Analysis of p 53 mutation and epidermal growth factor receptor amplification in recurrent gliomas with malignant progression.  
J neuro-pathol Exp Neurol 1996 ; 55 :833-831.
- [206] Reis-Filho JS, Faoro LN, Carrilho C, et al.  
Evaluation of cell proliferation, epidermal growth factor receptor, and bcl-2 immunoreexpression as prognostic factors for patients with World Health Organization grade 2 oligodendroglioma.  
Cancer 88: 862-869, 2000.
- [207] Reis-Filho JS, Netto MRM, Sluminsky BG, et al.  
Oligodendrogliomas.  
Ar Qneuropsiquiatr 1999;57:249-54.
- [208] REVESZ T, SCARAVILLI F, COUTINHO L, et al.  
Reliability of histological diagnosis including grading in gliomas biopsied by imageguided stereotactic technique.  
Brain 1993 ; 116 : 781- 793.
- [209] Ricard D, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, et al.  
Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment.  
Ann Neurol 2007; 61:484.
- [210] RICCI PE, DUNGAN DH.  
Imaging of low- and intermediate- grade gliomas.  
Semin Radiat Oncol 2001 ; 11 : 103-112.
- [211] RICHTER-LANDBERG C.  
Organization and functional roles of the cytoskeleton in oligodendrocytes.  
Micros Res Tech 2001 ; 52 : 628-636

- [212] RIJPKEMA M, SCHUURING J et al.  
Characterization of oligodendrogliomas using short echo time 1H MR spectroscopic imaging.  
NMR Biomed 2003; 16: 12-18.
- [213] RINGERTZ N.  
"grading" of gliomas.  
Arch Path Microbiol scand 1950; 27: 51-64.
- [214] RIO HORTEGA DP.  
Estudio sobre la neuroglie.  
La glia de escasas radiaciones (oligodendroglia).  
Bol de la Soc Esp de Histo Nat 1921 ;21 : 63
- [215] RIO HORTEGA DP.  
Nomenclatura y classification de los tumors del sistema nervioso.  
Arch Argent Neurol 1941; 24: 7.
- [216] RIO HORTEGA DP.  
Tercera apartucion al conocimiento morfologico e interpretacion funcional de la oligodendroglia.  
Mem de la Real Soc Espan de Hist Nat 1928 ; 14 : 1.
- [217] RIZK T, MOTTOLÈSE C, BOUFFET E, JOUVET A, GUYOTAT J, BRET P, et al.  
Cerebral oligodendrogliomas in children: an analysis of 15 cases.  
Child's Nerv Syst 1996 ; 12 : 527-529.
- [218] Rochette-Paris M, Kremer S, Taillandier L, et al.  
Imaging of cranio-encephalic tumours.  
Radiologie 1 (2004) 604-620.
- [219] Roelvink N.C.A, Kamphorst W, Lindhout D, and Ponsen H.  
Concordant cerebral oligodendroglioma in identical twins J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1986 ; 49 : 706-708.
- [220] Rogers LR, Estes ML, Rosenbloom SA, Harrold L.  
Primary leptomenigeal oligodendroglioma: case report.  
Neurosurgery 1995;36:166-8.

- [221] Roosen N, De La Porte C, Van Vyve M, Solheid C, and Selosse P.  
Familial oligodendroglioma: Case report. J.  
Neurosurg 1984 ; 60: 848-849.
- [222] ROUX F-X, NATAF F.  
Cerebral oligodendrogliomas in adults and children. Current data and perspectives.  
Neurochirurgie, 2005,51, 410-416
- [223] ROWITCH DH, LU QR , KESSARIS N, et al.  
An oligarchyrules neural development.  
Trends Neurosci 2002; 25: 417-422.
- [224] RUBINSTEIN LJ.  
Tumors of the central nervous system.  
AFIP 1970 ; 85-104.
- [225] Samanic CM, De Roos AJ, Stewart PA, Rajaraman P, et al.  
Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors.  
Am J Epidemiol. 2008;167:976-985.
- [226] SANSON M, LEURAUD P, AGUIRRE-CRUZ L et al.  
Loss on 10q, PTEN and DMBT1 analysis in oligodendroglioma.  
J Neurosurg 2002;97:1397-1401.
- [227] SANSON M, MARIE Y, PARIS S.  
Isocitrate deshydrogenase 1 CODON 132 MUTATION IS AN IMPORTANT PROGNOSTIC  
BIOMARKER IN GLIOMAS.  
J Clin Oncol 2009 ; 27 : 4150-4154.
- [228] SAUVAGEOT CM, STILES CD.  
Molecular mechanisms controlling cortical gliogenesis.  
Curr opin neurol 2002; 12: 244-249.
- [229] Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, et al.  
Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral  
hemispheres: the role of surgery.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 61: 291-296, 1996



[230] SCERRATI M, ROSELLI R, IACOANGELI M, POMPUCCI A, ROSSI GF.

Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996 ; 61 : 291-296.

[231] Scheie D, Cvancarova M, Mork S et al.

Can morphology predict 1p/19q loss in oligodendroglial tumours.

Histopathology. 2008; 53: 578-87.

[232] Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, et al.

Long-term anti-inflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1277-1281.

[233] Schiffer D, Dutto A, Cavalla P, et al.

Prognostic factors in oligodendroglioma.

Can J Neurol Sci 24:313- 319, 1997

[234] Schmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, Aldape K, McDermott MW, et al.

Repeated operations for infiltrative lowgrade gliomas without intervening therapy.

J Neurosurg 2003 ; 98 (6) : 1165-9.

[235] SHAW E, ARUSELL R, SCHEITHAUER B, O'FALLON J, O'NEIL B, DINAPOLI R, et al.

Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade gliomas: initial report of a North Central Cancer Treatment Group / Radiation Therapy Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group study.

J Clin Oncol 2002 ; 20 : 2267-2276.

[236] Shaw E.G, Scheithauer B.W., O'Fallon J.R., et al.

Oligodendrogliomas: The Mayo Clinic experience.

J. Neurosurg (1992); 76: 428-434.

[237] SMITH JS, ALDERETE B, MINN Y, BORELL TJ, PERRY A, MOHAPATRAG, et al.

Localisation of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype.

Oncogene 1999; 18: 4144-4152.

[238] *Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, et al.*

Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* .2000; 18:636–645

[239] SMITH MT, LUDWIG CL, GODFREY AD, ARMBRUSTMACHER VW.

Grading of oligodendrogliomas. *Cancer* 1983 ; 52 : 2107-2114

[240] Soffietti R, Ruda R, Bradac GB, et al.

PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 43:1066–1073, 1998

[241] SPAMPINATO MV, SMITH JK et al.

Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *AJR* 2007; 188: 204-12.

[242] Streffer J, Schabet M, Bamberg M, et al.

A role for preirradiation PCV chemotherapy for oligodendroglial brain tumors. *J Neurol* 247:297–302, 2000

[243] Sun ZM, Genka S, Shitara N, Alkanuma A, Takakura K.

Factors possibly influencing the prognosis of oligodendroglioma. *Neurosurgery* 1988;22:886–91.

[244] SUNYACH MP, JOUVET A, PEROL D, et al.

Role of exclusive chemotherapy as first line treatment in oligodendroglioma. *J Neuro-oncol* 2007; 85: 319-328.

[245] Terry MB, Howe G, Pogoda JM, et al.

An international case-control study of adult diet and brain tumor risk: a histology-specific analysis by food group. *Ann Epidemiol*. 2009;19:161–171.

[246] TICE H, BARNES PD, GOUMNEROVA L, et al.

Pediatric and adolescent oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993 ; 14 : 1293-1300.

[247] TOZER DJ, JAGER HR et al.

Apparent diffusion coefficient histograms may predict low-grade glioma sub-type.  
NMR Biomed 2007; 20: 49-57.

[248] TRAPP BD, NISHIYAMA A, CHENG D, et al.

Differentiation and death of premyelinating oligodendrocytes in developing rodent brain.  
J Cell Biol 1997; 137: 459-468.

[249] Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J.

Preliminary evaluation of fluid-attenuated inversion-recovery MR in the diagnosis of intracranial tumors.

AJNR Am J Neuroradiol 1996;17: 1081-1086.

[250] Van den Bent M, HOANG-XUAN K, ARIELA BRANDES A, et al.

Long term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD)  
J Clin oncol 2012; 30s:2.

[251] Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al.

Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial.

J Clin Oncol. 2006;24:2715-2722

[252] van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA al.

Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971.

J Clin Oncol 2003; 21:2525.

[253] Van den Bent MJ.

Chemotherapy of oligodendroglial tumors: current developments.

Forum 10:108-118, 2000

[254] VAN VEELLEN MLC, AVEZAAT CJJ, KROS JM, et al.

Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 ; 64 : 581-587.

[255] VAQUERO J, MARTINEZ R, MANRIQUE M.

Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always;

SurgNeurol 2000; 53: 432-437.

[256] VARLET P, DEEPA S, MIQUEL C, ROUX FX, MEDER JF, et al.

New variants of malignant glioneuronal tumors: a clinicopathological study of 40 cases. Neurosurgery 2004 ; 55 : 1377-1392.

[257] VARLET P, JOUVET A, MIQUEL C, SAINT-PIERRE G, et al.

Criteria of diagnosis and grading of oligodendrogliomas or oligo-astrocytomas according to the WHO and Sainte-Anne classifications.

Neurochirurgie, 2005, 51, 239-246.

[258] VARLET V.

Histology and oligodendrogenesis of glial cells.

Neurochirurgie, 2005, 51, 229-238

[259] VIVES KP, PIEPMEIER JM.

Complications and expected outcome of glioma surgery.

J Neurooncol 1999 ; 42 : 289-302. 377

[260] Von Deimling A, Fimmers R, Schmidt MC, et al.

Comprehensive allelotyping and genetic analysis of 466 human nervous system tumors.

J Neuropathol Exp Neurol. 2000;59: 544-558.

[261] Vonofakos D, Marcu H, Hacker H.

Oligodendrogliomas: CT patterns with emphasis on features indicating malignancy.

J Comput Assist Tomogr 1979;3: 783-8.

[262] VUORI K, KANKAANRANTA AM, et al.

Low grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy.

Radiology 2004; 230: 703-708.

[263] WALLNER KE, GONZALES M, SHELINE GE.

Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation.

J Neurosurg 1988 ; 68 : 684-688[18]

[264] Westergaard L, Gjerris F, Klinken L.  
Prognostic factors in oligodendrogliomas.  
Acta Neurochir 139:600–605, 1997

[265] WHITTLE IR.  
The dilemma of low grade glioma.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ; 75 : 31-36.

[266] Wigertz A, Lönn S, Hall P, et al.  
Reproductive factors and risk of meningioma and glioma.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:2663–2670.

[267] WILSON HC, ONISCHKE C, RAINE CS.  
Human oligodendrocytes precursor cells in vitro: phenotypic analysis and  
differential response to growth factors.  
Glia 2003; 44: 153-165.

[268] WIRCHOW R;  
Die cellular pathologie in ihrer begründung auf physiologische und  
pathologische gewelbelehre hirschwald.  
Berlin, 1862

[269] WOODRUFF RH, TEKKE-KESSARIS N, Stiles CD, et al.  
Oligodendrocytes development in the spinal cord and telencephalon: common  
themes and new perspectives.  
Int J Dev Neurosci 2001; 19: 379-385;

[270] Wrensch MR, Minn Y, Bondy ML.  
Epidemiology, in Bernstein M, Berger MS (eds).  
Neuro-Oncology: The Essentials. New York: Thieme, 2000, 2–17.

[271] XU M, SEE SJ, NG WH, et al.  
Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted  
imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors.  
Neurosurgery 2005; 56: 919-926.

[272] Yan H, Parsons DW, Jin G, et al.  
IDH1 and IDH2 mutations in gliomas.  
N Engl J Med 2009; 360: 765–73.

[273] ZHOU Q, WANG S, ANDERSON DJ.

Identification of a novel family of oligodendrocytes lineage-specific basic-helix-loop-helix transcription factors.

Neuron 2000; 25: 331-343.

[274] ZLATESCU M, TEHRANI YAZDI A, SASAKI H, et al.

Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. Cancer Res 2001; 61: 6713-6715. [130]

[275] ZULCH KJ.

Brain tumours. Their biology and pathology.

Springer, Berlin. 1986

[276] ZULCH KJ.

Histological typing of tumours of the central nervous system. International histological classification of tumours.

Geneva, 1979.