



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N°: 208/19

GLIOBLASTOMES ET STATUT IDH 1:

ETUDE CAS TÉMOIN AU SERVICE DE NEUROCHIRURGIE DU CHU HASSAN II FES

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/12/2019

PAR

Mlle. Hajar Cherkaoui Tangi

Née le 03 Avril 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Glioblastomes – Classification OMS des tumeurs cérébrales–gène IDH–Survie

JURY

M. CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED..... PRÉSIDENT

Professeur de Neurochirurgie

Mme. BENNANI BAHIA..... RAPPORTEUR

Professeur de microbiologie- biologie moléculaire

M. CHAKOUR KHALID..... } JUGES

Professeur de Neurochirurgie

Mme. EL FATEMI HINDE..... }

Professeur d'anatomie pathologie

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	7
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION GENERALE	17
PREMIERE PARTIE : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	20
I. RAPPEL ANATOMIQUE	21
A. Anatomie Descriptive	21
1. Introduction	21
2. Le cerveau.....	21
3. Le cervelet	22
4. Le tronc cérébral	22
B. Anatomie fonctionnelle	23
II. EPIDEMIOLOGIE DES GLIOBLASTOMES	25
A. Incidence des glioblastomes dans le monde	25
B. Incidence des glioblastomes au Maroc	26
C. Facteurs de risque	26
1. Répartition des glioblastomes selon l'âge	26
2. Répartition des glioblastomes selon le sexe.....	27
3. Répartition des glioblastomes en fonction de l'ethnie	27
4. Syndromes et prédisposition génétique	27
5. Anomalies moléculaire et survenue de tumeurs cérébrale	28
6. Allergies et maladies auto-immunes	28
7. Poids à la naissance	29
8. Alimentation	29
9. Tabac	29
10. Radiations ionisantes	29
11. Plomb	30
12. Facteurs professionnels.....	30
III. CLASSIFICATION DES GLIOMES ET SES DIFFERENTS ELEMENTS	31
A. Aberrations moléculaire dans le cas des glioblastomes	32

1. La mutation du gène IDH.....	32
2. Méthylation du promoteur MGMT	42
3. Co-délétion 1p/19q : Valeur diagnostique et thérapeutique.....	44
4. Mutation du gène ATRX : Valeur diagnostique et pronostique	45
5. Mutation du gène BRAF	45
B. Check-points immunitaires	46
IV. DIAGNOSTIC CLINIQUE	48
A. Motif de consultation	48
1. Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC)	48
2. Crises convulsives	49
3. Déficit moteur.....	49
4. Trouble des fonctions supérieures.....	49
5. Atteinte des nerfs crâniens.....	49
6. Etat général.....	50
B. Examen neurologique.....	53
1. Examen de la marche	53
2. Examen de la force musculaire	53
3. Examen du tonus musculaire.....	54
4. Reflexes ostéo-tendineux (ROT).....	54
5. Coordination motrice	55
6. Sensibilité	55
7. Examen des nerfs crâniens se fait par l'examen systématique	55
8. Examen de la vigilance et des fonctions cognitives	57
V. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE.....	58
A. Objectifs.....	58
B. Techniques d'imagerie	59
1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	59
2. Tomodensitométrie (TDM) :	65
3. Tomographie par émission de positons	66
4. Artériographie :.....	67

C. Diagnostic topographique	67
D. Diagnostic d'agressivité	67
VI. DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE DES GLIOBLASTOMES	68
A. Biopsie	68
B. Biopsie-exérèse	69
C. Place de l'examen extemporané	69
D. Aspect histologique	69
E. Classification OMS des tumeurs gliales	72
1. Généralités.....	72
2. Rappel Classification OMS 2007 des gliomes	72
3. Principaux types de gliomes selon la classification OMS 2007	73
4. Glioblastomes et classification OMS.....	74
5. La classification révisée OMS 2016 des tumeurs gliales.....	75
6. Comparaison entre la classification OMS 2007 et la classification OMS 2016 ...	76
VII. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE DES GLIOBLASTOMES.....	77
A. Glioblastomes primitifs et secondaires	77
B. Sous types de glioblastomes.....	77
C. Algorithme diagnostique des glioblastomes	80
VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	82
IX. TRAITEMENT	83
A. Objectifs thérapeutiques	83
B. Moyens thérapeutique	84
1. Traitement symptomatique	84
2. Chirurgie	85
3. Radiothérapie.....	86
4. Chimiothérapie	90
5. Thérapies ciblées	92
C. Indications thérapeutiques.....	95
1. Traitement symptomatique	95
2. Chirurgie	95

3. Radiochimiothérapie	95
4. Thérapies ciblées	96
5. Cas particuliers	98
X. PRONOSTIC ET EVOLUTION.....	102
A. Facteurs pronostiques.....	102
1. Etendue de la résection tumoral	102
2. Réponse à la radiothérapie	102
3. Réponse à la chimiothérapie.....	103
4. Statut IDH	104
5. Statut MGMT	104
6. Score RPA.....	105
B. Evolution et suivi	105
C. Survie	106
DEUXIEME PARTIE: ETUDE PRATIQUE.....	107
I. OBJECTIF	108
II. MATERIELS ET METHODES.....	108
A. Types et période d'étude	108
B. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	108
C. Collecte des données épidémiologiques	109
III. RESULTATS.....	110
A. Données épidémiologiques	110
B. Etude clinique	112
1. Répartition des patients selon les antécédents.....	112
2. Motifs de consultation et signes cliniques.....	113
C. Etude paraclinique :	115
1. Tomodensitométrie.....	115
2. Imagerie par résonnance magnétique :	117
D. Etude anatomopathologique	118
1. Prélèvement anatomopathologique.....	119
2. Aspect histologique du glioblastome	120

3. Statut IDH 1	121
E. Prise en charge des cas de glioblastome	127
1. Traitement symptomatique	127
2. Chirurgie	127
3. Radiochimiothérapie	130
F. Evolution.....	133
G. Survie globale.....	134
IV. DISCUSSION	135
CONCLUSION	144
RESUMES.....	149
REFERENCES.....	153
ANNEXES	166

LISTE DES ABREVIATIONS

4E-BP1	: Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1
11 CMET	: 11, L-methyl-11C-méthionine
18-FDG	: 18-FDG 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose
ACG	: Alpha-Cétoglutarate
AD	: autosomique dominante
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénosine Diphosphate
ALD1A3	: Aldehyde Dehydrogenase 1A3
ATP	: Adénosine Triphosphate
ATRX	: Alpha-thalassemia/mental Retardation Syndrome X-Linked
BAV	: Baisse d'acuité visuelle
BCNU	: Bis-Chloroethyl-Nitro-Uréa
BHE	: Barrière hémato-encéphalique
CCNU	: 1-2-Chloroethyl-3-Cycloethyl-1-Nitroso-Urée
CD133	: Cluster de différenciation 133
CD15	: Cluster de différenciation 15
CDK 2A/B	: Cycline Dépendante de Kinase 2A/B
CDK4	: Cycline Dépendante de Kinase 4
CDK6	: Cycline Dépendante de Kinase 6
CDKN2A-p16INK4a	: p16 ^{INK4a} Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
CHU	: Complexe Hospitalier Universitaire
C-Met	: HGFR ; Hepatocyte Growth Factor Receptor
CTLA-4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*

CTV	: Clinical Target Volume
DAXX	: Death-Associated Protein 6
DS	: Déviation Standard
D-2-HG	: D-2-Hydroxyglutarate
DNET	: Dysplasies Neuroépithéliales
E	: expression
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
FDA	: Food and Drug Administration
FGFR 1	: Fibroblast Growth Factor Receptor 1
FH	: Fumarate Hydratase
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
FSE	: Fast Spin Echo
GBM	: Glioblastome
GBSC	: Glioblastoma Stem Cells
G-CIMP	: Glioblastoma-CpG- Island Methylator Phenotype
GFAP	: Glial Fibrillary Acidic Protein
GTV	: Gross Tumor Volume
GSH	: Gluthatione réduite
HLH	: Hémianopsie latérale homonyme
hMLH1	: human MutL Homolog 1
hPMS2	: human Postmeiotic segregation 2
hMDH2	: human mutS homolog 2
HTIC	: Hypertension Intracrânienne
IC	: Intervalle de Confiance
IHC	: Immuno-histochimie

IDH	: Isocitrate Déshydrogénase
IGFR	: Insulin growth Factor Receptor
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
Kg	: Kilogramme
KPS	: Karnofsky Performance Satus
I	: Tissu infiltré
IGFR	: Insulin Growth Factor Receptor
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LAM	: Leucémie aigue myéloïde
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
MAPK	: Mitogen Activation Protein Kinase
MAV	: Malformation artério-veineuse
MGMT	: O(6)- Methylguanine-DNA Methyl transférase
MMAC	: Methylmalonic aciduria and homocystinuria type c like protein
MMS	: Mini Mental State
mTOR	: mammalian Target of Rapamycin
N	: Nécrose
NAA	: N-acetylaspartate
NF 1	: Neurofibromatose
NLP	: Neurofilament Light Polypeptide
NK	: Natural Killer
NP	: Nécrose palissadique
OD	: Odds-ratio
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OS	: Overall Survival

P	: Pénétrance
PC	: Périmètre crânien
PCR	: Polymerase Chain Réaction
PCV	: Procarbazine Carmustine Vincristine
PD1	: Programmed Cell Death Protein 1
PDGFRA	: Platelet Derived Growth Factor Alpha
PFS	: Progression Free Survival
PI3K	: Phosphatidylinositol 3-kinase
PIK3CA	: Phosphatidylinoditol-4,5-Biphosphate 3 Kinase A
PNET	: Primitive Neuroectodermic Tumor
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homolog
PTCH	: Protein patched homolog 1
RAF	: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RB1	: Retinoblastoma 1 gene
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
ROT	: Réflexe Ostéo-Tendineux
RTK	: Récepteur de la Tyrosine Kinase
RR	: Risque Relatif
rCBV	: relative Cerebral Blood Volume
RTK	: récepteur de la tyrosine kinase
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
Sd	: Syndrome
SDH	: Succinate Dehydrogénase
sP1	: Séquences pondérées en T1
sP2	: Séquences pondérées en T2

TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TDM	: Tomodensitométrie
TERT	: Telomerase Reverse Transcriptase
TP 53	: Tumor Protein 53
TSC1	: Tuberous Sclerosis 1
TSNC	: Tumeurs du Système Nerveux Central
TMZ	: Temozolomide
VHL	: Von Hippel Lindeau
WHO	: World Health Organization

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Figure montrant les lobes externes du cerveau	21
Figure 2. Schéma en coupe sagittale objectivant le cervelet et le tronc cérébral	23
Figure 3. Schéma objectivant les aires du cerveau.....	24
Figure 4 . Incidence de survenue des glioblastomes en fonction de l'âge	26
Figure 5. Environnement cellulaire des glioblastomes	32
Figure 6. Rôle de l'enzyme IDH dans le métabolisme énergétique	34
Figure 7. Comparaison de la survie des patients porteurs de la mutation IDH1 et ceux porteurs du gène IDH sauvage	41
Figure 8. Courbe de survie des patients en fonction du statut IDH, MGMT et du traitement reçu	44
Figure 9. Check-points immunitaires des glioblastomes	47
Figure 10. Score MMSE	52
Figure 11. Aspect du glioblastome en IRM en séquence pondérée T1 (A), après injection de gadolinium (B), en pondération T2, en séquence FLAIR (Service de radiologie- CHU Hassan II)	61
Figure 12. IRM en séquence de diffusion, montrant tumeur tissulaire intra-axiale hémisphérique temporo-pariétale gauche hypointense (Service de radiologie-CHU Hassan II).....	62
Figure 13. Métabolites retrouvés en spectroscopie protonique d'un glioblastome ..	64
Figure 14. Image scanographique en coupe axiale injectée objectivant un processus intra-axial hémisphérique occipital mal limité hétérogène (Service de radiologie- CHU Hassan II de Fès)	65
Figure 15. Tomographie par émission de positon au 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (FET) d'un processus intra-axial pariétal	66
Figure 16. Image montrant un neurochirurgien réalisant une biopsie sous repérage stéréotaxique (Service de Neurochirurgie, CHU Hassan II de Fès).....	68
Figure 17. Prolifération tumorale à composante gliale (HESx100) fait de (a) nécrose, (b) cellules allongées avec des noyaux volumineux et (c) des mitoses (Laboratoire d'anatomie pathologique-CHU Hassan II de Fès).....	71

Figure 18. (a) Immunomarquage à la GFAP d'un glioblastome (HESx100) (Laboratoire d'anatomie pathologique–CHU Hassan II de Fès).....	71
Figure 19. Microenvironnement cellulaire des glioblastomes.....	79
Figure 20. Algorithme du diagnostic moléculaire des tumeurs gliales	81
Figure 21. vue opératoire sous microscope en fluorescence en cours d'exérèse	86
Figure 22. Schéma du protocole Stupp, 2005	87
Figure 23. Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé (service de radiothérapie, CHU Hassan II de Fès)	88
Figure 24. Détermination des volumes cibles.....	89
Figure 25. Arrangement des faisceaux d'un glioblastome pariétal (service de radiothérapie–CHU Hassan II Fès).....	89
Figure 26. Comparaison du taux de survie des patients traité par radiothérapie seule et des patients traités radiothérapie +TMZ	91
Figure 27. Comparaison entre la survie des patients ayant reçu 6 cycles de TMZ et ceux ayant reçu une moyenne de 13 cycles	91
Figure 28. survie globale des patients atteints de glioblastomes de novo ayant reçu le Bevacizumab et ceux ayant reçu un placebo.....	93
Figure 29. Survie globale médiane des patients ayant reçu le Bevacizumab seul et ceux ayant reçu le Bevacizumab+ CCNU.....	93
Figure 30. Comparaison de la survie des patients ayant reçu l'Ivosidenib et ceux ayant reçu un placebo	94
Figure 31. Algorithme de prise en charge d'un patient présentant un glioblastome	97
Figure 32. Algorithme de prise en charge d'un patient atteint de glioblastome en fonction de l'âge.....	101
Figure 33. Schéma comparant la survie des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète et ceux ayant bénéficié d'une biopsie chirurgicale	102
Figure 34. Figure comparant la survie des patients ayant reçu la radiothérapie et ceux ayant reçu un traitement symptomatique	103
Figure 35. Répartition des patients de notre série en fonction du sexe.....	111
Figure 36. Répartition des patients en fonction des manifestations cliniques	114

Figure 37. Image scanographique d'un cas de glioblastome (Service de radiologie–CHU Hassan II de Fès)	115
Figure 38. Localisations lésionnelles chez les cas et les témoins	116
Figure 39. Exemples de localisations lésionnelles (A : fronto–pariétale, B : pariétale, C : pariétale, D : occipitale) (service de radiologie–CHU Hassan II de Fès)	117
Figure 40. Coupes IRM axiales en pondération T2 montrant une tumeur tissulaire temporale (A), coupe coronale montrant une lésion occipitale (B) (Service de radiologie, CHU Hassan II de Fès)	118
Figure 41. Prolifération tumorale à composante gliale fait de (a) cellules pléomorphe aux (b) noyaux atypique avec de (c) nombres mitoses ((HES x200) (Laboratoire d'Anatomopathologie–CHU Hassan II de Fès).....	120
Figure 42. Image d'un thermocycleur (A–FMPPF)/séquenceur (B–Laboratoire de génétique–CHU Hassan II de Fès).....	121
Figure 43. Electrophorégramme montrant la mutation c.395G>C (R132H) du gène IDH1 (laboratoire de génétique–CHU Hassan II de Fès).....	122
Figure 44. Electrophorégramme du gène IDH1 sauvage (laboratoire de génétique–CHU Hassan II de Fès)	123
Figure 45. Répartition des patients selon le statut IDH1	124
Figure 46. Répartition des patients en fonction du traitement chirurgical reçu	128
Figure 47. Comparaison de la survie chez les patients ayant bénéficié de la résection tumorale complète et ceux ayant bénéficié de biopsie seule	129
Figure 48. Irradiation d'un glioblastome pariétal (Service de radiothérapie–CHU Hassan II de Fès)	130
Figure 49. Comparaison de la survie des patients ayant reçu la radiothérapie et ceux n'ayant pas bénéficié de radiothérapie	131
Figure 50. Comparaison de la survie des patients ayant reçu la radiochimiothérapie et ceux ayant reçu la radiothérapie.....	131
Figure 51. Répartition des cas de glioblastome en fonction de leur mode évolutif	133
Figure 52. Courbes de survie globale des cas de glioblastomes de notre série	134

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Incidence des glioblastomes dans différents pays	25
Tableau 2. Moyenne d'âge et SR des patients atteints de glioblastomes en fonction des pays	27
Tableau 3. Principaux syndromes de prédisposition génétique	28
Tableau 4. Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition (professionnelle et environnementale) aux pesticides et tumeurs cérébrales aux Etats-Unis.....	30
Tableau 5. Pourcentage de la mutation IDH1 dans les glioblastomes dans différents pays.....	37
Tableau 6. Age de survenue des glioblastomes en fonction du statut IDH dans différents pays.....	38
Tableau 7. Localisation tumorale en fonction du statut IDH dans différents pays....	38
Tableau 8. Principales caractéristiques des glioblastomes en fonction du statut IDH	39
Tableau 9. Statut IDH et étendue de la résection tumorale	40
Tableau 10. Principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale ..	50
Tableau 11. Indice de performance de Karnosky.....	51
Tableau 12. Score OMS.....	53
Tableau 13. Echelle d'évaluation de la force musculaire segmentaire	54
Tableau 14. Score de Glasgow	57
Tableau 15. Principaux types de gliomes selon la classification de l'OMS 2007 [84].	73
Tableau 16. les caractéristiques moléculaires des tumeurs astrocytaires selon la classification OMS 2016	75
Tableau 17. Comparaison du diagnostic histologique et moléculaire des gliomes ..	76
Tableau 18. Marqueurs moléculaires des glioblastomes primitifs et secondaires [88]	77
Tableau 19. Caractéristiques moléculaires des sous-types de glioblastomes [89]...	78
Tableau 20. Score RPA	96

Tableau 21. Comparaison de la survie des patients en fonction des modalités thérapeutiques.....	103
Tableau 22. Survie des patients atteints de glioblastomes en fonction de profil....	104
Tableau 23. Survie des patients en fonction du score RPA.....	105
Tableau 24. Résumé des critères RANO	105
Tableau 25. Répartition des patients en fonction des caractéristiques épidémiologiques	112
Tableau 26. Prélèvement anatomopathologique.....	119
Tableau 27. Corrélacion du statut IDH aux différents variables.....	126
Tableau 28. Répartition des cas de glioblastomes en fonction du statut IDH et du traitement reçu	132

INTRODUCTION GENERALE

Les gliomes constituent les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes du système nerveux central. Elles sont divisées en tumeurs diffuses et tumeurs non diffuses et peuvent être classées en grade allant de I à IV en fonction de leur degré de différenciation [1]. Le grade IV étant le glioblastome qui est la tumeur cérébrale primitive la plus agressive. Le pronostic des tumeurs cérébrales varie selon ses caractéristiques moléculaires [2]. Ainsi, ces dernières ont été introduites dans la classification OMS 2016 des tumeurs cérébrale et utilisées comme marqueur diagnostique et facteur pronostique [3].

Parmi les caractéristiques moléculaires, la mutation du gène Isocitrate Déshydrogénase (IDH) reste la plus étudiée vue son rôle dans la genèse des tumeurs gliales. En effet, cette mutation est considérée comme un biomarqueur diagnostique et pronostique [4].

Le gène IDH est divisé en trois sous-groupes : IDH 1, IDH 2 et IDH 3. IDH1 est localisé au niveau du bras court du chromosome 2 humain (2q33.3) [5] et code pour une enzyme oxydoréductase (IDH) qui catalyse la formation de l'Alpha Cétoglutarate (ACG) [6]. Le gène IDH 2 est localisé au niveau du bras long du chromosome 15 (15q 26.1) [5]. Le gène IDH 3 est localisé au niveau mitochondrial [3].

Certaines mutations touchant les gènes IDH 1 et IDH 2 sont responsable du phénomène le plus précoce de la genèse des tumeurs gliales. Les mutations du gène IDH 3 n'ont pas été observées dans les gliomes [3].

La mutation la plus fréquemment retrouvée est la mutation R132H du gène IDH 1 [7]. Cette mutation concerne 12% des glioblastomes [7]. Sa recherche présente un triple intérêt :

- Un intérêt diagnostique : elle permet une meilleure classification des tumeurs gliales [8].
- Un intérêt thérapeutique : la présence de la mutation R132H d'IDH 1 confère une meilleure réponse aux thérapies ciblées [8].
- Un intérêt pronostique : elle est associée à un meilleur taux de survie et une meilleure réponse à la radiochimiothérapie [8].

L'objectif du présent travail est de déterminer le statut IDH1 et son rôle comme marqueur diagnostique et facteur pronostique chez les patients de notre série.

PREMIERE PARTIE :

Synthèse

bibliographique

I. Rappel anatomique

A. Anatomie Descriptive

1. Introduction

L'encéphale est un organe protégé par la boîte crânienne et composé de trois parties : le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. Le cerveau est constitué d'un hémisphère droit et gauche. Il permet l'interprétation des informations provenant des cinq sens, la parole, l'apprentissage et le fin contrôle des mouvements [9]. Le cervelet a pour fonction l'équilibre et la coordination musculaire. Le tronc cérébral permet de relier le cerveau et le cervelet à la moelle épinière, d'assurer les fonctions automatiques comme la respiration, la digestion et la température corporelle [10].

2. Le cerveau

Le cerveau est composé d'un hémisphère droit et gauche joints par le corps calleux [10]. Chaque hémisphère est constitué de plusieurs lobes qui sont divisés par de nombreux sillons [9]. Le lobe frontal est antérieur, le lobe pariétal est situé en arrière de la scissure de Rolando, le lobe occipital est postérieur, le lobe temporal est situé en arrière du lobe frontal et au-dessus du lobe pariétal et le lobe du corps calleux [9]. La **figure 1** objective les lobes externes du cerveau.

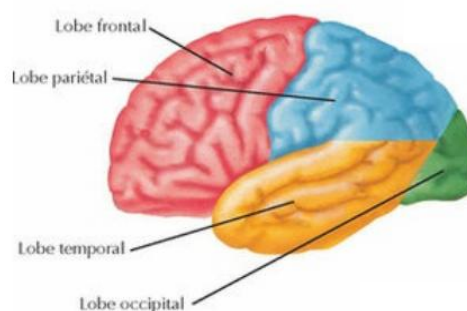


Figure 1. Figure montrant les lobes externes du cerveau [9]

3. Le cervelet

Le cervelet est situé au niveau de la fosse cérébrale postérieure en arrière du tronc cérébral [10]. Les hémisphères cérébelleux sont séparés par une partie médiane : le vermis [9]. Les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyen, et inférieur rattachent le cervelet au tronc cérébral [10].

4. Le tronc cérébral

Le tronc cérébral relie le cerveau à la moelle épinière et comprend trois parties : le bulbe, le mésencéphale, et la protubérance annulaire [9].

- Le bulbe : se continue par le Pons, comporte des sillons antérolatéraux droit et gauche ainsi qu'un sillon médian [10]. Les pyramides bulbaires sont situés de part et d'autre du sillon médian et se continue par les cordons antérieurs de la moelle [9].
- Le mésencéphale : Séparé du Pons par le sillon ponto-mésencéphalique [10]. Il comporte le crus cerebri qui renferme les faisceaux cortico-pontiques, le tegmentum mesencephali qui comporte les noyaux rouges, les noyaux cunéiforme et les noyaux occulo-moteurs, et le tectum mesencephali formé par les colliculis supérieurs et inférieurs [9].
- La protubérance annulaire : Située entre le mésencéphale et le myencéphale, à la face antérieure du tronc cérébral [9]. En son centre passe le sillon basilaire ou circule le tronc basilaire [10].

La **figure 2** est un schéma en coupe sagittale du tronc cérébral et du cervelet.

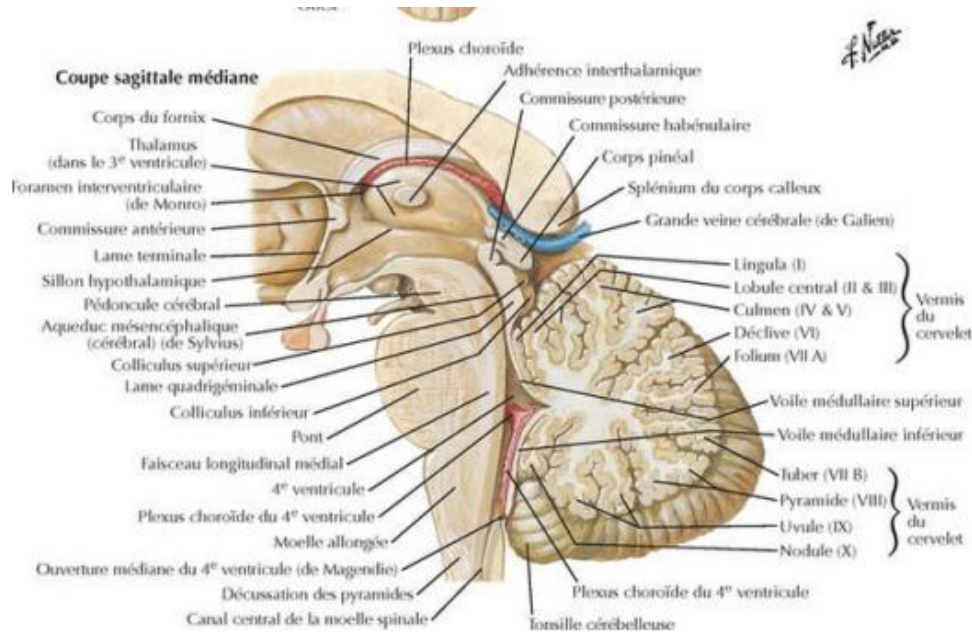


Figure 2. Schéma en coupe sagittale objectivant le cervelet et le tronc cérébral [10]

B. Anatomie fonctionnelle

Le cerveau comporte des milliards de neurones interconnectés entre eux. On distingue une aire sensitive, motrice, visuelle et auditive [9].

- Aire sensitive : Les voies de la sensibilité (cutanée et profonde) atteignent le cortex après croisement dans la moelle et le bulbe, et relais dans les noyaux thalamiques [9].
- Aires visuelles et psycho-visuelle : Les voies de la sensibilité visuelle se croisent dans le chiasma, se terminent dans la région occipitale [9]. L'aire psycho-visuelle est située en avant de l'aire visuelle [9]. La destruction partielle de l'aire secondaire entraîne une agnosie visuelle avec perte de reconnaissance des objets [9].
- Aires auditives et psycho-auditives : Les voies de la sensibilité auditive se croisent partiellement dans le bulbe et rejoignent le cortex dans la première circonvolution temporale [10].

- Aire motrice : Localisée au niveau de la circonvolution frontale ascendante [10]. Le système musculaire entier se projette au niveau de la circonvolution frontale ascendante [10]. En avant de l'aire motrice primaire se trouve une aire secondaire qui permet la coordination des contractions élémentaires (praxie). Une lésion à ce niveau se manifeste par des gestes maladroits (apraxie), une incapacité d'écrire (agraphie), et d'articuler les mots (anarthrie) [9].

La **figure 3** est un schéma des aires cérébrales.

différentes parties du cerveau

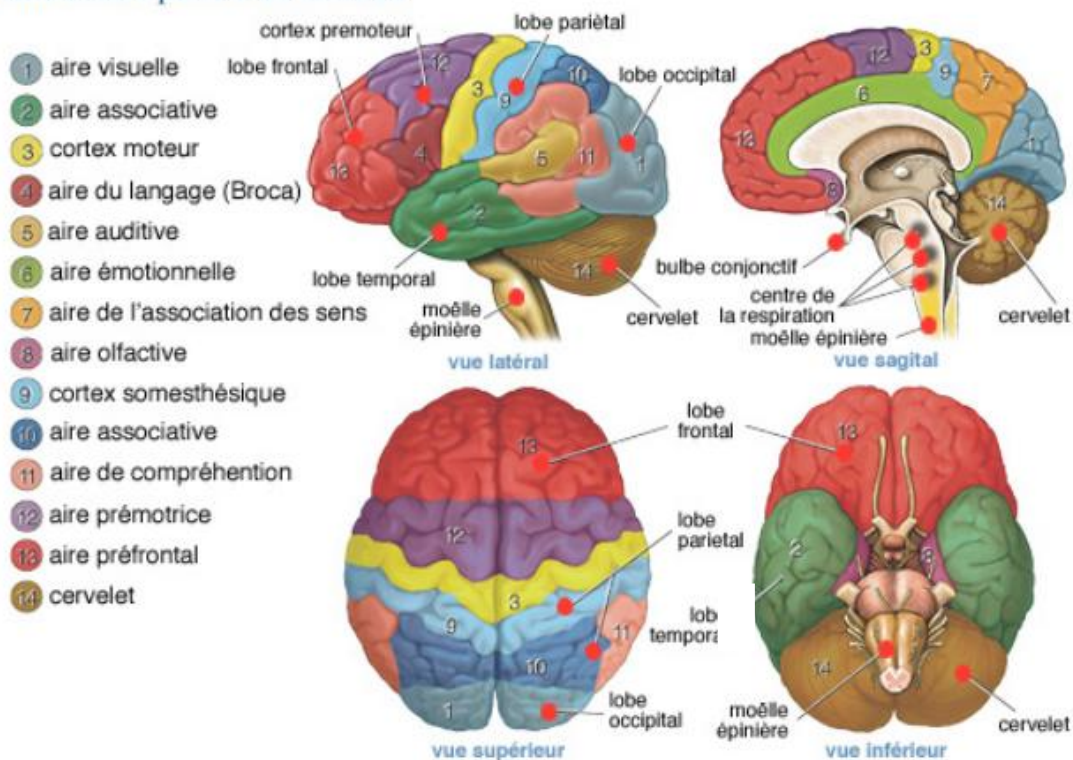


Figure 3. Schéma objectivant les aires du cerveau [10]

II. Epidémiologie des glioblastomes

A. Incidence des glioblastomes dans le monde

Les tumeurs gliales (ou gliomes) représentent environ 50 % de toutes les tumeurs intracrâniennes de d'adulte et sont d'origine astrocytaire dans 90% des cas [7]. Plus que la moitié de ces tumeurs sont des formes malignes (astrocytomes anaplasiques et glioblastomes) et 20 à 30% sont des formes bénignes [7]. Les autres tumeurs gliales sont représentées par les oligodendrogliomes (5 à 10 %) et les épendymomes (5 à 10 %) [7].

Chez l'enfant, Les tumeurs du système nerveux central sont les tumeurs solides les plus fréquentes et représentent 20 % de toutes tumeurs confondues [7]. A l'étage sus-tentorial, les gliomes et les craniopharyngiomes sont les tumeurs les plus fréquentes. Cependant, à l'étage sous-tentorial, les astrocytomes pilocytiques et les médulloblastomes cérébelleux sont les plus rencontrées [7].

Chez l'adulte, l'incidence des tumeurs intracrâniennes primitives est d'environ 10/100 000 habitants par an [7]. Le glioblastome constitue 20% des tumeurs primitives du système nerveux central [7] avec une incidence de 3,6/100000 en Grèce [11], de 2,5/100000 en Californie [12], de 3,4/100000 en Autriche [13], et de 2/100000 en Finlande [14]. Le **tableau 1** résume l'incidence des glioblastomes dans différents pays.

Tableau 1. Incidence des glioblastomes dans différents pays

Pays	Incidence du glioblastome	Référence
Grèce	3,6/100000	Gousias et col., 2009 [11]
Californie	2,5/100000	Brown et col., 2009 [12]
Autriche	3,4/100000	Wohrer et col., 2009 [13]
Finlande	2/100000	Larjavaara et col., 2007 [14]

B. Incidence des glioblastomes au Maroc

Au Maroc, le Registre des Cancer du Grand Casablanca (RCGC) (2008–2012) a évalué l'incidence des tumeurs du système nerveux central de 1,4 pour 100 000 Habitant (1,8 pour 100 000 chez les garçons et 1,1 pour 100 000 chez les filles) [15]. Selon le registre des cancers de Rabat de l'année 2005 (RECRAB), l'incidence des tumeurs cérébrales est de 3,15 nouveaux cas/ 100000 habitants/ an chez l'homme et 2,86 nouveaux cas/100000 habitants/an chez la femme [16].

C. Facteurs de risque

1. Répartition des glioblastomes selon l'âge

Dans le monde, l'âge médian de survenue de glioblastome est de 64 ans et la tranche d'âge la plus touchée est celle de 50–60 ans [17]. En fait, l'incidence des glioblastomes augmente avec l'âge, elle passe de 0,6/100000 chez l'enfant à 10/100000 à l'âge de 60 ans [18]. La **figure 4** présente cette évolution [19].

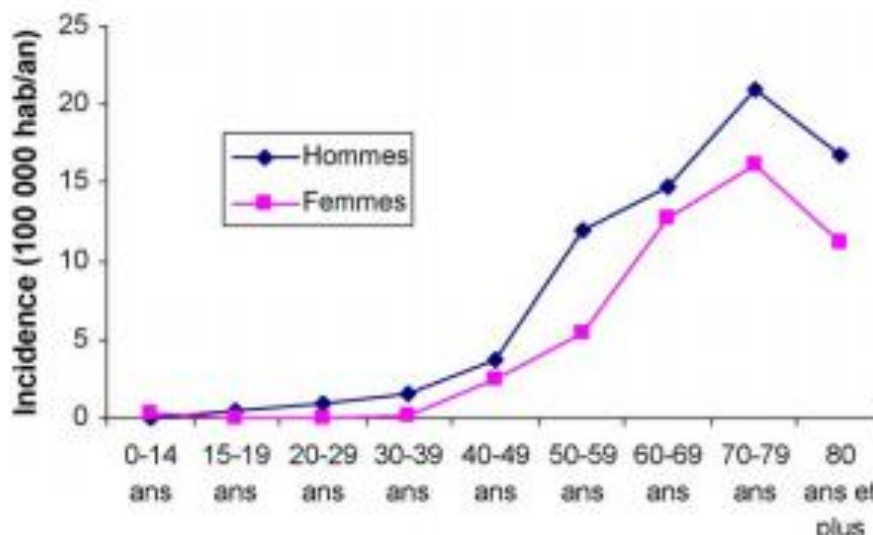


Figure 4 . Incidence de survenue des glioblastomes en fonction de l'âge [19]

2. Répartition des glioblastomes selon le sexe

Dans le monde, les glioblastomes prédominent chez l'homme avec un sexe-ratio (SR) H/F variant de de 1,07 à 1,7 en fonction des pays (tableau2) [13-16].

Tableau 2. Moyenne d'âge et SR des patients atteints de glioblastomes en fonction des pays

Pays	Age moyen	Tranche d'âge	SR	Référence
Grèce	67	60-79	1,25	Gousias et col., 2009 [11]
Californie	53	50-69	1,7	Brown et col., 2009 [12]
Autriche	67	60-79	1,3	Wöhrer et col., 2009 [13]
Finlande	54	50-69	1,07	Larjavaara et col., 2007 [14]

3. Répartition des glioblastomes en fonction de l'ethnie

Les tumeurs cérébrales sont deux fois plus fréquentes chez les caucasiens comparativement aux non caucasiens avec des incidences respectives de 6,84/100000 et de 3,48/100000 [7].

4. Syndromes et prédisposition génétique

Un certain nombre de syndromes héréditaires conduisent à une survenue plus précoce de tumeurs cérébrales (Tableau 3) [7]. Ils concernent 1% des gliomes.

Tableau 3. Principaux syndromes de prédisposition génétique [7].

Maladie/Syndrome	Transmission	Gène	Localisation	Incidence	Type tumoral
NF type 1 Von Recklinghausen	Autosomique Dominante (AD)	NF1	17q11.2	1 / 4000	Astropilocytique Neurofibromes Méningiomes Gliomes Hamartomes
NF type 2 Von Recklinghausen	AD	NF2	22q1.2	1/400000	Gliomes
Sclerose Tubéreuse de Bourneville	AD	TSC1 TSC2	9q32-34 16p13.3	1/5000	Neurinomes Méningiomes Gliomes Ependymomes
Turcot Type 1	AD	hMLH1 hPMS2 hMSH2		-	Gliomes PNET Papillomes PC

5. Anomalies moléculaire et survenue de tumeurs cérébrale

Plusieurs mutations génétiques sont associées à un risque accru de survenue de tumeurs gliales [20]. Elles présentent un risque plus élevé de survenue de gliomes allant de 20% à 40% [20]. Parmi ces mutations, celle de IDH 1 qui est associée à un risque plus élevé de survenue de tumeurs cérébrales de bas grade et leur transformation en tumeurs cérébrales de haut grade [21]. La mutation du gène TP 53 augmente le risque de survenue de gliome de 2,5 fois [20].

6. Allergies et maladies auto-immunes

Il existe une diminution du risque de survenue de gliomes chez les sujets allergiques et chez les patients atteints de maladies auto-immunes avec un risque relatif (RR) de 0,5 et un intervalle de confiance (IC) 95% : 0,3-0,9 [22], [23]

7. Poids à la naissance

Un poids de naissance supérieur à 4kg est corrélé à un risque plus élevé de survenue de glioblastomes de 40% [24].

8. Alimentation

Le centre international de recherche sur le cancer considère certains composés nitrosés comme cancérigènes [25]. Ces composés proviennent des sources alimentaires (viandes fumées, modalité de traitement de l'eau) et non alimentaires (tabagisme, expositions professionnelles) [25]. De même, certaines études ont montré que la consommation de viandes fumées pendant la grossesse augmente le risque de survenue de tumeurs cérébrales chez l'enfant avec un RR : 1.68 et un IC à 95% : 1,30–2,17 [25]. Inversement, la consommation de carotène et de certaines fibres alimentaires réduisent ce risque avec un RR : 0.4, et un IC95% : 0.2–0.3 [25].

9. Tabac

La fumée de cigarettes contient des nitrosées qui sont cancérigènes [26]. Une consommation supérieure à 2 paquets par jour augmente le risque de survenue de gliomes avec un RR : 2,3 et un IC95 % : 1,2–4,5 [26]. Ce risque diminue avec le sevrage tabagique avec un RR : 1,51 ; et un IC95 % : 0,97–2,34. Ainsi, Un sevrage d'une durée supérieure à 10 ans diminue le risque de glioblastomes avec un RR : 0,55 et un IC95 % : 0,29–1,07 [27].

10. Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes accidentelles ou thérapeutiques augmentent le risque de survenue de glioblastomes de 50%, en relation très étroite avec la dose reçue [28].

11. Plomb

L'exposition au plomb augmenterait le risque de survenue de glioblastomes [29].

12. Facteurs professionnels

Il existe une association entre l'exposition aux pesticides et le risque de survenue de glioblastomes [30]. L'exposition est définie comme le fait d'habiter dans une zone à forte activité agricole ou à proximité d'une zone de production de pesticides [31]. Aux Etats unis (Tableau 4), le fait de résider à moins de 780 mètres de champs agricole est associé avec une multiplication du risque de survenue de glioblastomes de 6,7 fois [32].

Tableau 4. Études épidémiologiques portant sur le lien entre exposition (professionnelle et environnementale) aux pesticides et tumeurs cérébrales aux Etats-Unis [30]

Population étudiée	Exposition étudiée	Fréquence/Probabilité D'exposition	Résultats [IC 95 %]	Référence
Applicateurs de pesticides (N=49 980)	Alachlore	53 % d'applicateurs exposés à l'alachlore	RR=0,99 IC = [0,34-2,90] p=0,08	Iowa et du Caroline Nord [30]
Applicateurs de pesticides (N=54 383)	Chlorpyrifos	40 % d'applicateurs exposés au Chlorpyrifos	RR=4,03 IC = [1,18-13,79] p=0,04	Iowa et du Caroline Nord [30]

III. Classification des gliomes et ses différents éléments

Les tumeurs astrocytaires sont divisées en quatre grades histo-pronostiques basés sur les critères histologiques suivants : nombre de mitoses, polymorphisme nucléaire, nécrose et prolifération vasculaire endothéliale [33].

La classification OMS 2007 est une classification histologique qui retient quatre grades, les gliomes bénins (grades I et II), les gliomes anaplasiques (grade III) et les glioblastomes (grade IV) [33].

Suite aux avancées moléculaires et l'apport de cette caractérisation en matière diagnostique et thérapeutique, l'OMS a établi en 2016 une nouvelle classification des tumeurs cérébrales qu'elle recommande. Il s'agit d'une classification histomoléculaire [33] incluant quelques aberrations moléculaires étudiés dont le statut IDH, la méthylation du promoteur MGMT, la codélétion de 1p/19q, statut ATRX, et la statut BRAF [34]. Les voies de signalisations étudiées sont les voies RTK, TP 53/MDM2/ p14ARF, p16INK 4a/ CDK4/RB1, et les check-points immunitaires [34] (check-points ou les points de contrôle immunitaire sont des récepteurs qui interviennent dans la modulation de l'activation de la réponse immunitaire afin de limiter la durée et l'intensité de la réponse immune et de favoriser la tolérance du soi [34]. Les checkpoints immunitaires sont utilisés par les cellules tumorales afin d'échapper à la réaction immunitaire [34]). La **figure 5** montre les éléments cellulaires pouvant être impliqués dans l'oncogenèse [34].

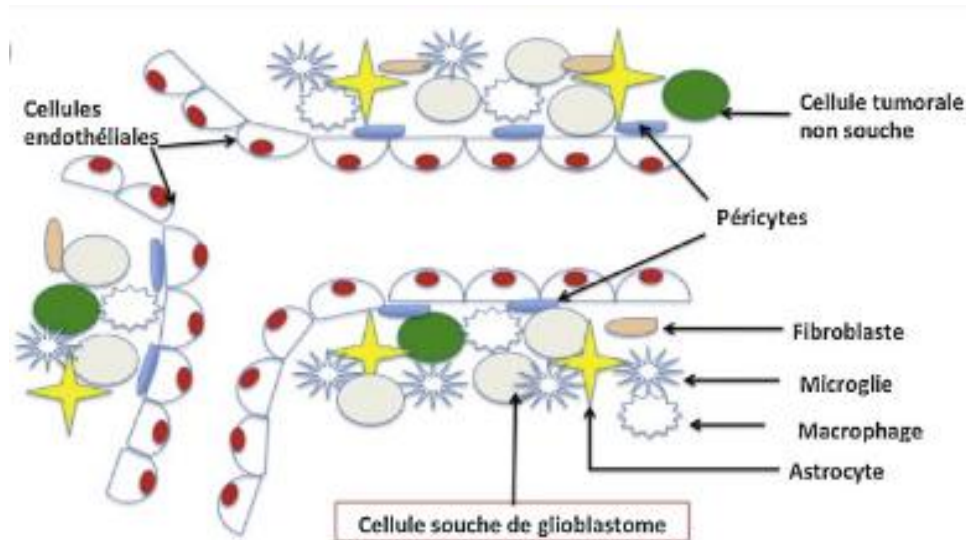


Figure 5. Environnement cellulaire des glioblastomes[34]

A. Aberrations moléculaire dans le cas des glioblastomes

Les aberrations moléculaires les plus étudiées dans le cas de tumeurs cérébrales sont la mutation du gène IDH, la méthylation du promoteur MGMT, la codélétion 1p/19q, la mutation du gène ATRX, et la mutation du gène BRAF [35].

1. La mutation du gène IDH

1.1. Introduction

La cellule tumorale présente de nombreuses altérations moléculaires ce qui aboutit à une modification du métabolisme cellulaire. Le gène suppresseur de tumeur FH (Fumarate Hydratase), la SDH (Succinate Dehydrogénase) et le gène IDH (Isocitrate Déshydrogénase) sont parmi les altérations génétiques ou épigénétique les plus fréquentes déterminées à ce jour [35]. Les mutations homozygotes du gène FH et SDH résultent d'une accumulation de fumarate et de succinate respectivement [73]. Le gène IDH est divisé en 3 sous-groupes : IDH 1, IDH 2 et IDH 3 [35]. La mutation hétérozygote du gène IDH produit une accumulation de l'oncométabolite 2-Hydroxyglutarate [35]. Les protéines IDH 1 et IDH 2 présentent une homologie de 70% et partagent les mêmes propriétés enzymatiques [36].

La découverte des mutations des gènes IDH 1 et 2 constitue une avancée majeure en terme de diagnostic de glioblastomes [36] et la détermination du statut IDH comporte un triple intérêt :

- Diagnostique par la recherche des anticorps dirigés contre la mutation R132H du gène IDH1 qui est la plus fréquente (90%) [36].
- Thérapeutique par le biais des thérapies ciblées [36]
- Pronostique grâce à une meilleure réponse thérapeutique et une meilleure survie [36].

1.2. Caractéristiques structurales de l'enzyme IDH

L'enzyme IDH 1 et IDH 2 sont sous forme d'hétérodimères qui contiennent deux sites actifs au niveau de chaque dimère. Chaque sous unité contient un petit domaine, un grand domaine et un domaine intermédiaire [36]. L'enzyme IDH 1 est localisé au niveau du cytosol et du peroxysome, l'enzyme IDH 2 est localisé au niveau de la mitochondrie [36]. La mutation R132H du gène IDH 1 conduit à une substitution_Arginine–Histidine, empêchant ainsi la conversion de l'enzyme IDH en ACG (Alpha–Cetoglutarate) et favorisant la production du 2–HG (2–Hydroxyglutarate) et de ce fait la croissance tumorale [36].

1.3. Métabolisme normal de l'IDH

L'IDH 1 et l'IDH 2 sont codés au niveau des chromosomes 2q33 et 15q26 et jouent un rôle dans le métabolisme cellulaire en catalysant la production du NADPH afin de maintenir un pool adéquat de la glutathionne réduite (GSH) [36]. Ceci permet de protéger la cellule contre la peroxydation lipidique et les dommages de l'ADN [36].

L'IDH joue un rôle dans le métabolisme glucidique et lipidique [36]. Le pyruvate dérivé du glucose est transformé en Isocitrate par le biais du pyruvate

décarboxylase au niveau du cycle de Krebs [36]. L'IDH transforme l'Isocitrate en Alpha-Cétoglutarate avec production du NADPH [36]. Celle-ci favorise la sécrétion de l'insuline et l'oxydation des acides gras. Au niveau des hépatocytes, la NADPH favorise la synthèse du cholestérol [36].

La **figure 6** résume le métabolisme de l'enzyme IDH [37].

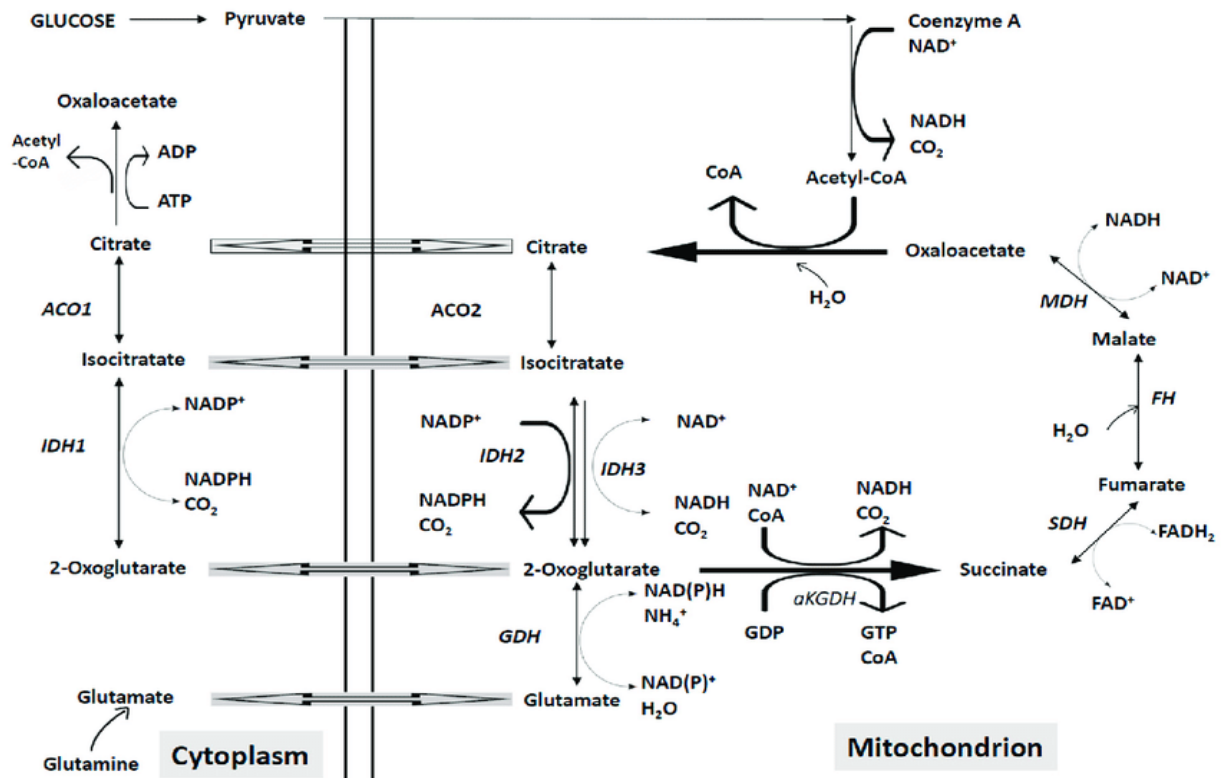


Figure 6. Rôle de l'enzyme IDH dans le métabolisme énergétique [37]

1.4. Sélection de la mutation somatique de l'IDH

Les mutations les plus fréquemment présentes sont la mutation R132H du gène IDH 1 et la mutation R172K du gène IDH 2 [36]. Il s'agit de mutations faux sens mutuellement exclusives qui résultent en une accumulation du 2-Hydroxyglutarate avec altération de la réparation de l'ADN [36]. Ceci contribue non seulement à la carcinogenèse mais également à une meilleure réponse thérapeutique des tumeurs porteuse du gène IDH muté à la radiochimiothérapie [36].

1.5. Implication de la mutation IDH dans le développement des glioblastomes

Les mutations IDH 1 et IDH 2 sont des initiateurs du développement de glioblastomes [38].

Le rôle de l'IDH est de maintenir la réaction de réduction de la glutathionne (GSH) au niveau de la mitochondrie, maintenant ainsi la balance d'oxydation-réduction cellulaire, et protégeant la cellule contre le stress oxydatif [38]. La production du NADPH par le biais de l'IDH protège contre la peroxydation lipidique et l'oxydation de l'ADN [38].

La mutation du gène IDH favorise le développement des glioblastomes par:

- ✚ Accumulation du 2-HG [39].
- ✚ Méthylation d'histone avec altération épigénétique de l'ADN [39].
- ✚ Réduction du NADPH et exposition de la cellule au stress oxydatif [39].
- ✚ Diminution du citrate, du cis-aconitate, du malate, du fumarate, du glutamate, du lactate, et de la phosphocholine [39].
- ✚ Diminution de la pyruvate déshydrogénase avec altération de la gluconéogenèse, de la lipogenèse, et de la biosynthèse des neurotransmetteurs [39].

1.6. Valeur diagnostique du gène IDH

a. Méthode de détermination du statut IDH

La détermination du statut IDH dans le cas des tumeurs cérébrales présente un intérêt diagnostique majeur. Les techniques utilisées pour déterminer le statut IDH sont [39] :

- ✚ Polymérase Chain Réaction (PCR) suivie de séquençage : technique d'amplification génétique qui comprend les trois étapes suivantes [39]. :
 - Dénaturation : Conversion de l'ADN bicaténaire en ADN monocaténaire

en utilisant une température entre 93°C et 96°C [39].

- Hybridation : à l'ADN cible de deux oligo-nucléotides utilisés comme amorces, la température est comprise entre 55°C et 65°C [39].
- Extension : de la chaîne d'ADN par addition de nucléotides à partir des amorces en utilisant l'ADN polymérase comme catalyseur en présence d'ions Mg^{2+} . La température optimale de travail de l'ADN polymérase est de 72°C [39].
- ✚ Immuno-histochimie (IHC) : technique permettant de cibler la mutation R132 de l'IDH 1 par un anticorps [39].
- ✚ La spectroscopie par résonance magnétique est une technique diagnostique permettant de détecter l'accumulation de l'oncométabolite 2-HG au niveau de la tumeur [39].

b. Mutation IDH 1 et glioblastomes

Une méta-analyse réalisée par Chen et col., (**tableau 5**) présente le pourcentage de la mutation IDH 1 dans différents pays [40]. Ce taux diffère d'un pays à l'autre et varie entre 43,4% et 81,8%.

Tableau 5. Pourcentage de la mutation IDH1 dans les glioblastomes dans différents pays [40]

Pays	Pourcentage des patients porteur de la mutation IDH 1	Référence
République Tchèque	45%	Povilka et col., 2014 [41]
Malaisie	79%	Ahmadi et col., 2014 [42]
Etats-Unis	60,4%	Yao et col., 2013 [43]
Autriche	43,4%	Leibetseder et col., 2012 [44]
Allemagne	78%	Thon et col., 2012 [45]
Japon	47,3%	Takano et col., 2012 [46]
Allemagne	81,8%	Hartmann et col., 2011 [47]

c. Statut IDH 1 et âge

La mutation IDH est observée plus souvent chez les jeunes patients présentant un glioblastomes (**tableau 6**) [47-50]

Tableau 6. Age de survenue des glioblastomes en fonction du statut IDH dans différents pays

Pays	Age médian (en années)		Référence
	IDH 1 muté	IDH sauvage	
Allemagne	< 48 ans	>48 ans	Hartmann et Col., [47]
Angleterre	39 ans	59 ans	Yan et Col., [48]
Canada	37 ans	59 ans	Eckel-Passow et col., [49]
Etats-Unis	40 ans	50,1 ans	Patel et col., [50]

d. Statut IDH 1 et sexe

Les différentes études réalisées n'ont montré aucune corrélation entre le statut IDH et le sexe [50–52]

e. Statut IDH 1 et localisation tumorale

Selon de nombreux auteurs, les glioblastomes présentant une mutation IDH1 prédominent au niveau frontal (tableau 7) [50]–[53]

Tableau 7. Localisation tumorale en fonction du statut IDH dans différents pays

Pays	Lobe prédominant	Référence
Etats-Unis	Frontal (34%)	Patel et Col., [50]
Japon	Frontal (65 %)	Nakae et Col., [51]
Australie	Frontal (60%)	Lasocki et Col., [52]
Etats-Unis	Frontal (60%)	Delfanti et Col., [53]

Le **tableau 8** résume les principales caractéristiques des glioblastomes en fonction du statut IDH [54]

Tableau 8. Principales caractéristiques des glioblastomes en fonction du statut IDH [54]

Caractéristiques	Glioblastome à IDH sauvage	Glioblastome à IDH muté
Précurseurs	Non identifié, se développe de novo	Astrocytome diffus, IDH muté
Pourcentage	90%	10%
Age moyen	62 ans	44 ans
Sexe-ratio (H/F)	1.07 : 1	1.05 :1
Délai avant le diagnostic	4 mois	15 mois
Délai de survie moyen		
Chirurgie+radiothérapie	9.9 mois	24 mois
Chirurgie+radiothérapie+chimiothérapie	15 mois	31 mois
Location	Supratentorial	Frontal
Nécrose tumorale	Extensive	Limitée
Mutation du promoteur TERT	72%	26%
Mutation du TP 53	27%	81%
Mutation ATRX	Exceptionnelle	71%
Amplification EGFR	35%	Exceptionnelle
Mutation PTEN	24%	Exceptionnelle

1.7. Valeur thérapeutique

a. Statut IDH et résection tumorale

Selon de nombreux auteurs, il existe une association entre la mutation IDH1 et la résecabilité de la tumeur (**Tableau 9**) [50], [55], [56]. Les gliomes porteurs de la

mutation du gène IDH bénéficient plus de résection tumorale complète et sont donc de meilleur pronostic que les gliomes porteurs du gène IDH sauvage.

Tableau 9. Statut IDH et étendue de la résection tumorale

Pays	Statut IDH	Résection tumorale complète	Référence
Etats-Unis	IDH1 muté	73,3%	Patel et col., [50]
	IDH sauvage	27,8%	
Etats-Unis	IDH1 muté	68,7%	Wang et col., [55]
	IDH1 sauvage	31,7 %	
France	IDH muté	100%	Matellus et col., [56]
	IDH sauvage	0%	

b. Statut IDH et radiothérapie

Une expérience *in vitro* réalisée par Li et Col., comparant la sensibilité à l'irradiation des cellules de glioblastomes présentant un IDH1 muté et ceux portant le gène IDH sauvage [57] a montré que les cellules porteuses de la mutation IDH1-R132 sont plus sensibles au stress oxydatif causé par la radiothérapie [57].

c. Statut IDH et chimiothérapie

Différentes études ont montré que IDH 1 muté constitue un facteur prédictif de bonne réponse au TMZ [58] et que les patients présentant cette mutation avaient une réponse de 46,6% à la chimiothérapie contre 9,5% des patients à IDH sauvage [58].

d. Statut IDH et thérapies ciblées

De nombreuses molécules ciblent la mutation IDH directement [59], d'autres inhibent la production de 2-HG [59]. Les molécules ciblant la mutation IDH1 sont l'AG-120 (Ivosidenib), AG-881, IDH 305, BAY 1436032 et FT-2102 [59]. Les

inhibiteurs développés contre la mutation IDH 2 sont AGI-6780 (sulfonamide d'urée) et AG 221 (Enasidenib) [59]. Le DS-1001 diminue la production du 2-HG [58]. Ces nouvelles voies thérapeutiques ont montré un résultat prometteur pour le traitement des glioblastomes présentant la mutation IDH [59].

1.8. Valeur pronostique

La présence de la mutation IDH 1 /IDH 2 est associée à un meilleur pronostic pour les patients présentant une tumeur cérébrale [60]. Après correction des autres facteurs influençant la survie (l'âge, l'indice de Karnosky, l'étendue de résection chirurgicale et la dose de radiochimiothérapie), la présence de la mutation R132 du IDH 1 réduit le risque de mortalité de 57% et allonge la survie à 1 an de plus comparativement aux patients porteurs du gène IDH sauvage (**figure 7**) [61]

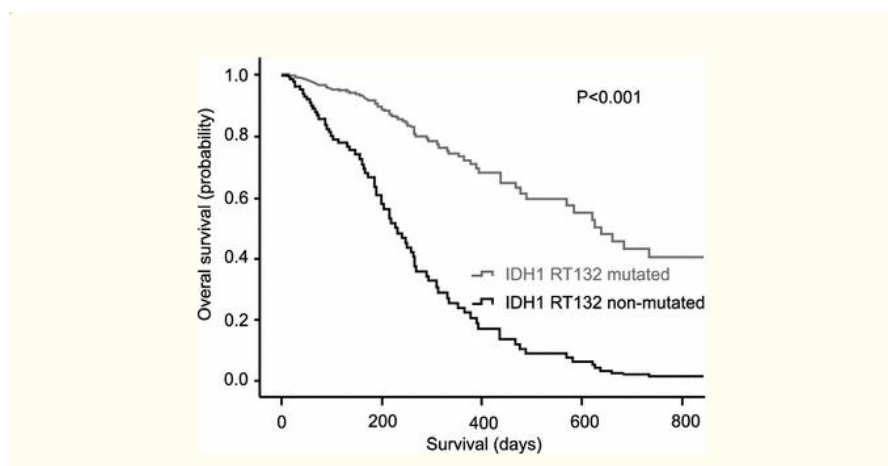


Figure 7. Comparaison de la survie des patients porteurs de la mutation IDH1 et ceux porteurs du gène IDH sauvage [61].

Pour les glioblastomes présentant un IDH sauvage, l'EGFR III a été identifié comme facteur favorisant la croissance tumorale en contribuant au remodelage épigénétique [62]. Cette aberration moléculaire a été utilisée comme cible thérapeutique mais sans résultats satisfaisant [62].

1.9. Risque de récurrence tumorale chez les patients porteurs de la mutation IDH

Les mutations IDH sont fréquemment rencontrées dans les récurrences tumorales, d'où le développement de nombreuses thérapies permettant de cibler ces mutations [62].

La présence de l'IDH sauvage confère aux cellules tumorales un caractère agressif, leur comportement ressemble aux cellules souche [62] . Ce caractère confère à la tumeur une résistance à la radiochimiothérapie [62].

2. Méthylation du promoteur MGMT

2.1. Introduction

La MGMT (O(6)- Methylguanine-DNA Methyl transférase MGMT) est une enzyme réparatrice de l'ADN qui protège contre les molécules de chimiothérapie alkylante [63] dont le témozolomide (TMZ) et le 1-2-Chloroethyl-3-Cycloethyl-1-Nitroso-Urée (CCNU) [63]. La méthylation du promoteur MGMT est associée à une perte de l'expression du MGMT, une diminution de la réparation de l'ADN et une rétention des groupes alkylants [63]. Ceci rend ces agents plus efficaces dans le traitement des glioblastomes [63].

2.2. Mécanisme moléculaire

Le promoteur MGMT est une enzyme réparatrice de l'ADN qui prévient des erreurs de la réplication [63]. Les glioblastomes porteurs de l'anomalie du MGMT va inhiber la réparation des lésions induites à l'ADN y compris celles causées par la chimiothérapie alkylante et entrainer ainsi une meilleure réponse thérapeutique [64].

2.3. Valeur diagnostique et thérapeutique

La détermination du statut MGMT peut être faite par PCR, par dosage de l'activité enzymatique du MGMT ou par l'étude de l'expression de l'ARNm et de la protéine [63]. Le statut MGMT ne possède pas de valeur dans le diagnostic des glioblastomes mais plutôt une valeur thérapeutique [64] pour la prédiction de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie alkylante [63]. L'essai thérapeutique EORC NCIC a permis de montrer une réponse favorable au temozolomide (TMZ) chez les patients nouvellement diagnostiqué avec glioblastomes et porteur de la méthylation du promoteur MGMT [63] alors qu'une résistance au traitement est observée chez les patients non porteur de la méthylation du promoteur MGMT [93]. Ainsi, la détermination du statut MGMT permettra de choisir les candidats à la radiothérapie et ceux candidats à la chimiothérapie alkylante [65].

2.4. Valeur pronostique

La méthylation du promoteur MGMT est associée à une meilleure survie globale chez les patients qui ont été traité par les agents alkylants [65]. Ainsi, le statut MGMT est considéré comme un facteur pronostique des glioblastomes et un facteur prédictif de la réponse thérapeutique aux agents alkylants [63]. L'essai NAO4 a montré que la présence de la méthylation du promoteur MGMT est de meilleur pronostic pour les patients présentant un glioblastome avec IDH 1 / IDH 2 muté [61] que pour ceux présentant un IDH sauvage, La présence de la mutation IDH 1 permet de guider le traitement chirurgical et élargir les marges de résection, ceci permettrait d'améliorer la survie des patients porteur de cette mutation et diminuer l'incidence des récives [64]. La figure 8 compare la probabilité de survie des patients en fonction du statut IDH et MGMT [63].

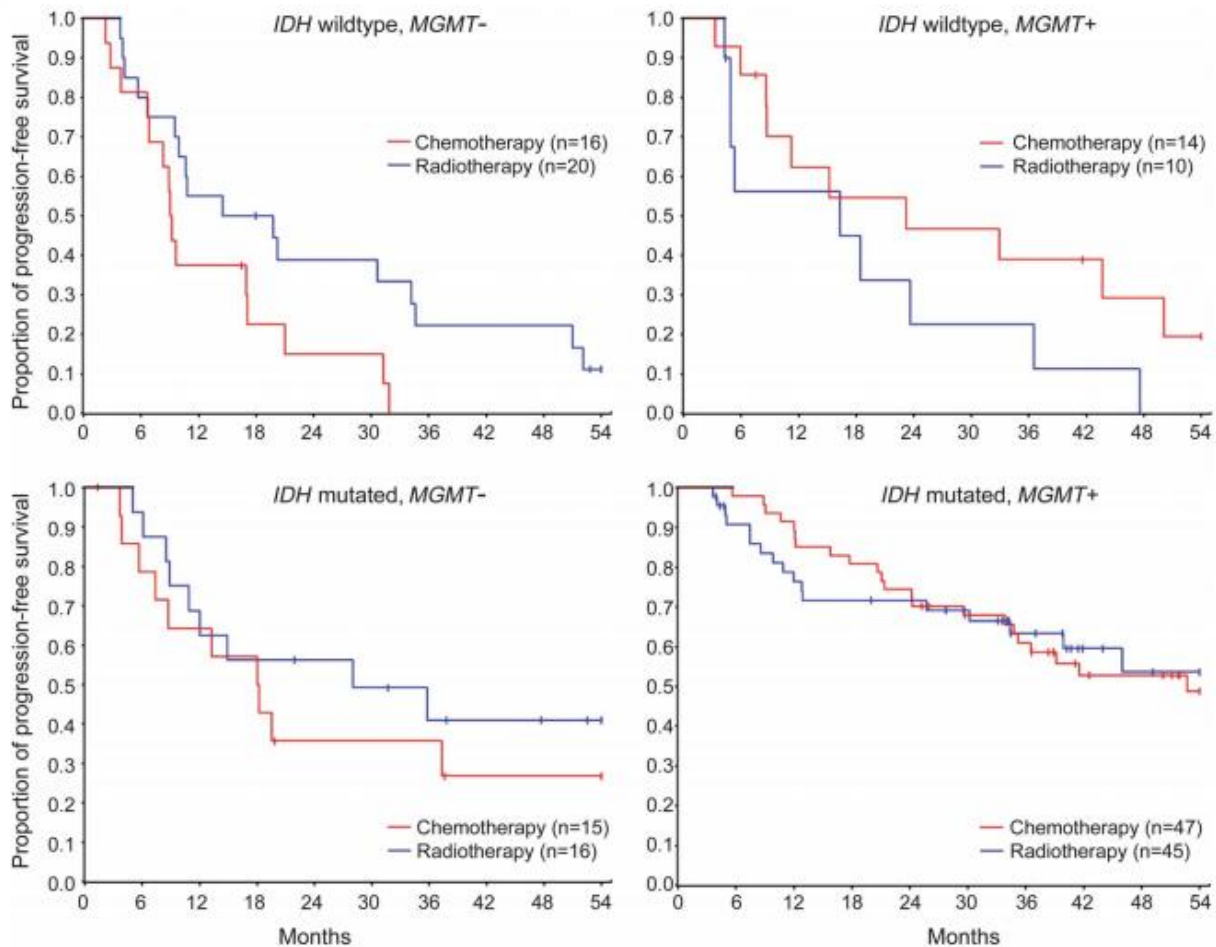


Figure 8. Courbe de survie des patients en fonction du statut IDH, MGMT et du traitement reçu [63].

3. Co-délétion 1p/19q : Valeur diagnostique et thérapeutique

La délétion du bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19 peut être observée dans les glioblastomes [63]. La présence de la codélétion 1p/19q permet d'orienter le diagnostic en faveur des oligodendrogliomes [65]. Après la détection de la codélétion 1p/19q, il sera nécessaire de compléter par d'autres biomarqueurs, notamment l'IDH1, IDH 2 et ATRX [63].

Cette codélétion est associée à une meilleure survie des patients et une meilleure réponse à la chimiothérapie alkylante (TMZ) [63] associée à la radiothérapie [63]. En l'absence de co-délétion de 1p/19q, le traitement de première

ligne est la radiothérapie isolée [63].

4. Mutation du gène ATRX : Valeur diagnostique et pronostique

La mutation du gène ATRX (alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) est présente exclusivement chez les patients porteurs de la mutation IDH [65]. Elle constitue un biomarqueur permettant d'affiner le diagnostic des tumeurs cérébrales porteuses de la mutation IDH [66]. Les tumeurs présentant les mutations IDH et ATRX ont un pronostic plus favorable que celles présentant un IDH muté seulement [67]. Cette meilleure survie est due à une meilleure réponse au TMZ [68].

5. Mutation du gène BRAF

5.1. Introduction

La mutation du gène BRAF active la protéine kinase MAP. Elle permet de différencier les glioblastomes des astrocytomes diffus [69].

La substitution V600 de la protéine est fréquemment observée lors de la mutation du gène BRAF [68]. Cette mutation peut être utilisée comme cible thérapeutique [68].

5.2. Mécanisme moléculaire

Il existe 3 isoformes du gène RAF : A-RAF, B-RAF, C-RAF [68]. Les 3 gènes RAF codent pour la serine/thréonine kinases qui sont régulées par la protéine RAS [68]. Les mutations BRAF sont situées au niveau du domaine kinase de la protéine B-RAF [68]. La plus fréquente des mutations est situées au niveau de l'acide glutamique au niveau de la position 600 (V600E) [68].

5.3. Valeur diagnostique

Les tumeurs astrocytaires présentent fréquemment la mutation BRAF V600E, celle-ci est détectée par PCR et séquençage [70].

5.4. Valeur thérapeutique

Le Vemurafenib est un inhibiteur ciblant de la protéine BRAF présentant la substitution V600E avec un taux de réponse qui peut aller jusqu'à 41% [70]. Les inhibiteurs de la MAPK comme l'AZD6244 et la Sorafenid pourrait être utilisée pour le traitement de tumeurs agressives notamment chez les enfants [70].

5.5. Valeur thérapeutique et pronostique

Les thérapies ciblées visant la voie MAPK a montré son intérêt dans les tumeurs avec mutation du gène BRAF en inhibant la croissance tumorale. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre le statut BRAF et le pronostic des tumeurs cérébrales [70].

B. Check-points immunitaires

La cellule tumorale du glioblastome est caractérisée par sa capacité d'échapper à la réaction du système immunitaire [69]. Ceci est dû à l'expression de cytokines immunosuppressives, essentiellement la prostaglandine E2 et l'augmentation de l'expression des cellules régulatrices T [70]. Un microenvironnement suppresseur de la réaction immunitaire est régulé par l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) et la protéine pro-apoptotique (PD-1) [70]. De nouvelles thérapeutiques ciblant les Check-points immunitaires comme le Nivolumab et l'Ipimumab qui ciblent le PD-1 et le CTLA-4 respectivement ont été développés [69]. La **figure 9** résume les différents mécanismes de suppression immunitaire [70].

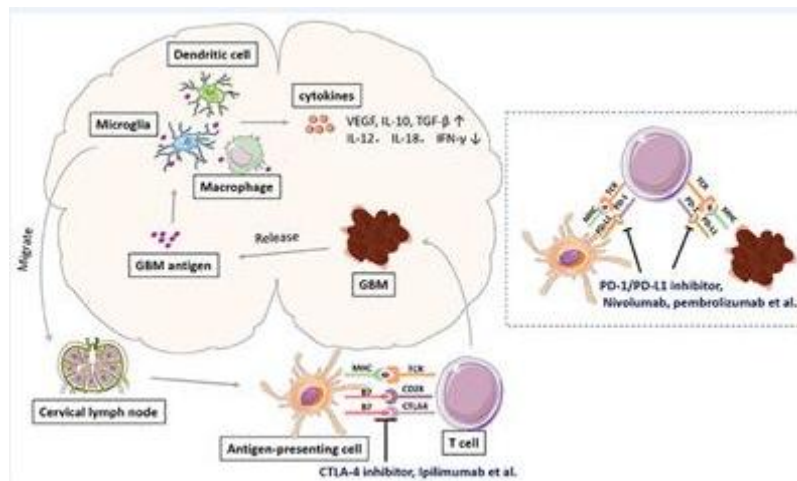


Figure 9. Check-points immunitaires des glioblastomes [69].

(L'antigène des cellules tumorales est présenté par les cellules présentatrices d'antigène aux cellules T [69]. Les cellules tumorales sécrètent des cytokines immunosuppressives favorisant la survenue de cellules régulatrices T avec sécrétion de PD-1 [69]. Ceci permet aux cellules tumorales d'échapper à la réaction immunitaire [69].

IV. Diagnostic clinique

A. Motif de consultation

L'expression clinique des tumeurs cérébrales est variable [71]. Elle dépend de la taille et la localisation de la tumeur.

1. Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) :

Lié à la croissance du processus expansif intracrânien ou au blocage des voies d'écoulement du LCR [71]. Le syndrome d'HTIC est caractérisé par la présence de :

- + céphalées souvent matinales, siégeant du côté de la tumeur, accentuée par la toux, les changements de positions, nausées et vomissements [72]. Les céphalées sont présentes chez 40% des patients porteurs de glioblastomes [73].
- + Baisse d'acuité visuelle (BAV), diplopie par atteinte du nerf abducens, un œdème papillaire, à rechercher au fond d'œil [72]. Les troubles visuels sont présents chez 10% des patients porteurs de glioblastomes [73].
- + Vomissements : classiquement en jet et permettent de calmer les céphalées. Ils sont présents chez 23% des patients porteurs de glioblastomes [73].
- + Chez l'enfant, le syndrome d'HTIC peut se manifester uniquement par un fléchissement des acquisitions, modifications du comportement et difficultés scolaires. La progression tumorale peut entraîner par la suite une évolution vers un engagement [74]. Chez le nourrisson, plusieurs symptômes peuvent révéler le syndrome d'HTIC : une macrocrânie caractérisée par un périmètre crânien > 2 DS au-dessus de la normale, une augmentation de la tension de la fontanelle antérieure et disjonction des sutures [75]. Le regard « en coucher de soleil » est caractéristique et correspond à une déviation permanente vers le bas des globes oculaires avec rétraction de la paupière supérieure [72].

2. Crises convulsives :

L'épileptogénèse des tumeurs cérébrales est multifactorielle [76]. La croissance tumorale induit des changements de l'équilibre électrique, des modifications chimiques avec une réduction de la glutamine synthétase, une hypoxie tissulaire avec acidose et production de radicaux libres [76]. Les crises convulsives surviennent chez 30% des patients atteints de glioblastomes [76].

3. Déficit moteur

Les patients atteints de glioblastomes présentent un déficit moteur d'origine central [77] . Il traduit une atteinte de l'hémisphère cérébrale au niveau du cortex, de la capsule interne, ou du centre semi-ovale [77]. Cette atteinte peut être par envahissement, compression, ou par atteinte vasculaire [78]. Le déficit moteur est présent chez 27% des patients atteints de glioblastomes [77].

4. Trouble des fonctions supérieures

L'atteinte des fonctions supérieures est fréquente en cas de glioblastomes [77]. Elle comprend les troubles d'attention, des fonctions exécutives, des fonctions intellectuelles, des fonctions visuo-spatiales, et du langage [77]. Ils sont présents chez 28% des patients porteurs de glioblastomes dont 15% présentent une perte de mémoire, 5% présentent une confusion mentale et 8% présentent un trouble de langage [77] .

5. Atteinte des nerfs crâniens

L'atteinte des nerfs crâniens est présente chez 10% des patients atteints de glioblastomes, dont 4% présentent une atteinte du nerf optique [77].

Le tableau 10 résume les principaux signes cliniques en fonction de la localisation des glioblastomes [77].

Tableau 10. Principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale

[77]

Localisation de la tumeur	Signes cliniques
Frontale	Syndrome frontal avec apragmatisme, désinhibition, troubles de l'attention et de la concentration, amnésie des faits récents, grasping.
Pariétale	Hémihypoesthésie, hémias-téréognosie, quadranopsie inférieure controlatérale, aphasie, apraxie.
Temporale	Aphasie, apraxie, troubles mnésiques, quadranopsie supérieure controlatérale
Calleuse	Hémi-parésie controlatérale
Noyau gris et capsule interne	Déficit sensitivomoteur controlatéral, hydrocéphalie, hémi-parésie proportionnelle.
Occipitale	Troubles visuels

6. Etat général

L'indice de performance de Karnosky permet d'évaluer l'état général du patient. Il repose sur l'étude des symptômes du patient et sont besoin d'assistance médicale [78]. L'indice de performance de Karnofsky (Karnofsky Performance Status Scale – KPS) (**Tableau 11**) a été conçu en 1949 pour évaluer l'autonomie du patient [78]. Il permet de prédire une évolution vers le décès chez les patients ayant un score bas [78].

Le Mini Mental Scale Examination (MMSE) (**Figure 10**) _permet d'évaluer l'état cognitif du patient en se reposant sur quelques questions simples [78]. Il est utilisé initialement pour évaluer l'état neurologique du patient avant le début du traitement [78]. Les patients avec un score MMSE \leq 26 avaient une survie globale de 31% comparée à 76% des patients ayant un score MMSE normal [78].

L'indice de performance OMS permet d'évaluer l'état général du patient (Tableau 12) [78].

Tableau 11. Indice de performance de Karnosky [79]

Pourcentage	Critère
100%	Etat général normal – Pas de plaintes, ni signes de maladie
90%	Activité normale – Symptômes mineurs – Signes mineurs de maladie
80%	Activité normale avec difficultés – Symptômes de la maladie
70%	Capable de s'occuper de lui-même – Incapable de travailler normalement
60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
40%	Invalide – Besoin de soins spécifiques et d'assistance
30%	Complètement invalide – Indication d'hospitalisation – Pas de risque imminent de mort
20%	Très invalide – Hospitalisation nécessaire – Traitement intensif
10%	Moribond
0%	Décédé

**MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)
TRADUIT EN MINI MENTAL SCORE (MMS)**

Ce test ne permet pas de faire un diagnostic étiologique. Il explore les fonctions cognitives.

Test	Question ou instruction	cotation	Nombre maximum de points	
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : - année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5	
Orientation dans l'espace	Demander : - nom du cabinet - de la ville - du département - de la région - étage	1 point par bonne réponse	5	
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3	
Soustraction de 7	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5	Retenir uniquement le meilleur des deux scores
Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5	
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3	
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2	
Répéter une phrase	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1	
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3	
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit "fermez les yeux" et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1	
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1	
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1	

TOTAL maximum 30 points

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à

- 19** pour les patients ayant bénéficié de **0 à 4** ans de scolarité ;
- 23** pour les patients ayant bénéficié de **5 à 8** ans de scolarité ;
- 27** pour les patients ayant bénéficié de **9 à 12** ans de scolarité ;
- 29** pour les patients ayant le **baccalauréat**.

Figure 10. Score MMSE [79]

Tableau 12. Score OMS [79]

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction.
1	Activité physique diminuée, mais malade ambulatoire et capable de travailler.
2	Ambulatoire, capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50 % des heures de veille.
3	Capable seulement de quelques activités, alité ou au fauteuil de 50 à 99 % des heures de veille.
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

B. Examen neurologique

1. Examen de la marche

L'examen de la marche se fait par l'observation de l'axe du corps avant et après occlusion des yeux recherche des oscillations, une déviation latéralisée, et recherche également un mouvement des muscles tibiaux antérieurs [79].

2. Examen de la force musculaire

L'examen de la force musculaire Se fait par l'appréciation de la force globale et segmentaire.

✚ Appréciation de la force musculaire globale :

- Membres inférieurs : L'appréciation de la force musculaire globale se fait par la manœuvre de Mingazzini et la manœuvre de Barré [79].
- Membres supérieurs : Elle est appréciée par l'épreuve des bras tendus [79].

✚ Appréciation de la force musculaire segmentaire : Elle permet d'étudier la force musculaire d'un groupe de muscle. **Le tableau 13** représente l'échelle d'évaluation de la force musculaire segmentaire [79].

Tableau 13. Echelle d'évaluation de la force musculaire segmentaire [79].

0	absence de contraction
1	contraction sans effet moteur
2	avec déplacement (mais pas contre la pesanteur)
3	contraction contre la pesanteur
4	contraction contre résistance
5	Normal

3. Examen du tonus musculaire

L'examen du tonus musculaire se fait par :

- ✚ Etude de la résistance passive : en étudiant le ballant des articulations distales (cheville, poignet) [79].
- ✚ Etude de la résistance à la mobilisation : en recherchant une hypertonie présente lors de l'atteinte du faisceau cortico-spinal, ou une hypotonie lors de l'atteinte des voies périphériques et lors de la phase initiale de l'atteinte du faisceau cortico-spinal [79].

4. Reflexes ostéo-tendineux (ROT)

Les ROT peuvent être normaux, vifs, ou abolis. Des ROT vifs peuvent orienter vers un syndrome pyramidal [79]. Une aréflexie ostéo-tendineuse peut relever d'une cause centrale (atteinte pyramidale à la période flasque), d'une interruption de l'arc réflexe (lésion des cornes antérieures de la moelle) ou périphérique par atteinte nerveuse [79].

5. Coordination motrice

- ✚ Au membre supérieur : la manœuvre doigt–nez consiste à mettre le bout de son index sur le bout de son nez. La présence d'une hypermétrie oriente vers un syndrome cérébelleux [79].
- ✚ Au membre inférieur : la manœuvre talon–genou consiste à mettre le talon d'un membre sur le genou du membre contre–latéral [79]. La présence d'une hypermétrie oriente vers un syndrome cérébelleux [79].

6. Sensibilité

L'évaluation de la sensibilité se fait par un examen bilatéral et comparatif, comparant les segments proximaux et les segments distaux [79].

✚ Sensibilité lemniscate :

- La sensibilité au tact : en promenant un coton sur la peau [79].
- La sensibilité profonde : En recherchant des erreurs de la position du gros orteil chez un patient aux yeux fermés [79]. La sensibilité vibratoire se fait à l'aide d'un diapason posé sur la surface osseuse [79].

✚ Sensibilité thermo–algique : L'examen de la sensibilité à la douleur se fait par une épingle, la sensibilité thermique se fait par des tubes remplis d'eau chaude et d'eau froide [79].

7. Examen des nerfs crâniens se fait par l'examen systématique

✚ Du champ visuel : Permet d'explorer le nerf II [79].

✚ Oculomotricité : Examine les nerfs III, IV, VI.

➤ Extrinsèque :

- Volontaire : En demandant au sujet de regarder dans toutes les directions [79].
- Automatique : En demandant au sujet de suivre du regard une cible [79].

- Reflexe : En demandant au sujet de fixer le nez de l'examineur qui se déplace dans toutes les directions [79].
- Intrinsèque : L'éclairement de la rétine entraîne la constriction de la pupille ipsilatérale (réflexe photomoteur) et controlatérale (réflexe consensuel) [3].
- ✚ Examen du trijumeau (le nerf V): L'examineur effleure avec une compresse les différents territoires du trijumeau [79].
- ✚ Examen du nerf facial (le nerf VII) : Se fait par l'inspection de la face au repos à la recherche d'une asymétrie, puis lors des mimiques (souffler, siffler, sourire, fermer les yeux) [79].
- ✚ Equilibre et audition (le nerf VIII) :
 - Equilibre : Le patient se met debout, les index tendus vers les pouces de l'examineur. A la fermeture des yeux on recherche une déviation des index, un nystagmus [79].
 - Audition : L'examen de l'audition se fait en mettant un diapason au niveau de la mastoïde, pour distinguer entre la surdité de perception et la surdité de transmission [79].
- ✚ Phonation et déglutition (les nerfs IX–X–XI) :
 - L'examen du nerf IX se fait par la recherche d'une voie nasonnée, d'une asymétrie du palais [79].
 - L'examen du nerf XI se fait en haussant les épaules contre résistance [3].
 - Motricité linguale (le nerf XII): en recherchant une déviation de la langue quand le patient la tire [79].

8. Examen de la vigilance et des fonctions cognitives

- ✚ Examen de la vigilance : se fait par l'évaluation du GCS (Glasgow Coma Scale) (**tableau 14**) [79]. Le score de Glasgow permet d'évaluer l'état de conscience du patient.

Tableau 14. Score de Glasgow [79].

Notation	Ouverture des yeux	Réponse verbale	Réponse motrice
1	nulle	nulle	Nulle
2	à la douleur	incompréhensible	extension stéréotypée
3	à la demande	inappropriée	flexion stéréotypée
4	spontanée	confuse	Evitement
5		normale	Orientée
6			aux ordres

- ✚ Examen des fonctions cognitives : L'examineur va évaluer les fonctions suivantes [79] :
 - Le langage : examiner le versant réceptif oral et écrit et le versant expressif oral et écrit [79].
 - Les capacités visio-spatiales : en réalisant un dessin ou une figure géométrique sur ordre ou sur copie [3].
 - Le calcul [3].
 - La mémoire : se fait par l'entretien avec le patient et son entourage, en examinant la mémoire de la vie quotidienne, la mémoire autobiographique, la mémoire sociale et collective et la mémoire sémantique [79].
 - Les fonctions exécutives [79].

V. Diagnostic radiologique

A. Objectifs

Devant la suspicion d'une tumeur cérébrale, la réalisation d'un scanner cérébral avec ou sans injection de produit de contraste et surtout d'une IRM avec injection de gadolinium est systématique [78]. Ces examens ont pour buts :

- Localiser le processus expansif : sus-tentorial, sous-tentorial, intra- ou extra-parenchymateux, uni ou multifocal [78].
- Préciser ses caractéristiques : homogène ou hétérogène, rechercher une prise de contraste, un effet de masse sur les structures de voisinage, un œdème périlésionnel, des calcifications, des plages kystiques et des plages d'allure nécrotiques [78].
- Apporter des arguments pour le diagnostic différentiel [78].
- Diagnostiquer certaines complications : hémorragie, hydrocéphalie, engagement, méningite tumorale [78].
- Préciser l'opérabilité de la tumeur : limites de la tumeur et rapports avec les zones fonctionnelles [79].
- Evaluer l'impact du traitement sur la tumeur : réponse, stabilité ou progression des lésions [79].
- Rechercher une progression ou récurrence infraclinique précoce [79].

B. Techniques d'imagerie

L'IRM est l'examen de référence dans le diagnostic des tumeurs Cérébrales [80]. Les séquences conventionnelles sont T1, T2 et Flair [80]. Elle est également réalisée en séquence de diffusion, séquence de perfusion et en séquence de spectroscopie par résonance magnétique (SRM) [81]. Les résultats permettent d'évoquer le diagnostic, de guider l'attitude thérapeutique et d'établir le pronostic [81]. La TDM est utilisée en deuxième intention en raison de sa disponibilité et de son accessibilité.

1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est l'examen de référence des tumeurs cérébrales. Elle permet de réaliser une exploration de la totalité du névraxe, nécessaire dans le bilan des tumeurs cérébrales [80]. Typiquement, L'IRM objective un processus à limites irrégulières, de signal hétérogène, prenant le contraste avec un œdème périlésionnel [80].

1.1. Séquence pondérées en T1

Elles seront préférentiellement réalisées en Echo de spin ou en Fast Spin Echo (FSE). Ceci permet d'obtenir une bonne visualisation des rehaussements après injection de produit de contraste [82]. Un délai minimal de 10 minutes entre le moment de l'injection et la réalisation des séquences après injection permet une imprégnation optimale de l'espace interstitiel des lésions [82]. La barrière hématoencéphalique (BHE) est souvent absente ou rompue [82]. La **figure 11** est une IRM cérébrale en coupe axiale T1 injectée objectivant un processus frontal (service de radiologie–CHU Hassan II).

1.2. Séquences pondérées en T2

Elles seront le plus souvent réalisées en FSE [80]. Pour les tumeurs non rehaussées par l'injection, un plan de coupe supplémentaire en spT2 orthogonal au premier est nécessaire [80]. En pratique, il est possible de réaliser d'abord un plan en spT1, un plan en spT2, puis trois plans de l'espace après injection de produit de contraste [80].

1.3. Séquences Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

Elles permettent d'obtenir des images fortement pondérées en T2 tout en annulant le signal du LCR [80]. Ces séquences permettent une meilleure différenciation de la tumeur et de l'œdème avec une meilleure caractérisation des portions kystiques ou nécrotiques des tumeurs [80].

1.4. Les séquences en écho de gradients

Elles sont réalisées en sPT1 qui a pour avantages leur rapidité et la possibilité d'imagerie 3D [80].

1.5. Imagerie de perfusion

Elle permet d'évaluer la vascularisation de la tumeur ainsi que l'évaluation de son grade histologique en calculant le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) [82]. Elle permet d'évaluer la réponse thérapeutique à la radiothérapie [80].

La **figure 11** est une IRM cérébrale en coupe axiale en séquences T1, T1 injectée, T2, FLAIR objectivant un processus pariétal [81].

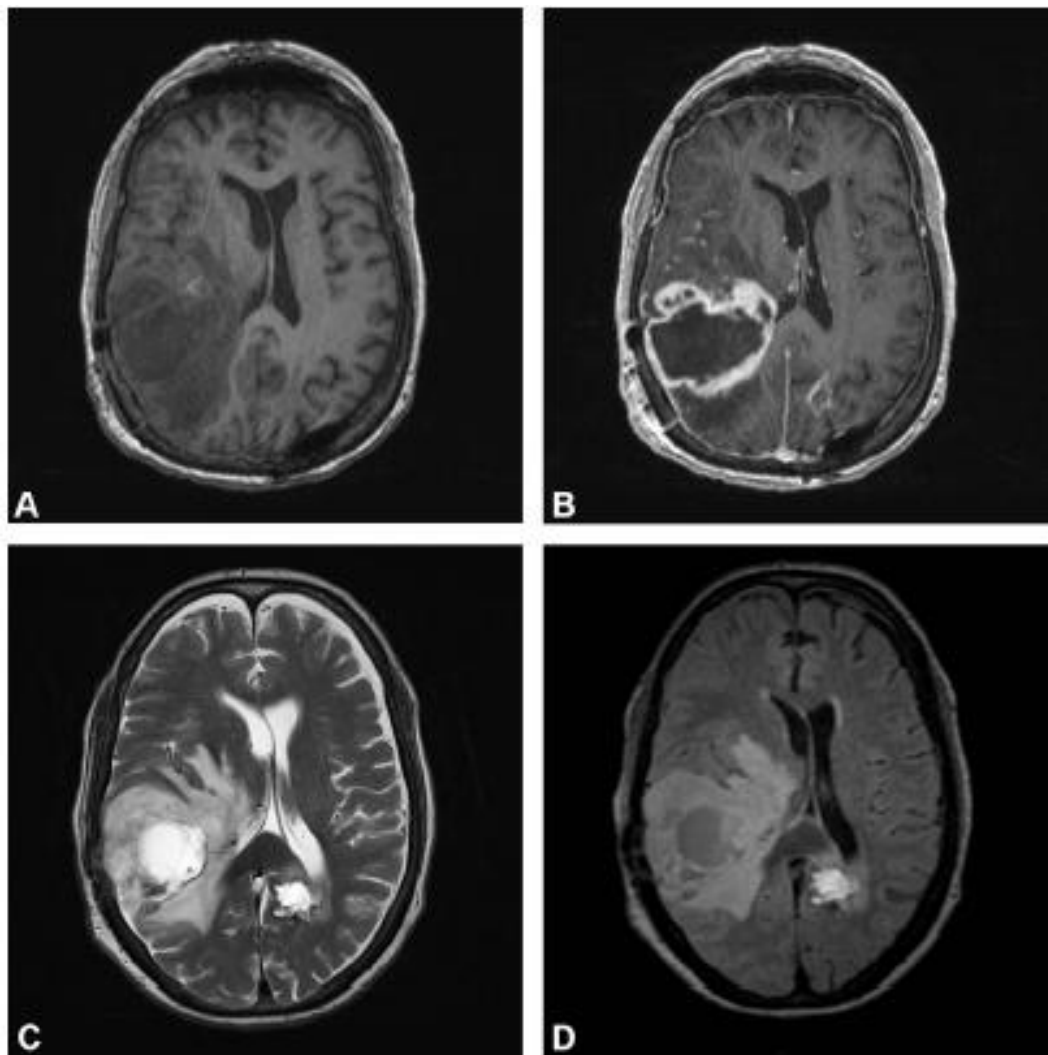


Figure 11. Aspect du glioblastome en IRM en séquence pondérée T1 (A), après injection de gadolinium (B), en pondération T2, en séquence FLAIR (Service de radiologie– CHU Hassan II)

1.6. Imagerie de diffusion

L'imagerie de diffusion permet de renseigner sur la cellularité d'un tissu en étudiant la mobilité microscopique de l'eau [80]. Elle permet de différencier des masses tumorales, kystiques, les abcès, les hémorragies et les zones de démyélinisation [80]. La **figure 12** est une IRM cérébrale en coupe axiale en séquences de diffusion objectivant un processus temporo-pariétal (Service de radiologie–CHU Hassan II)

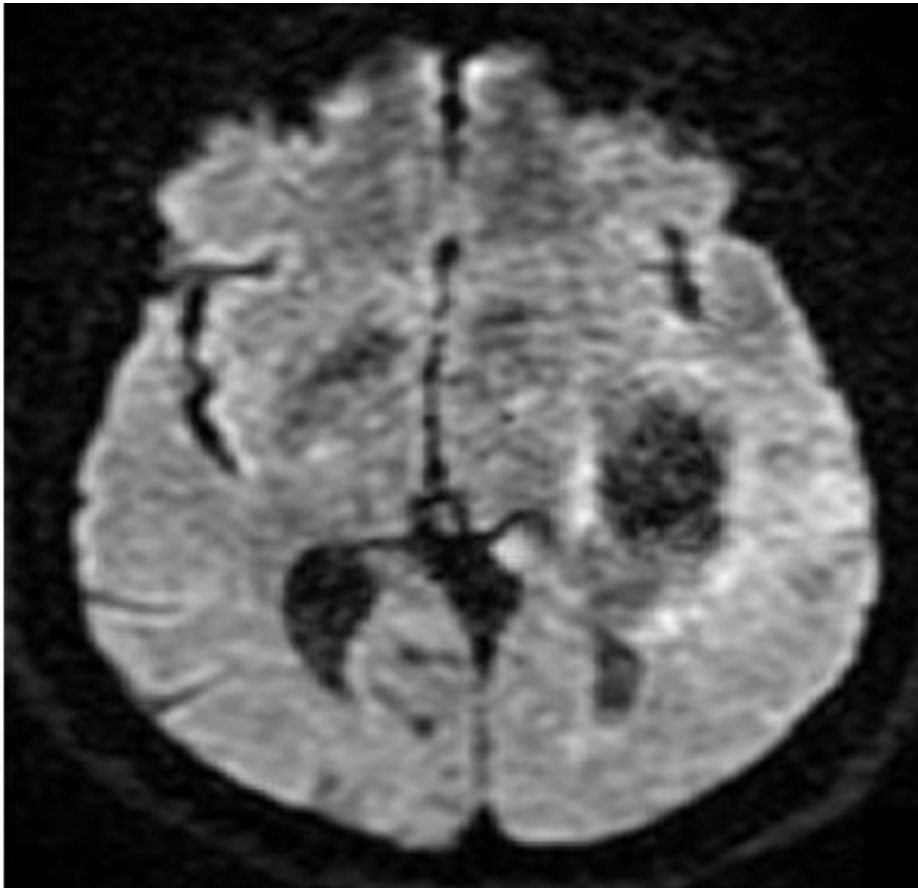


Figure 12. IRM en séquence de diffusion, montrant tumeur tissulaire intra-axiale hémisphérique temporo-pariétale gauche hypointense (Service de radiologie-CHU Hassan II)

1.7. Spectroscopie par résonance magnétique

Elle permet de procurer des informations biochimiques sur les glioblastomes en étudiant différents noyaux atomiques (hydrogène, phosphore, fluor et carbone) (Figure 13) [80].

Les principaux métabolites étudiés sont :

- ✚ N-acétylaspartate (NAA) total : marqueur de la densité et de la viabilité neuronale. Son pic principal est détecté à 2,02 ppm [80].
- ✚ Choline (Cho) totale : marqueur de la densité, de l'intégrité membranaire, et de la prolifération tumorale. Son pic principal est détecté à 3,22 ppm

[80].

- ✚ Créatine (Cr) totale : marqueur du métabolisme énergétique, son pic principal est détecté à 3,03 ppm. Dans les gliomes de haut grade, le taux de créatine est diminué en raison de leur fort besoin énergétique [80].
- ✚ Lactate/Lipides (Lac+Lip) total : N'apparaissent sur le spectre qu'en cas de situation anormale. Le lactate est un marqueur du métabolisme anaérobie et les lipides sont un marqueur de la destruction tissulaire. Le pic de lactate peut être élevé dans les régions ischémiques ou de cytopathie mitochondriale. Le pic de lipides peut être élevé dans les tumeurs prolifératives et les altérations de la gaine de myéline [80].
- ✚ Myo-Inositol (MIn) : marqueur de l'activité des cellules gliales, son pic principal est détecté à 3,56 ppm. Le pic de myo-inositol peut être observé dans des cas d'activation gliale, tumeurs gliales ou lors d'une gliose réactionnelle [80].

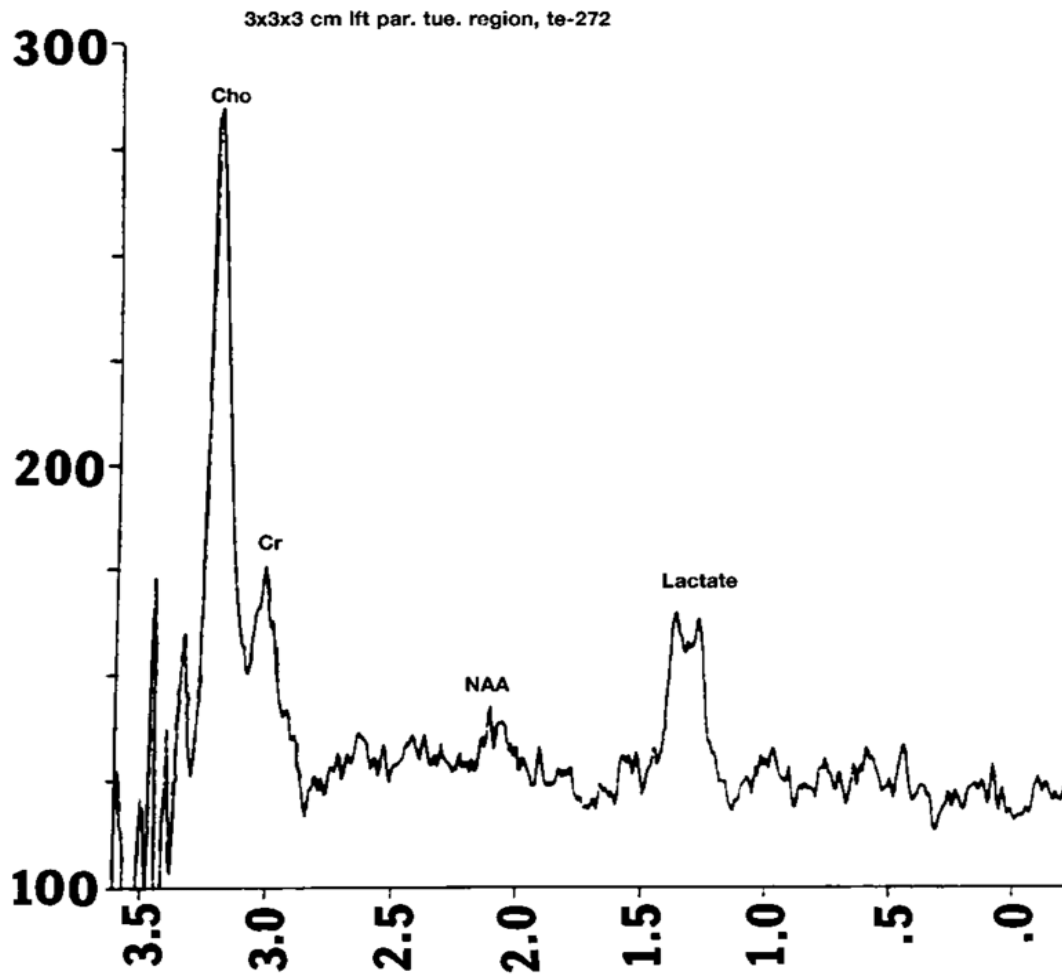


Figure 13. Métabolites retrouvés en spectroscopie protonique d'un glioblastome

[80].

2. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM est utilisée en deuxième intention après l'IRM pour le diagnostic des tumeurs cérébrales [80]. Elle est fréquemment utilisée vu son moindre coût et sa plus grande disponibilité. Elle permet d'obtenir le diagnostic topographique et le diagnostic d'agressivité et rechercher un effet de masse [80]. Typiquement, la TDM objective une tumeur hétérogène, mal-limitée, avec présence nécrose ou hémorragie, avec prise de contraste et un important œdème périlésionnel [80]. La **figure 14** est une TDM cérébrale en coupe axiale objectivant un processus occipital (Service de radiologie-CHU Hassan II).

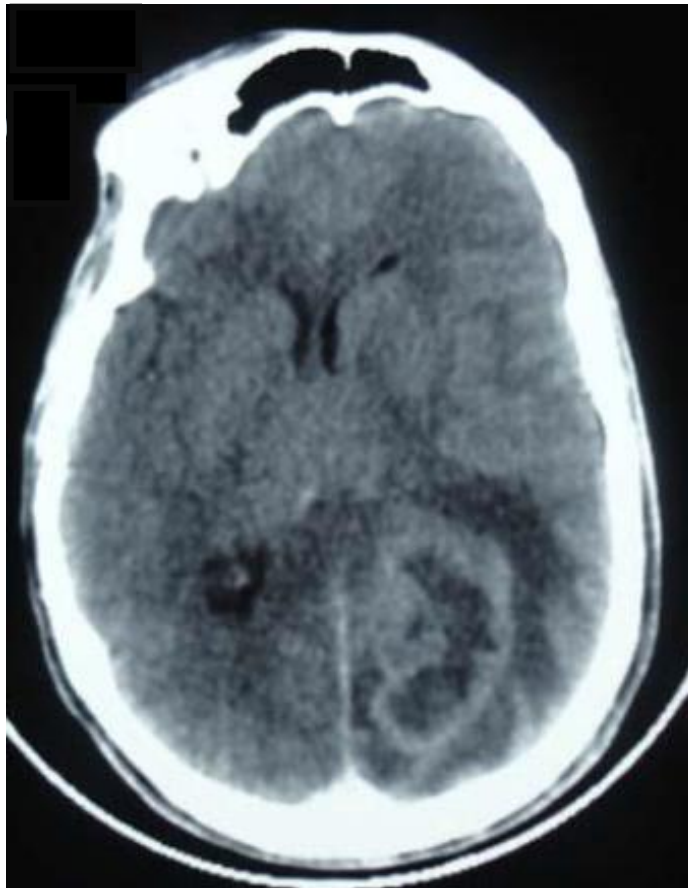


Figure 14. Image scanographique en coupe axiale injectée objectivant un processus intra-axial hémisphérique occipital mal limité hétérogène (Service de radiologie-CHU Hassan II de Fès)

3. Tomographie par émission de positons

Elle permet d'obtenir une image de la distribution d'un traceur radioactif dans le corps humain (**figure 15**) [82]. Les traceurs utilisés sont : un analogue du glucose marqué au fluor 18 (18-FDG), et un acide aminé, la méthionine marquée au carbone 11, L-méthyl-11C-méthionine ou 11CMET [83].

La sensibilité diagnostique de la TEP 11C-MET varie entre 76 et 95% selon les études [84]. Ceci est dû à l'importance de la consommation du glucose au sein du parenchyme cérébral sain. La captation est inversement corrélée au pronostic [82].

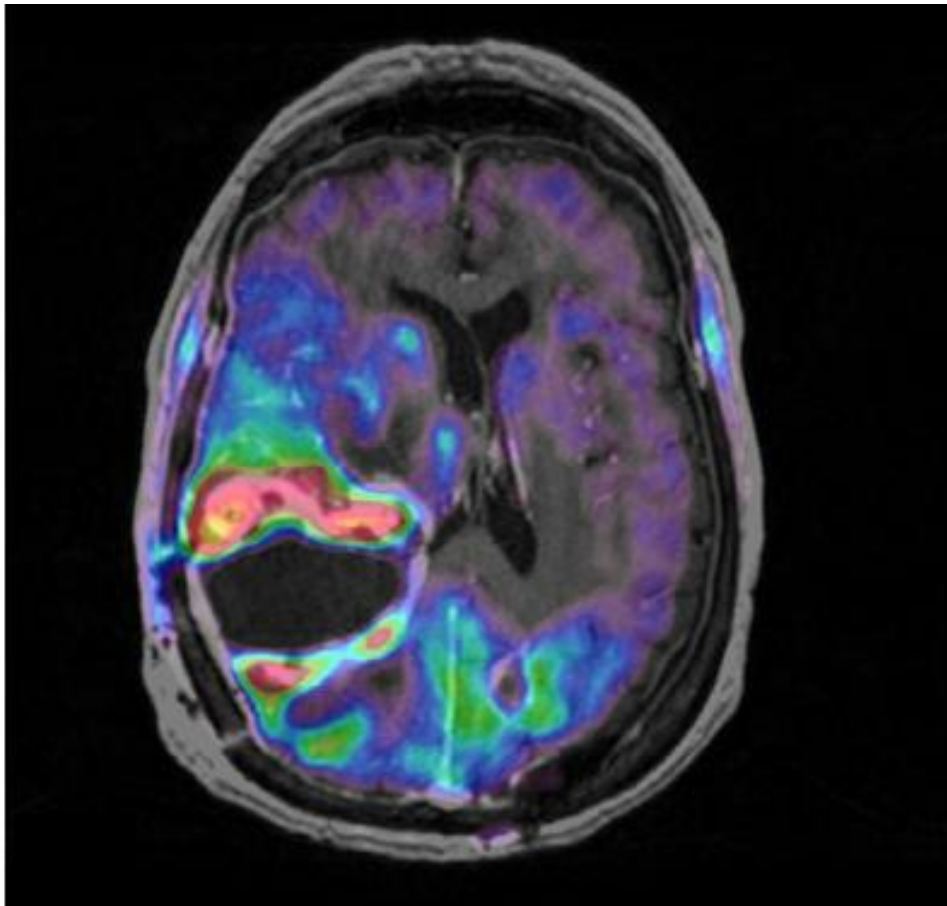


Figure 15. Tomographie par émission de positon au 18F-fluoro-éthyl-tyrosine (FET) d'un processus intra-axial pariétal [83]

4. Artériographie :

Elle permet d'objectiver les néo-vaisseaux tumoraux, le refoulement des vaisseaux par la tumeur et la présence d'un shunt artério-veineux [81].

C.Diagnostic topographique

Les glioblastomes prédominent au niveau de la région supra-tentorielle, il n'existe pas de prédominance en fonction de l'hémisphère droit ou gauche. La localisation la plus fréquente est pariétale (51%), temporale (31%), frontale (28%), et occipitale (10%) [80].

D. Diagnostic d'agressivité

Les critères de malignité sont l'aspect mal limité, hétérogène, nécrosé, l'œdème périlésionnel, l'envahissement des structures adjacentes, et la majoration sur deux examens successifs [82] . Le rehaussement après injection de produit de contraste correspond à la néovascularisation tumorale et à l'extravasation à travers la BHE [82].

VI. Diagnostic anatomopathologique des glioblastomes

A. Biopsie

La biopsie permet d'avoir des fragments de la tumeur, elle est pratiquée en cas de :

- ✚ Non opérabilité : état général et/ou comorbidités [83].
- ✚ Doute sur une tumeur non chirurgicale : lymphome, lésion inflammatoire [83].
- ✚ tumeur non résécable : caractère diffus (bi-hémisphérique, gliomatose), localisation inaccessible (noyaux gris centraux, l'espace perforé antérieur) [83].

La biopsie doit répondre à certaines règles : tissu analysable (non altéré), en quantité suffisante (nombreuses analyses effectuées), et suffisamment représentatif de la tumeur (prise de contraste) [83]. On distingue les biopsies à ciel ouvert, et les biopsies stéréotaxiques avec ou sans cadre (**figure 16**). Elle permet de réaliser un échantillon de la lésion afin de réaliser une étude histo-moléculaire [84] .



Figure 16. Image montrant un neurochirurgien réalisant une biopsie sous repérage stéréotaxique (Service de Neurochirurgie, CHU Hassan II de Fès)

B. Biopsie-exérèse

Une résection tumorale complète ou partielle peut être réalisée lorsque la localisation tumorale est accessible et le patient est opérable afin de décider du déroulement opératoire [83].

C. Place de l'examen extemporané

Il peut être utilisé pour déterminer si le prélèvement est représentatif lors de la réalisation de biopsie tumorale [83]. Il est utile en cas de discordance clinico-radiologique lors d'une chirurgie à ciel ouvert pour décider du déroulement opératoire [84].

D. Aspect histologique

Les cellules tumorales sont polymorphes avec une densité cellulaire élevée [84]. Les cellules peuvent être géantes, multi-nucléées, globuleuses ou fusiformes [84]. Il peut s'associer parfois des infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires [84].

Les atypies cytonucléaires sont fréquentes avec des noyaux hyperchromatiques, nucléolés, de taille et forme différente et les mitoses sont nombreuses [84]. Il existe une prolifération microvasculaire d'aspect pseudo-glomérulaire qui entoure une zone nécrotique [84]. Classiquement, la nécrose a un aspect pseudo-palissadique [84]. Le grade histo-pronostique se base sur la cellularité, le nombre de mitoses, présence de vaisseaux anormaux et les foyers de nécrose (**Figure 17**) [84]. L'étude immuno-histochimique repose sur la recherche de la protéine p53 et l'immunomarquage à la GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) (**figure 18**) dans la forme classique des glioblastomes [84]. Dans la forme à petite cellule et épithéloïde, cet immunomarquage est négatif [84]. On distingue deux composantes des glioblastomes:

✚ La composante solide : formée par les cellules tumorales en contact les

unes avec les autres. Leurs fréquentes mitoses engendrent une densité cellulaire très élevée [84]. La masse de cellules tumorales déclenche le phénomène de néoangiogénèse afin de permettre une prolifération cellulaire [84]. La composante solide comporte souvent foyer nécrotique [84]. La nécrose palissadique (NP) est située au bord du foyer de nécrose et est caractéristiques des glioblastomes [84].

- ✚ La composante infiltrante : caractérisée par des cellules isolées qui se détachent du corps solide et se déplacent dans le tissu cérébral intact, causant ainsi des récives rapides des glioblastomes [84]. Ces cellules sont difficiles à localiser et peuvent apparaitre sous forme de noyaux nus, ovoïdes ou très atypiques dans un parenchyme cérébral présentant peu d'altération avec absence de néoangiogénèse [84]. D'autres aspects morphologiques peuvent être observés à distance de la composante solide : infiltration sous-piale simulant une couche surnuméraire, satellitose périneurale ou infiltration des espaces de Virchow-Robin [84].

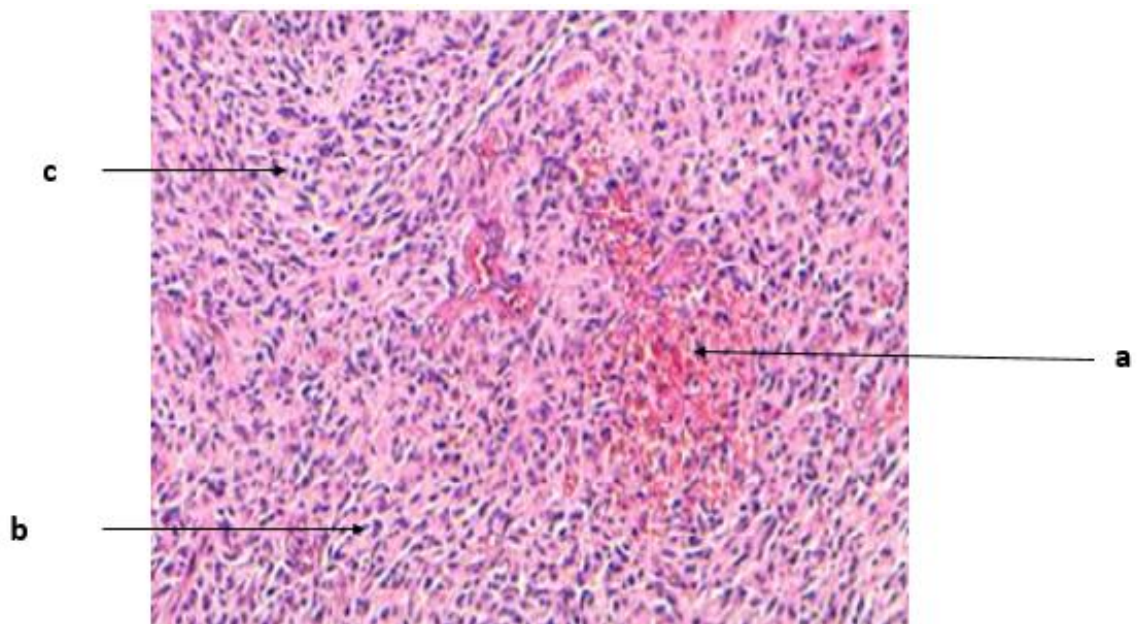


Figure 17. Prolifération tumorale à composante gliale (HESx100) fait de (a) nécrose, (b) cellules allongées avec des noyaux volumineux et (c) des mitoses (Laboratoire d'anatomie pathologique–CHU Hassan II de Fès).

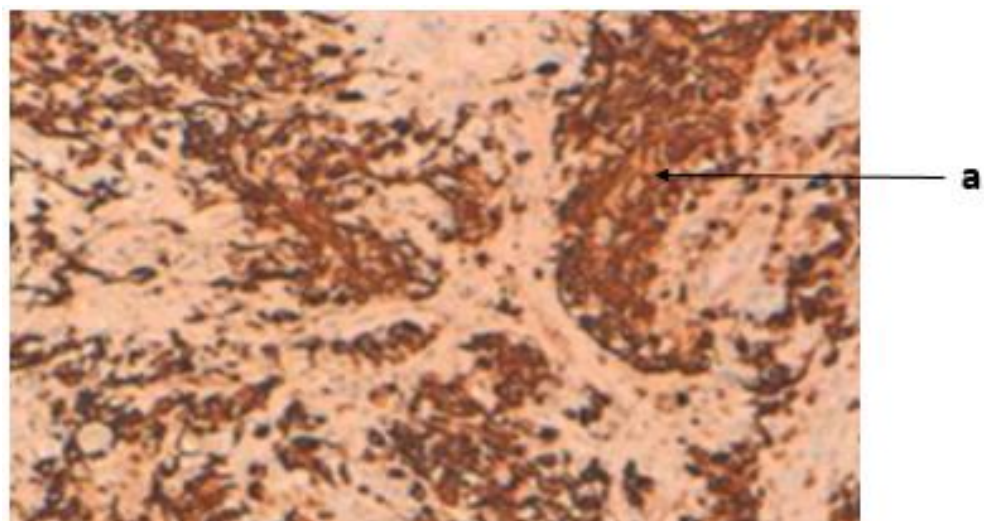


Figure 18. (a) Immunomarquage à la GFAP d'un glioblastome (HESx100) (Laboratoire d'anatomie pathologique–CHU Hassan II de Fès).

E. Classification OMS des tumeurs gliales

1. Généralités

La classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales est une classification histo-moléculaire [84]. En effet, celle-ci se base non seulement sur les caractéristiques histologiques des tumeurs cérébrales mais également sur les caractéristiques moléculaires [84]. Les caractéristiques histologiques sont obtenues en utilisant le microscope optique et la coloration HES [84]. Le grade d'une tumeur se fonde sur le degré de différenciation tumorale, l'activité mitotique, le degré d'atypies cytonucléaires et l'extension de la nécrose [84]. Le grade de différenciation varie du grade I (bénin) au grade IV (hautement malin) [84]. Ainsi, l'étude histologique permet de déterminer la similarité de la cellule tumorale avec la cellule normale et de déterminer son niveau de différenciation [84]. Les caractéristiques moléculaires sont obtenues par séquençage ou par immunohistochimie [84]. Elle permet le classement des tumeurs cérébrales en fonction de leur caractéristiques moléculaires et d'établir des groupes diagnostiques en fonction de ces caractéristiques [84].

2. Rappel Classification OMS 2007 des gliomes

La classification OMS 2007 est une classification histologique pure [84]. Elle permet de classer les tumeurs cérébrales en fonction du type cellulaire prédominant et leur degré de malignité (atypie nucléaire, densité cellulaire, différenciation cellulaire, présence de microvascularisation et de nécrose) [84].

3. Principaux types de gliomes selon la classification OMS 2007

Le tableau 15 résume les principaux types de gliomes selon la classification OMS 2007 [84].

Tableau 15. Principaux types de gliomes selon la classification de l'OMS 2007 [84].

Tableau 15.1 : Tumeurs astrocytaires [84]

Tumeurs astrocytaires	
Tumeurs astrocytaires	Grade
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	Grade I
Astrocytome pilocytique	Grade I
Astrocytome pilocytique variant pilomyxoïde	Grade I
Astrocytome diffus	Grade II
✚ Fibrillaire	Grade II
✚ Protoplasmique	Grade II
✚ Gémistocytique	Grade II
Astrocytome anaplasique	Grade III
Xanthoastrocytome pléiomorphe	Grade II
Glioblastomes	Grade IV
✚ Glioblastomes à petites cellules	
✚ Glioblastomes à cellules lipidisées	
✚ Glioblastomes à contingent oligodendrogial	
Glioblastomes à cellules géantes	Grade IV
Gliosarcome	Grade IV
Gliomatose	Grade III

Tableau 15.2 : Tumeurs oligodendrogiales [84]

Tumeurs oligodendrogiales	
Tumeurs oligodendrogiales	Grade
Oligodendrogliome	Grade II
Oligodendrogliome anaplasique	Grade III

Tableau 15.3 : Tumeurs oligoastrocytaires [84]

Tumeurs oligoastrocytaires	
Tumeurs oligoastrocytaires	Grade
Oligoastrocytome	Grade II
Oligodendrogliome	Grade III

4. Glioblastomes et classification OMS

Les glioblastomes représentent la forme la plus maligne des tumeurs astrocytaires selon la classification OMS 2007 [84]. Des sous-types de glioblastomes peuvent être distingués:

- ✚ Glioblastomes et leur variants : GBM à cellules géantes, gliosarcomes [84].
- ✚ Glioblastomes avec aspect histologique particulier : GBM à petites cellules, GBM à cellules lipidisées, GBM avec contingent oligodendroglial [84].

Un « variant » représente un sous-groupe de tumeurs avec des caractéristiques histologiques et des interactions génétiques légèrement différentes du groupe dont il est issu [84]. Un pattern présente des caractéristiques histologiques à reconnaître vu qu'il pose un problème de diagnostic différentiel [85]. Les principales caractéristiques moléculaires utilisées afin de différencier entre ces différentes catégories de glioblastomes sont les gènes IDH 1 /IDH 2, les protéines du cytosquelette GFAP, Olig2 [85]. En 2014, la Société Internationale De Neuropathologie (Haarlem, Pays-Bas) a établi des recommandations pour l'utilisation de ces altérations moléculaires dans le diagnostic des tumeurs cérébrales [85]. Ces recommandations ont abouti à la révision de la classification OMS 2007 des tumeurs cérébrales et à l'inclusion des caractéristiques moléculaires dans la nouvelle classification : Classification OMS 2016 des tumeurs cérébrales [85].

5. La classification révisée OMS 2016 des tumeurs gliales

La classification OMS 2016 inclut les caractéristiques moléculaires suivantes : la mutation IDH, la mutation H3K27M, la délétion du chromosome 1p/19q, l'activation WNT, l'activation SHH, la mutation TP53, et l'altération C19MC [85]. Le **tableau 16** résume les caractéristiques moléculaires des tumeurs astrocytaires selon la classification OMS 2016.

Tableau 16. les caractéristiques moléculaires des tumeurs astrocytaires selon la classification OMS 2016 [85].

Tumeurs astrocytaires et oligodendrogiales diffuses	
Tumeurs astrocytaires et oligodendrogiales diffuses	Grades
Astrocytome diffus avec IDH muté	II
Astrocytome anaplasique avec IDH muté	III
Glioblastome IDH sauvage	IV
Glioblastome IDH muté	IV
Gliome diffus H3K27M muté	II
Oligodendrogliome IDH muté et codélétion 1p/19q	III
Autres tumeurs astrocytaires	
Autres tumeurs astrocytaires	grades
Astrocytome pilocytique	I
Astrocytome sub-épendymal à cellules géantes	I
Xanthoastrocytome pléomorphe	II
Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique	III

6. Comparaison entre la classification OMS 2007 et la classification OMS 2016

Le diagnostic des glioblastomes est devenu un diagnostic histo-moléculaire [86]. La mutation du gène IDH et la codélétion 1p/19q sont utilisées pour établir le diagnostic moléculaire des glioblastomes [87].

- ✚ IDH muté sans co-délétion 1p/19q : astrocytomes moléculaires [87].
- ✚ IDH sauvage : glioblastomes moléculaire [87].
- ✚ Codélétion 1p/19q : oligodendrogliome moléculaires [87].

Le **tableau 17** compare le diagnostic histologique et moléculaire des gliomes [87].

Tableau 17. Comparaison du diagnostic histologique et moléculaire des gliomes

[87].

Caractéristiques moléculaires suivant classification OMS 2016	Caractéristiques histologique suivant la classification OMS 2007		
	Astrocytome (OMS 2007)	Oligodendrogliome (OMS 2007)	Oligoastrocytome (OMS 2007)
IDH muté 1p/19q intact Perte ATRX	Astrocytome diffus, IDH muté.	Astrocytome diffus, IDH muté.	Astrocytome diffus, IDH muté.
IDH muté Codélétion 1p/19q ATRAX intact	Oligodendrogliome IDH muté avec codélétion 1p/19q.	Oligodendrogliome IDH muté avec codélétion 1p/19q.	Oligodendrogliome IDH muté avec codélétion 1p/19q.
IDH sauvage	Glioblastome IDH sauvage	Oligodendrogliome, NOS.	Astrocytome diffus, IDH sauvage

L'analyse moléculaire des tumeurs gliales repose sur la détermination du statut IDH, la codélétion 1p/19q, et le statut ATRX [89]. Elle permet d'établir des groupes diagnostiques et pronostiques homogènes. Ainsi, la plupart des tumeurs IDH sauvage même présentant les caractéristiques histologiques et radiologiques d'un astrocytome diffus sont actuellement classées comme glioblastome suivant les recommandations de l'OMS établies en 2016 [88].

VII. Diagnostic moléculaire des glioblastomes

A. Glioblastomes primitifs et secondaires

Les glioblastomes sont divisés en glioblastomes primitifs (lésions de grade IV de novo) et glioblastomes secondaires (progression d'astrocytomes diffus de grade II et grade III selon la classification OMS 2016) [88]. Les glioblastomes primaires et secondaires possèdent des caractères histologiques similaires mais une signature moléculaire différente [88]. Le **tableau 18** résume les principales caractéristiques moléculaires des glioblastomes primitifs et secondaires.

Tableau 18. Marqueurs moléculaires des glioblastomes primitifs et secondaires [88]

Marqueurs moléculaires	Glioblastomes primitifs	Glioblastomes secondaires
Mutation IDH	5%	75%
Amplification/Mutation du gène EGFR	36–60%	10%
Mutation PTEN	25%	4%
Délétion CDK2A–p16 ^{INK4a}	31–78%	8%
Mutation TP 53	28%	65%
Mutation du promoteur MGMT	36%	75%

B. Sous types de glioblastomes

A partir des altérations moléculaires des glioblastomes étudiée par le TCGA, quatre sous types de tumeurs gliales ont été distingués (**tableau 19**) [89]:

Tableau 19. Caractéristiques moléculaires des sous-types de glioblastomes [89]

Sous types de glioblastomes	Caractéristiques moléculaires
Sous-type classique	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Perte du chromosome 10 ✚ Amplification du chromosome 7 ✚ Amplification/Mutation de l'EGFR ✚ Élévation du MAPK ✚ surexpression des protéines Notch 1, Notch 3.
Sous-type proneural	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Mutation IDH1 ✚ Mutation PDGFRA, CDK6, CDK4, CDK4 Met. ✚ Activation PIK3 ✚ Inhibition 4EBP1
Sous-type mésenchymateux	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Mutation silencieuse/ Délétion NF1 ✚ Mutation ponctuelle du gène PTEN ✚ Activation de la voie MAPK ✚ Inhibition de la voie de signalisation mTOR
Sous-type neural	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Expression du NLP, de la synaptogamine ✚ Surexpression de l'EGFR

Le sous-type proneural est associé avec un diagnostic à un âge plus jeune et une meilleure survie [90]. Ceci est dû à la présence de la mutation IDH 1 qui est également présente au niveau de 85% des glioblastomes secondaires [89].

La classification moléculaire des glioblastomes peut s'avérer difficile vu la présence d'une hétérogénéité moléculaire intra-tumorale avec apparition de sous-classes moléculaires au niveau de la même tumeur [90]. Ceci explique d'une part la difficulté de caractériser les biomarqueurs tumoraux et d'autre part la résistance aux thérapies ciblées [89].

Certains glioblastomes expriment une hétérogénéité au niveau cellulaire avec la présence d'une sous population cellulaire ayant les mêmes caractéristiques que les cellules souches [90]. Ils sont capables de renouvellement et de différenciation en

cellules neuronales, macrogliales et mixtes [91]. L'analyse moléculaire de ces cellules souches a permis d'identifier les signatures moléculaires neuronales et macrogliales [90]. Ils possèdent les marqueurs de surface CD 133, CD 15 et ALD1A3 capable de moduler les voies de signalisation et de promouvoir la tumorigenèse par les voies Hedgehog et Notch [89]. Les GBSC (Glioblastoma Stem Cells) de sous-type mésenchymateux (35–40% des cas) possèdent un phénotype plus agressif avec une résistance à la radiothérapie [90]. Ils sont capables de changer de phénotype une fois exposés au stress cellulaire (radiothérapie) et changer de microenvironnement cellulaire comme les cellules endothéliales et les péricytes, améliorant ainsi les conditions de croissance tumorale (**Figure 19**) [90].

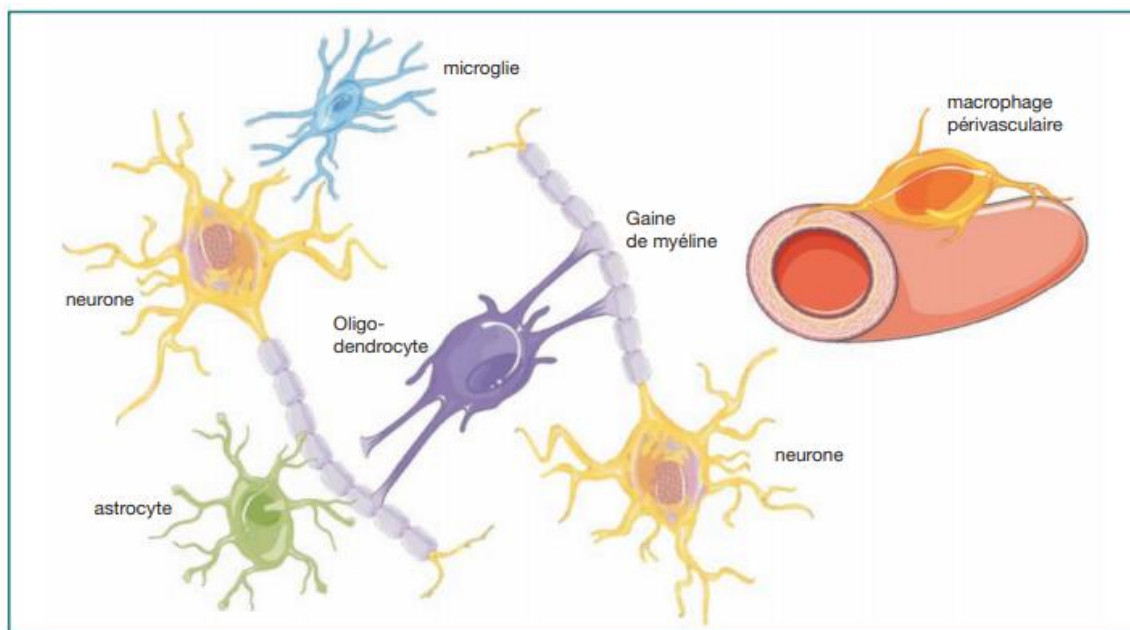


Figure 19. Microenvironnement cellulaire des glioblastomes [89]

C.Algorithme diagnostique des glioblastomes

Le diagnostic des glioblastomes, et suivant les dernières recommandations de l’OMS en 2016, est histo-moléculaire [89]. Il est réalisé sur des fragments de biopsie-exérèse ou sur des microbiopsies à l’aiguille fine après repérage [89]. Ces prélèvements doivent être impérativement accompagnés par une feuille de renseignements avec notamment le contexte clinique, la localisation anatomique de la lésion, les aspects radiologiques (notion de prise de contraste) et les éventuelles hypothèses diagnostiques évoquées [89]. Le diagnostic des glioblastomes comporte les étapes suivantes (**Figure 20**) [89]:

- ✚ Porter le diagnostic histologique de gliome diffus selon des critères morphologiques et l’IHC [89].
- ✚ Confronter l’aspect histologique (oligodendrogliome, astrocytome, oligoastrocytome, glioblastome) avec des données moléculaires obtenues soit par IHC ou par PCR suivi de séquençage. Il s’agit de rechercher les mutations (IDH1 R132H, IDH2, H3K27M, ATRX, p53) et les altérations génétiques (codélétion 1p / 19q, gain du 7p, perte du 10q, amplification de EGFR) [89].
- ✚ Établir le grade en rapport avec les critères histo-pronostiques propres à chaque voie moléculaire [89].

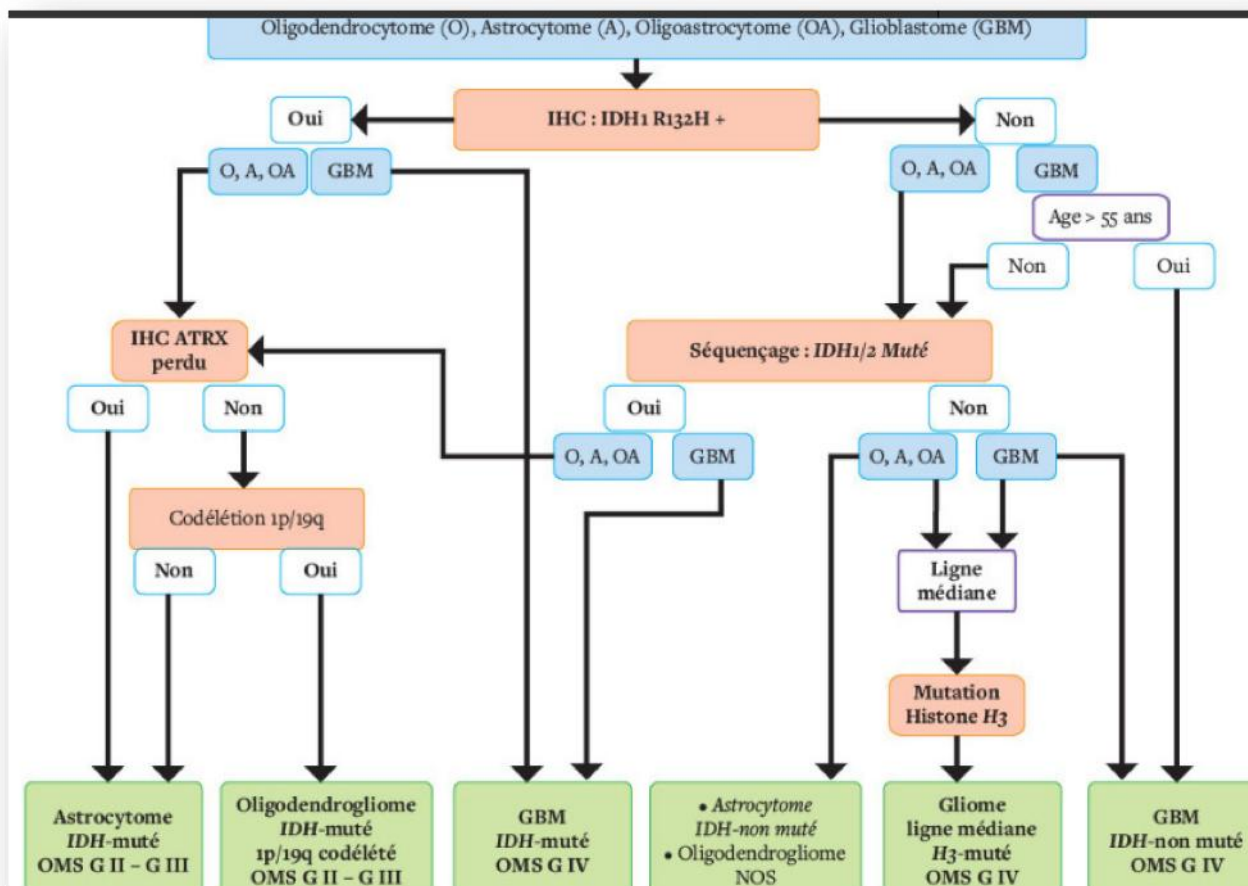


Figure 20. Algorithme du diagnostic moléculaire des tumeurs gliales [89]

VIII. Diagnostic différentiel

De nombreux diagnostics peuvent être évoqués selon l'âge du patient, la localisation lésionnelle et le contexte clinique [90]. Après la réalisation de l'imagerie, de nombreux diagnostics seront discutés [90].

- ✚ Abscès cérébral : notamment devant une prise de contraste en anneau, fine et régulière avec un contexte infectieux (fièvre, endocardite, foyer ORL, dentaire, pulmonaire, urinaire) [90].
- ✚ Tuberculome : rechercher une notion de contagé, l'état vaccinal du patient sera précisés [90].
- ✚ Malformation artérioveineuse (MAV) : dont le diagnostic repose sur l'artériographie [90].
- ✚ Accident ischémique d'évolution progressive : la lésion recouvre alors généralement un territoire vasculaire défini ; l'IRM de diffusion couplée à l'angio-IRM (ARM) trouve ici une indication de choix [90].
- ✚ Forme pseudo-tumorale d'une pathologie inflammatoire (sclérose en plaques, neuro-sarcoïdose, neuro-behçet...). L'origine démyélinisante des lésions peut être évoquée devant l'existence d'une prise de contraste en anneau ouvert [90].

IX. Traitement

En dehors des situations d'urgence, le dossier du patient atteint d'une tumeur cérébrale primitive doit être discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie [91]. Les objectifs sont de proposer au patient la meilleure prise en charge possible. Le choix de la procédure diagnostique (biopsie ou chirurgie) ainsi que le choix thérapeutique y sont discutés [91]. Les moyens thérapeutiques peuvent comprendre la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées [91]. Ceci permettra de garantir la pertinence des moyens diagnostiques utilisés, la robustesse du diagnostic retenu, le choix des moyens thérapeutiques à mettre en œuvre et de la qualité de leur suivi [91]. Le patient sera informé de cette démarche collégiale et informé des buts, risques et limites des procédures diagnostiques et thérapeutiques qui seront proposées à l'issue de celle-ci [91].

A. Objectifs thérapeutiques

- ✚ Assurer une exérèse complète de la tumeur en limitant les risques fonctionnels.
- ✚ Assurer une bonne qualité de vie.
- ✚ Assurer une aide psychologique.
- ✚ Freiner l'évolution de la maladie si traitement palliatif.

B. Moyens thérapeutique

1. Traitement symptomatique

Divers traitement peuvent s'avérer nécessaire lors du traitement des tumeurs cérébrales : corticothérapie, traitement anticonvulsivant, anti antidépresseurs, anxiolytiques, anticoagulants, antalgiques, antiémétiques, protecteurs gastriques, anti-œdémateux (Mannitol®, Diamox®) [92].

1.1. Corticothérapie

La corticothérapie agit par réduction de l'œdème péri-tumoral et permet une réduction de l'hypertension intracrânienne avec une amélioration rapide du déficit neurologique et des crises comitiales [92]. Vu les nombreux effets secondaires de la corticothérapie (aspect cushingoïde, myopathie, complications psychiatriques, ostéoporose, ostéonécrose aseptique des têtes fémorales ou parfois humérales, hémorragies et perforations digestives, syndrome de sevrage), la dose prescrite est la dose minimale efficace [92].

1.2. Traitement anticonvulsivant :

Le traitement anticonvulsivant est indiqué à titre prophylactique en péri-opératoire, et chez les patients ayant présenté une crise inaugurale ou des crises itératives [93].

1.3. traitement anxiolytique :

Le traitement anxiolytique permet de diminuer l'anxiété en rapport avec le geste chirurgical.

2. Chirurgie

2.1. Objectifs de la chirurgie [94]:

- ✚ Obtenir une certitude diagnostique par biopsie stéréotaxique ou exérèse.
- ✚ Effectuer une exérèse tumorale chez les patients opérables.
- ✚ Obtenir une amélioration symptomatique immédiate : diminution de la fréquence des crises, réduction de la pression intracrânienne.
- ✚ Disparition du déficit lié à la compression tumorale

2.2. Critères d'opérabilité

Les Critère d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, de ses antécédents médicaux et comorbidités, de son état clinique, ainsi que des données anatomiques et fonctionnelles, du type présumé de la tumeur et des supports techniques disponibles pour la chirurgie [94].

2.3. Technique chirurgicale :

La technique chirurgicale utilisée sera dictée par la localisation de la tumeur [98][75]. Une bonne connaissance anatomique permettra d'atteindre les lésions profondes sans léser le cortex normal [94]. Les techniques microchirurgicales peut être utilisées. Elles permettent d'exciser plus précisément la tumeur sans léser les tissus voisins [94]. La résection radicale de tissu macroscopiquement anormal permet d'améliorer le déficit neurologique. Le problème principal est de trouver l'abord idéal à travers les citernes et les sillons et réséquer le tissu anormal sans détruire du tissu apparemment normal [94]. La dissection entre tissu tumoral et tissu normal peut parfois être très difficile spécialement en profondeur de la substance blanche ou dans les ganglions de la base [94]. De nombreuses techniques peuvent être utilisées afin d'optimiser la résection : bistouri à ultra-sons, microscope opératoire, loupes binoculaires [94].

- ✚ La résection fluoroguidée (5 ALA) : chirurgie guidée par fluorescence permet d'améliorer la qualité de l'exérèse et la survie sans récurrence des patients **(Figure 21)** [94].

Chirurgie en cartographie de stimulation : peut être proposée pour les glioblastomes situés en zone fonctionnelle. Elle permet de diminuer le risque de déficit neurologique sans atteinte à l'étendue de la résection [94].

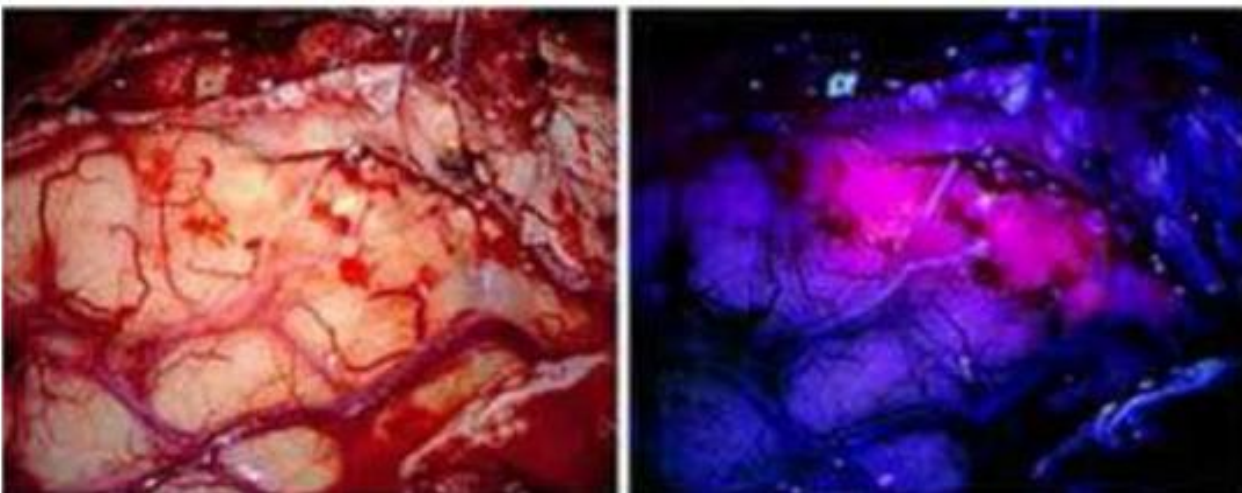


Figure 21. vue opératoire sous microscope en fluorescence en cours d'exérèse [94]

3. Radiothérapie

La radiothérapie doit être débutée dans un délai de 2 à 6 semaines sous réserve d'une cicatrisation du scalp [95] .

Le protocole standard Stupp, 2005 repose sur une radiothérapie conventionnelle fractionnée en 2 Gy/jour pendant 5 jours par semaine, sur 6 semaines pour une dose totale de 60 Gy avec une dose journalière de temozolomide 75 mg/m² 7 jours par semaine pendant toute la durée du protocole d'irradiation, suivi de 6 cycles de thérapie adjuvante allant de 150 à 200 mg/m² par cycle de 5 jours pendant 28 jours **(Figure 22)** [96].

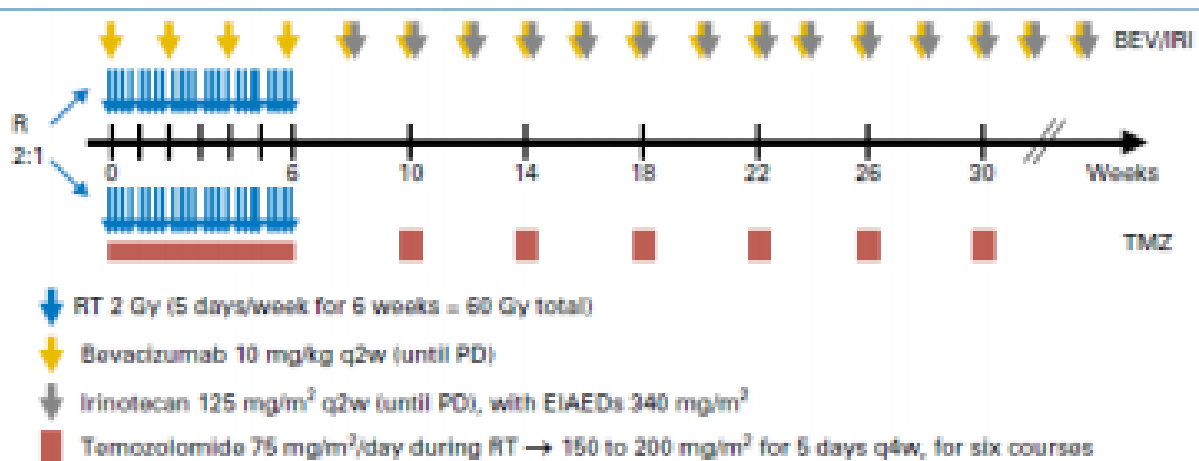


Figure 22. Schéma du protocole Stupp, 2005 [97]

3.1. Simulation :

Le scanner de dosimétrie et IRM FLAIR avec T1 gadolinium fait en coupe axiales transverses de 3mm, format DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) compatible avec un TPS (treatment planning system) [98] . En cas d'IRM pour la dosimétrie, le scanner se fait sans injection de produit de contraste avec des coupes de 2,5 mm [98]. L'ensemble du crâne doit être évalué [98]. En cas de radiothérapie–chimiothérapie concomitante, la chimiothérapie débute le premier jour de la radiothérapie et se termine le dernier jour de la radiothérapie (Stupp, 2005) en cas de bonne tolérance biologique, digestive et cutanée [98]. La **figure 23** objective un patient porteur d'une contention par masque thermoformé au service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

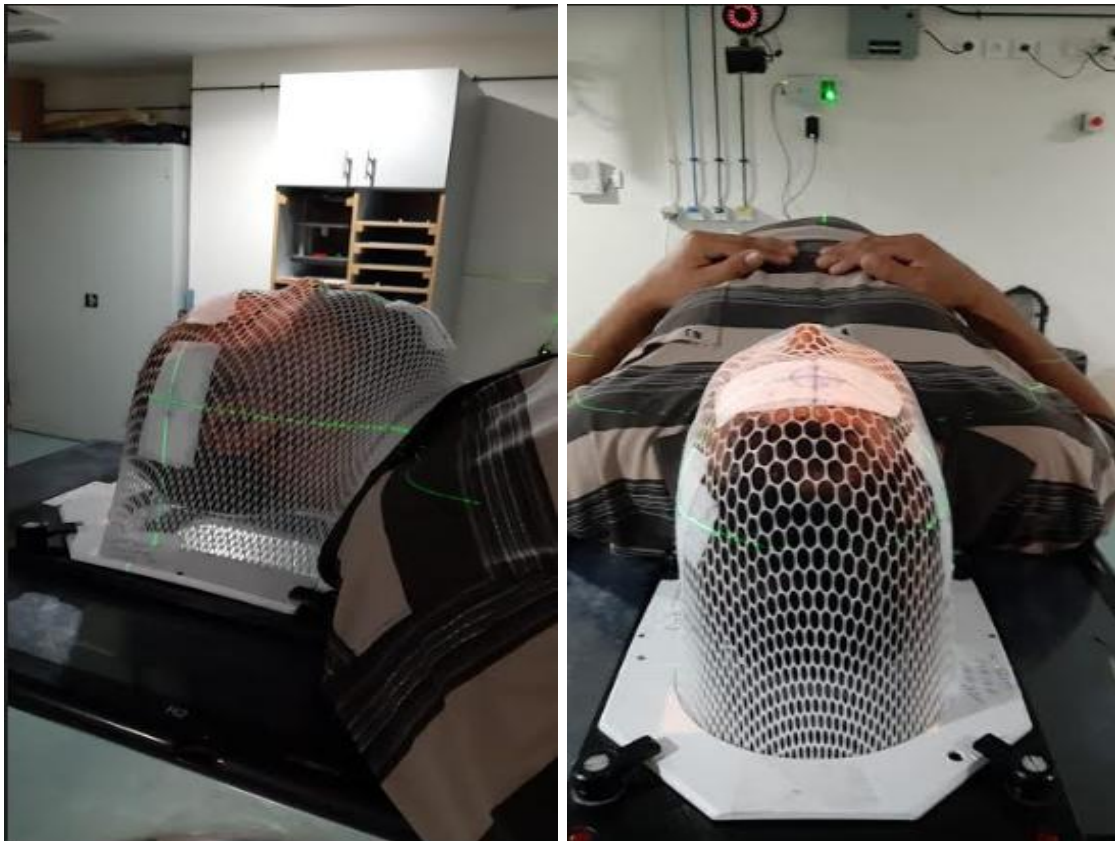


Figure 23. Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé (service de radiothérapie, CHU Hassan II de Fès)

3.2. Contourage

Le radiothérapeute définit les organes à risque (rétine, chiasma, le tronc cérébral, le chiasma, et les nerfs crâniens) et les volumes cibles (**Figure 24**) [98] .

- ✚ Le GTV (Gross Tumor Volume) : c'est le volume tumoral rehaussé par le produit de contraste [98].
- ✚ Le CTV (Clinical Target Volume) : correspond au GTV avec une marge de 10mm pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie [98].
- ✚ Le PTV (Planning Target Volume) : est de l'ordre de 3 à 5mm et correspond aux incertitudes de repositionnement du patient [98].

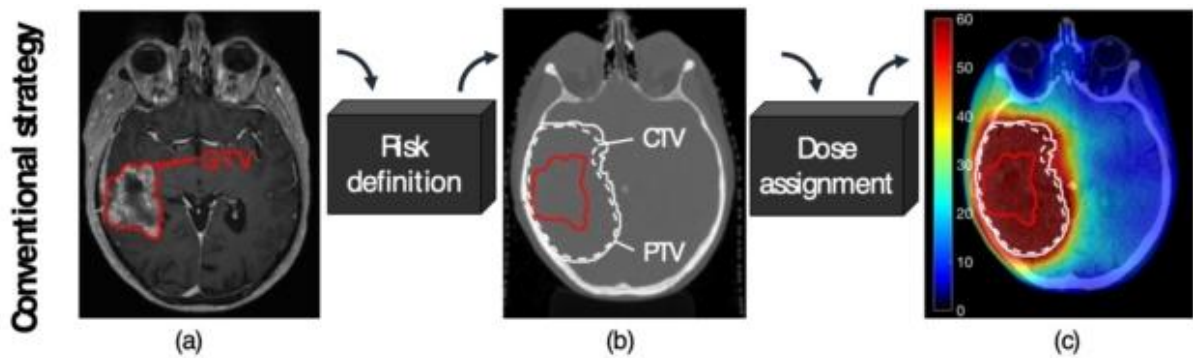


Figure 24. Détermination des volumes cibles [98]

3.3. Dosimétrie :

Selon le protocole Stupp, la dose recommandée est de 60 Gy avec une fraction de 2 Gy/jour, 5 jour par semaine en association avec une chimiothérapie alkylante à base de Témazolomide [98]. La dose administrée doit prendre en considération les organes avoisinant afin d'éviter la survenue de complications (**Figure 25**) [97].

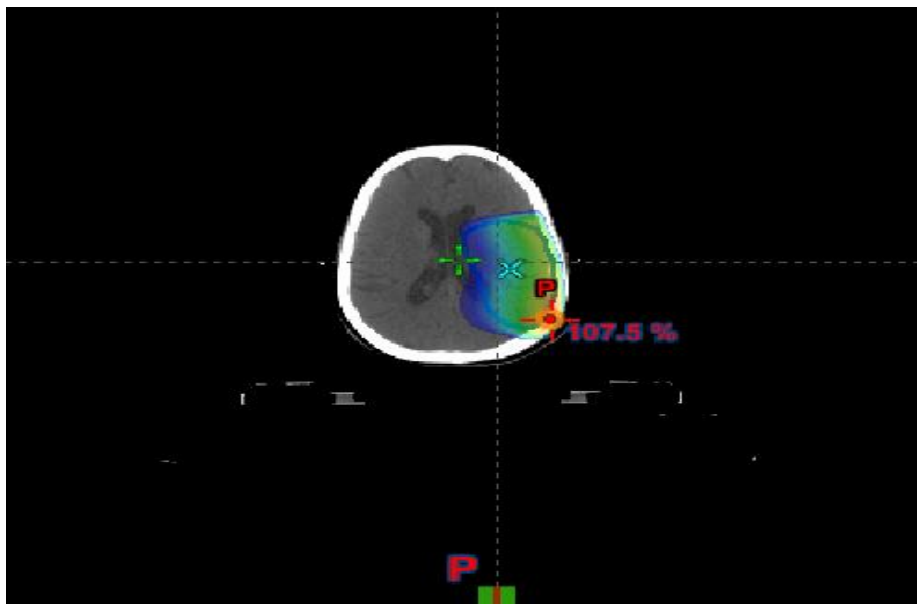


Figure 25. Arrangement des faisceaux d'un glioblastome pariétal (service de radiothérapie–CHU Hassan II Fès)

4. Chimiothérapie

4.1. Chimiothérapie concomitante

La chimiothérapie concomitante est administrée de façon simultanée avec la radiothérapie [98]. Ceci permet de combiner l'effet systémique de la chimiothérapie à l'effet local de la radiothérapie afin de limiter les mécanismes de résistance cellulaire [98]. L'effet anti-tumoral additif permet d'améliorer l'efficacité du traitement sans majorer la toxicité et d'atteindre une survie de 15 mois [97]. Le taux de survie à 2 ans a été de 26,5% dans le groupe Radiothérapie + TMZ et de 10,4% dans le groupe Radiothérapie seule (**Figure 26**) [97]. Ces résultats justifient l'utilisation du TMZ comme molécule de chimiothérapie de référence dans le traitement des glioblastomes [98].

4.2. Chimiothérapie adjuvante

Elle est prise à une dose de 150 mg/ m²/jour pendant 5 jours lors de la première cure, en cas de bonne tolérance hématologique, la dose est portée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours [99]. Une durée de 6 cycles est réalisée avec une durée de 28 jours entre les cycles. Une administration de témozolomide supérieure à 6 cycle améliore significativement la survie [99]. En effet, la survie globale est de 17 mois pour les patients ayant reçu 6 cycles de TMZ versus 43,6 mois pour les patients ayant reçu une moyenne de 13 cycles de TMZ (**Figure 27**) [99] .

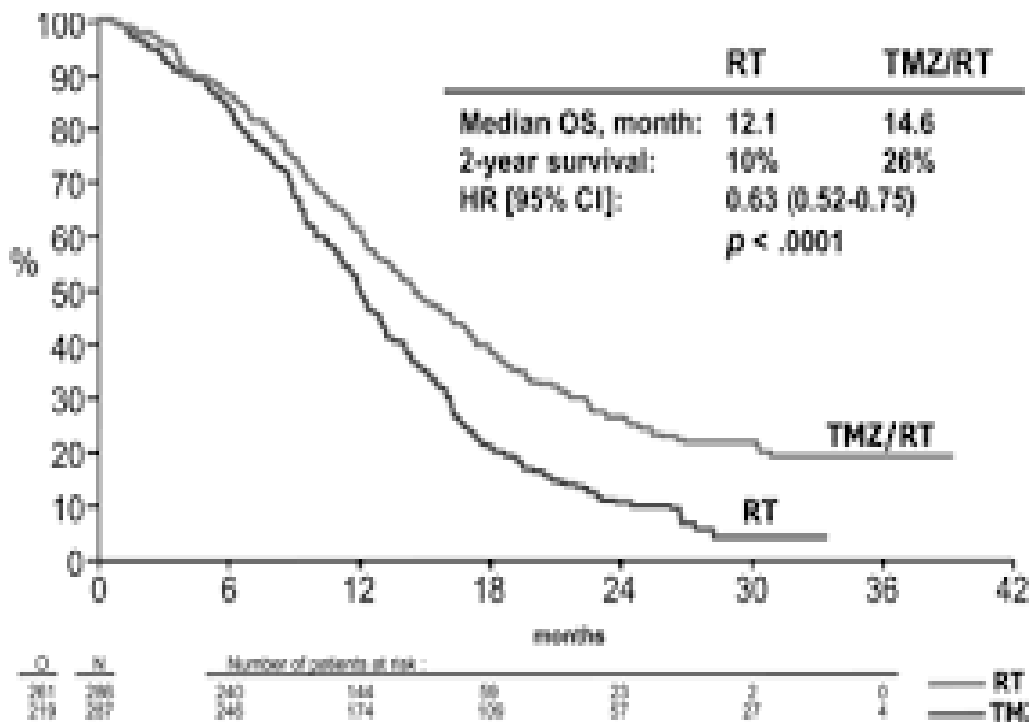


Figure 26. Comparaison du taux de survie des patients traité par radiothérapie seule et des patients traités radiothérapie +TMZ [99].

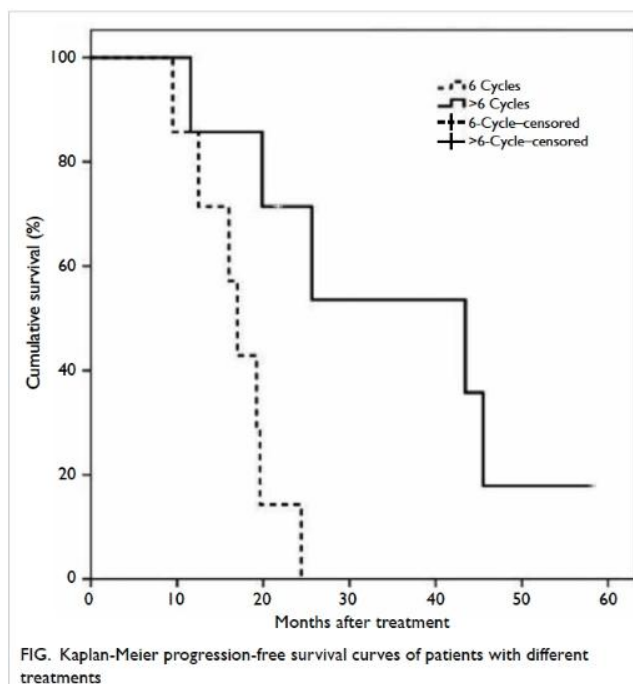


Figure 27. Comparaison entre la survie des patients ayant reçu 6 cycles de TMZ et ceux ayant reçu une moyenne de 13 cycles [99].

5. Thérapies ciblées

5.1. Bevacizumab

Le Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé type IgG1 dirigé contre le VEGF qui est fortement exprimé par les glioblastomes. Le Bevacizumab (Avastin®) est utilisé en association avec la radio-chimiothérapie concomitante pour le traitement des glioblastomes récidivants [100]. Gilbert et col., ont comparé la survie des patients atteints de glioblastomes de novo, ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante faite de 6 cycles de TMZ ayant reçu le Bevacizumab et ceux ayant reçu un placebo avec radio-chimiothérapie concomitante [101]. Leur étude a démontré une survie moyenne similaire entre les patients ayant reçu le Bevacizumab (15,7 mois) et un placebo (16,1 mois), avec une survie globale sans récurrence tumorale plus élevée chez les patients ayant reçu le Bevacizumab (10,7 mois) que ceux ayant reçu le placebo (7,3 mois) (**Figure 28**) [101].

Un autre essai de phase II réalisé chez les patients ayant une récurrence tumorale a comparé la Lomustine (CCNU) + Bevacizumab au Bevacizumab seul, l'association montre une tendance à un bénéfice en survie sans progression chez les patients en première rechute (4,96 mois, IC95% [4,17-13,44] vs 3,22 mois IC95% [2,5-6,01], $p = 0.08$) (**Figure 29**) [101].

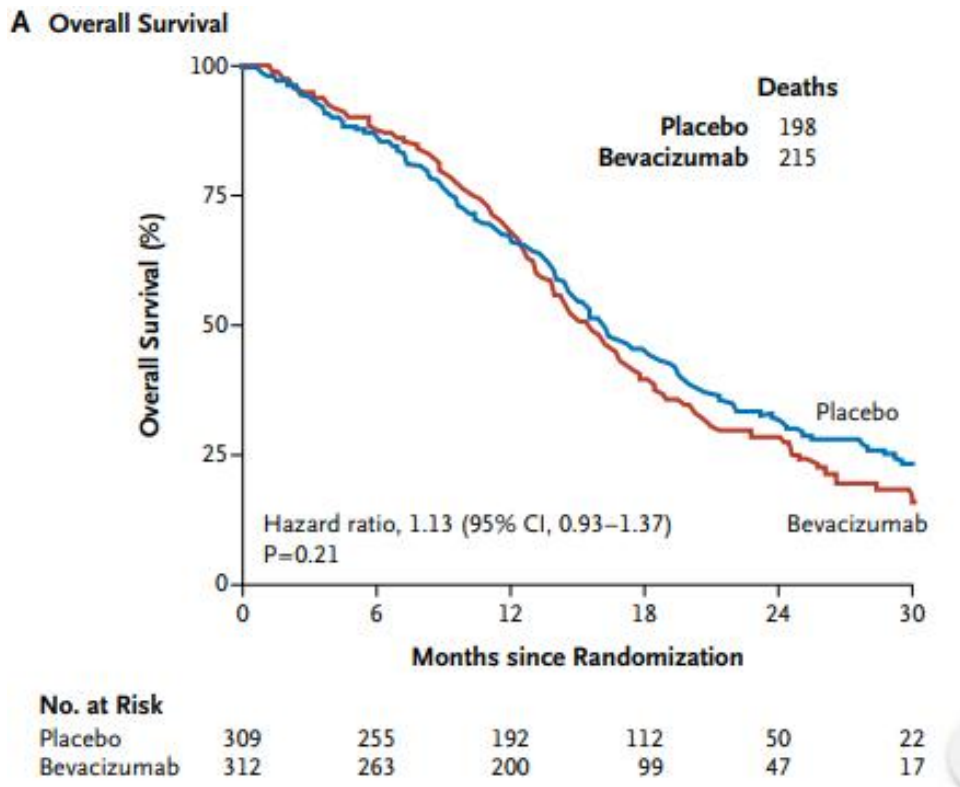


Figure 28. survie globale des patients atteints de glioblastomes de novo ayant reçu le Bevacizumab et ceux ayant reçu un placebo [101]

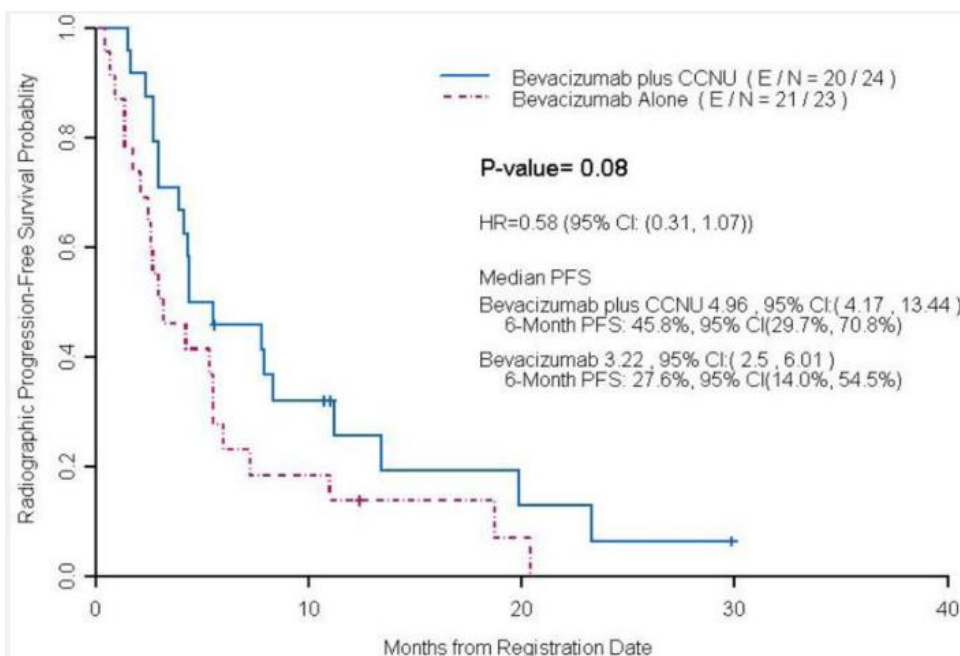


Figure 29. Survie globale médiane des patients ayant reçu le Bevacizumab seul et ceux ayant reçu le Bevacizumab+ CCNU [101]

5.2. Ivosidenib

Ivosidenib (Tibsovo®) est une petite molécule disponible par voie orale, inhibitrice des cellules tumorales porteuses de la mutation IDH1 [102]. C'est une molécule développée par Angios Pharmaceuticals. Elle cible la mutation IDH1-R132 et empêche l'accumulation de l'oncométabolite 2-HG [102]. Dans un essai clinique réalisé sur un modèle animal de glioblastome porteurs de la mutation IDH1-R132, le taux d'inhibition du 2-HG par l'Ivosidenib a atteint les 85%. Aucune interférence avec l'effet de la radiothérapie n'a été notée [103]. Un essai clinique comprenant 35 patients porteurs de glioblastome avec la mutation IDH1-R132, 2 patients soit 5,7% avaient une réponse thérapeutique modérée, 29 patients (82,9%) gardaient un état tumoral stable et 4 patients (11,4%) présentaient une progression tumorale (**Figure 30**) [104].

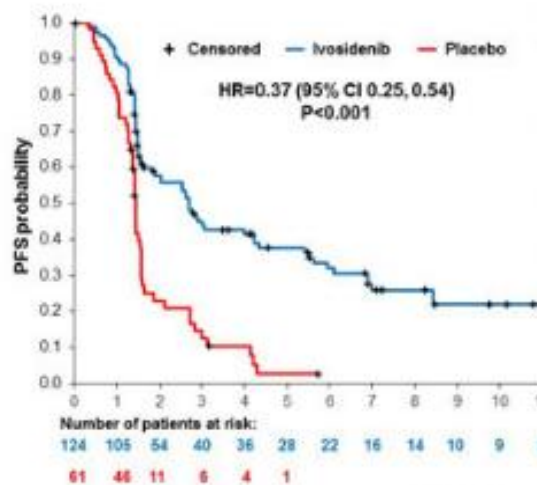


Figure 30. Comparaison de la survie des patients ayant reçu l'Ivosidenib et ceux ayant reçu un placebo [104]

C. Indications thérapeutiques

1. Traitement symptomatique

1.1. Corticothérapie

- ✚ Œdème péri-tumoral important [105].
- ✚ Syndrome d'HTIC [105].
- ✚ Déficit neurologique [105].
- ✚ Crises convulsives [105].

1.2. Traitement anticonvulsivant

- ✚ Titre prophylactique en péri-opératoire [105].
- ✚ Crises convulsives inaugurales [105].

1.3. Traitement anxiolytique

- ✚ Anxiété en rapport avec le geste chirurgical [105].

2. Chirurgie

Lorsque la tumeur est opérable, la résection tumorale est le traitement de première intention. Elle permet d'effectuer une ablation de la tumeur et d'améliorer le syndrome compressif [105]. Ceci permet d'améliorer la fonction neurologique et d'améliorer la survie [105]. Lorsque la tumeur est inopérable, une biopsie sera réalisée afin de déterminer le type histologique de la tumeur. La biopsie peut être à ciel ouvert ou stéréotaxique [105].

3. Radiochimiothérapie

L'indication de radiochimiothérapie est posée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire [105]. Les patients sont regroupés en classes pronostiques en fonction du score RPA (Recursive Partitioning Analysis) selon le référentiel des glioblastomes (Tableau 20) qui permet de choisir le protocole thérapeutique [106]. Cette classification repose sur l'âge, le score de Karnofsky, le

Mini Mental State et le compte rendu opératoire [107].

Tableau 20. Score RPA [107]

Classe	Description	Protocole thérapeutique
III	Age < 50 ans, KPS 90-100	Protocole de traitement Stupp, 2005
IV	Age < 50 ans, KPS < 90 Ou Age ≥ 50 ans, résection chirurgicale complète, bonne fonction neurologique	Protocole de traitement Stupp, 2005
V	Age ≥ 50 ans, KPS ≥ 70, résection chirurgicale complète, incapable de travailler Ou Age ≥ 50 ans, KPS ≥ 70, biopsie avec dose de radiothérapie > 54,4 Gy Ou Age ≥ 50 ans, KPS < 70, MMS normal	Radiothérapie en fractionnement classique ou hypofractionné Bénéfice marginal de l'association à la chimiothérapie.
VI	Age ≥ 50, KPS ≥ 70, biopsie avec dose de radiothérapie ≤ 54,4 Gy ou Age ≥ 50, KPS < 70, MMS anormal	Soins palliatifs

4. Thérapies ciblées

4.1. Bevacizumab

Le Bevacizumab est un anticorps anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [108]. Son utilisation est discutée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire avec évaluation continue du rapport bénéfice-risque [108]. Il est considéré comme le traitement de référence en association à la Lomustine dans les récurrences précoces [109].

4.2. Ivosidenib

L'ivosidenib est un inhibiteur de la mutation IDH1, approuvé par la FDA pour le traitement des LAM mais pas encore approuvé pour le traitement des glioblastomes [108].

Le diagramme suivant (**Figure 31**) résume les indications thérapeutiques des glioblastomes en fonction de l'âge, des classes RPA, du statut neurologique (SN), de l'indice de Karnosky (IK), et du statut MGMT [107].

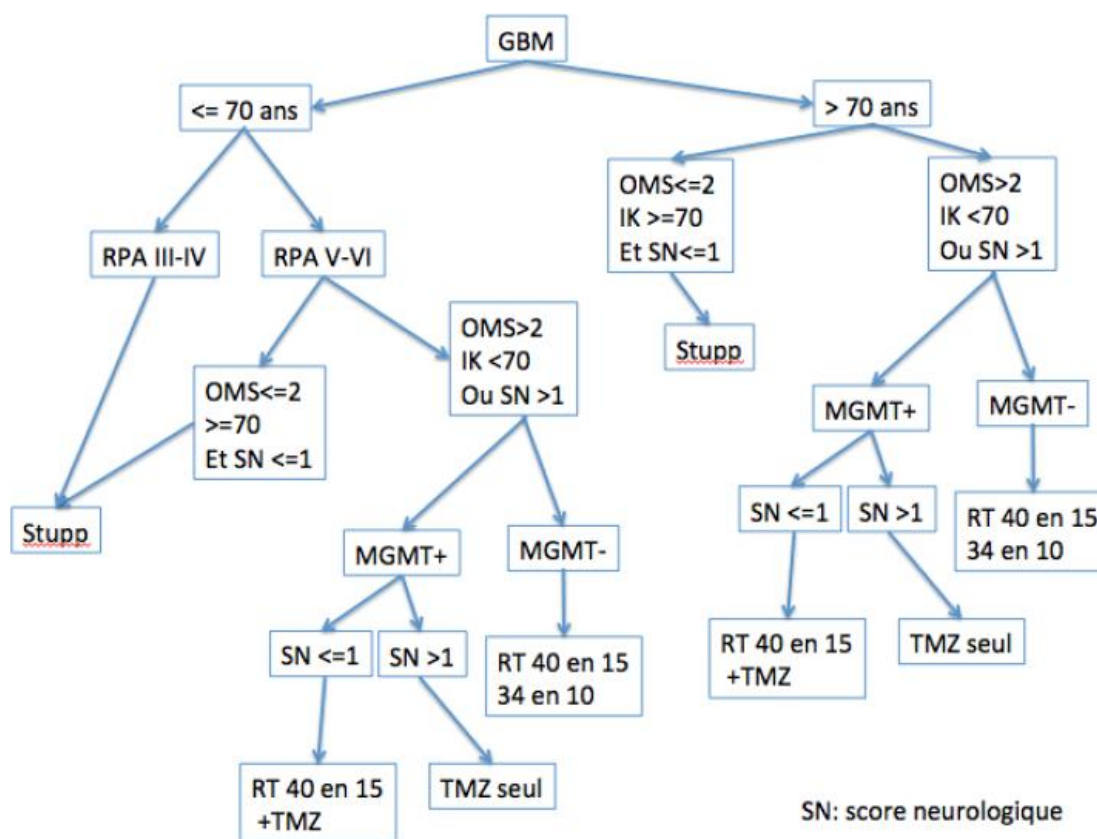


Figure 31. Algorithme de prise en charge d'un patient présentant un glioblastome [107]

5. Cas particuliers

5.1. Récidive tumorale

Le diagnostic de récidive tumorale se fait par une IRM en séquence de perfusion [110]. Une fois le diagnostic de récidive posé, le choix thérapeutique se fait lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire [110].

✚ Reprise neurochirurgicale : il n'y a actuellement pas de consensus précis sur l'ensemble des critères cliniques et anatomiques d'opérabilité [110]. Les facteurs pronostiques favorables pour une nouvelle exérèse sont : un KPS \geq 70 %, le jeune âge, un délai long entre la première intervention et la récidive, le non envahissement de l'épendyme, le non envahissement des zones dites fonctionnelles, absence de localisation multifocale et/ou bilatérale, le volume tumoral réduit [110]. En cas d'opérabilité de la récidive, la stratégie chirurgicale permet de discuter une chimiothérapie locale par GLIADEL® avec extemporané éliminant une radionécrose [110].

✚ Insertion d'implant de carmustine : Lorsqu'une résection complète est réalisée chez un patient présentant une récidive tumorale, il existe un bénéfice sur la survie pour les patients traités par le polymère chargé de carmustine (31 semaines) que pour les patients recevant le polymère chargé de placebo (23 semaines) [111].

✚ Ré-irradiation : Il n'existe pas d'étude portant sur le bénéfice de la ré-irradiation qu'un traitement médical exclusif [112]. L'association du Bévacicumab fait l'objet d'un essai prospectif de phase II objectivant une bonne tolérance au traitement [112]. La radio-chirurgie stéréotaxique est utilisée pour cibler des petits volumes tumoraux en délivrant de hautes doses dans de petits volumes tumoraux en épargnant le tissu sain autour

[112].

✚ Chimiothérapie et thérapies ciblés de deuxième ligne :

- Témazolomide : De multiples schémas ont été proposés afin de saturer la MGMT et limiter la résistance cellulaire.
 - Dose standard : 200 mg/m²/j x 5 jours toutes les 4 semaines [113] .
 - Sous forme métronomique : 75–100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique [113].
- Bélustine : Nitroso-urée en monothérapie per os : 100–130 mg/m² à J1 [113]. Une prise orale toutes les 6 semaines. Le taux de réponse est faible (varie de 5 à 15 %) [114]. La toxicité est essentiellement hématologique (atteinte plaquettaire), et pulmonaire (fibrose pulmonaire) [114].
- Carmustine : à une dose de 30 mg/m²/j x 3 jours toutes les 6 semaines []. Chez les sujets prétraités (Témazolomide, autre chimiothérapie), la posologie doit être réduite à 150 mg/m² [113].
- Fotémustine : 80 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 5 fois puis toutes les 4 semaines [113].
- Carboplatine : Il peut être utilisé seul ou en association à l'étoposide [114]. Lorsqu'il est utilisé en monothérapie, la carboplatine possède un taux de réponse objectif de 24%, avec une médiane de survie sans progression et globale, respectivement de 3,1 mois et 6,1 mois [114].
- Carboplatine+étoposide : Cette association possède un taux de réponse de 20 à 30 % pour des gliomes de haut grade récidivants [115]. Il n'existe pas d'effet démontré sur la survie globale [115].

- Bévacizumab : a fait l'objet d'essais cliniques randomisés étudiant la survie après administration de Bévacizumab chez les patients présentant une récurrence tumorale [114]. Le taux de survie sans progression à 6 mois variait de 18 à 43 %, conduisant à des médianes variant de 2,8 à 4,2 mois et des médianes de survie globale comprises entre 7 et 10,5 mois [114].

5.2. Sujet âgé

La chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP [117]. En fonction de l'état général, de nombreuses options peuvent être proposées (**Figure 32**) [117]:

- ✚ schéma de Stupp standard avec témozolomide et radiothérapie en schéma classique (60 Gy en 30 fractions) pour les patients âgés sélectionnés, en bon état général et neurocognitif [117].
- ✚ Radiothérapie seule : 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy pour les soins palliatifs, ou 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy équivalent à 60 Gy en 30 fractions [117].
- ✚ Témzolomide : chez les sujets âgés de plus de 70 ans, le TMZ seul a une bonne tolérance, avec amélioration de la survie chez 33% des patients [117].

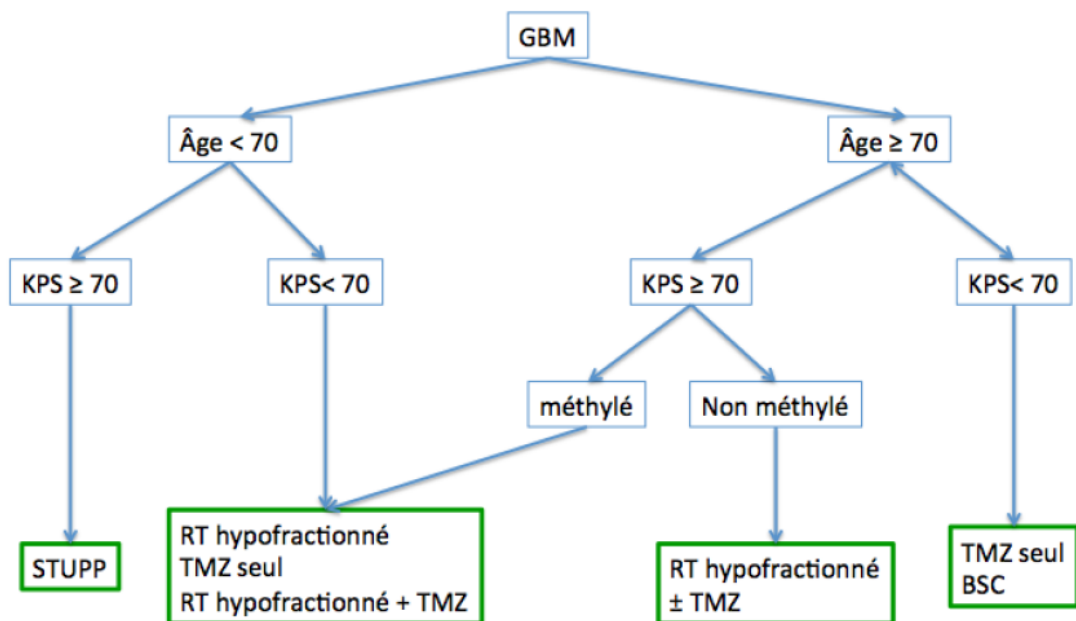


Figure 32. Algorithme de prise en charge d'un patient atteint de glioblastome en fonction de l'âge [117]

X. Pronostic et évolution

A. Facteurs pronostiques

1. Etendue de la résection tumorale

La résection tumorale complète constitue un facteur pronostique majeur permettant d'améliorer la survie [123]. Ainsi, la survie médiane après résection complète est de 10 mois versus 4 mois après biopsie chirurgicale (**Figure 33**) [123].

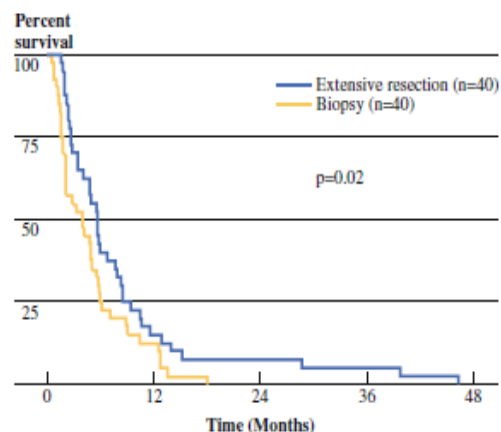


Figure 33. Schéma comparant la survie des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète et ceux ayant bénéficié d'une biopsie chirurgicale [123]

2. Réponse à la radiothérapie

Une étude a été réalisée par Guibert et col., comparant la survie globale chez les patients ayant reçu la radiothérapie et ceux ayant reçu un traitement symptomatique [124]. Chez les premiers, la médiane de survie est de 12,1 mois comparée à 7 mois chez les patients n'ayant pas reçu un traitement complémentaire (**Figure 34**) [124].

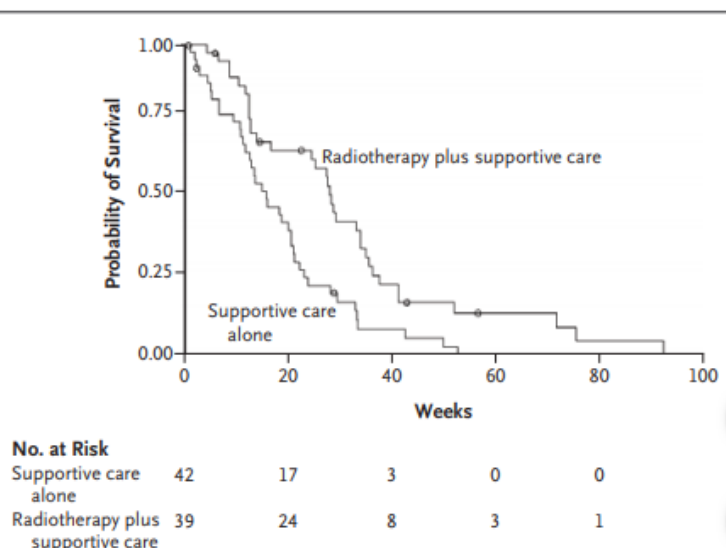


Figure 34. Figure comparant la survie des patients ayant reçu la radiothérapie et ceux ayant reçu un traitement symptomatique [124]

3. Réponse à la chimiothérapie

Une étude cas-témoins réalisée par Stupp et col., compare la survie des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie seule et ceux ayant reçu la radiothérapie avec le Témzolomide [125]. La durée médiane de la survie des patients ayant reçu la radiochimiothérapie est de 14,6 mois versus 12,1 mois pour les patients ayant reçu la radiothérapie seule [125].

Le tableau 21 compare la survie des patients en fonction des différentes modalités thérapeutiques [125].

Tableau 21. Comparaison de la survie des patients en fonction des modalités thérapeutiques [125]

Modalités Thérapeutiques	Biopsie		Résection partielle		Résection complète	
	RT	RT+TMZ	RT	RT+TMZ	RT	RT+TMZ
Nombre de patients	46	49	129	126	111	112
Survie médiane en mois	7,9	9,4	11,7	13,5	14,2	18,3

4. Statut IDH

Le statut IDH constitue un facteur pronostique majeur, selon une étude cas témoins réalisée par Bleeker et col., comparant la survie chez les patients porteurs de la mutation IDH 1-R132 et ceux porteurs du gène IDH1 sauvage [126]. Après correction d'autres facteurs pouvant influencer la survie, notamment l'indice de Karnosky, l'étendue de la résection chirurgicale, la dose de radiothérapie, et les cycles de chimiothérapie reçus, la survie moyenne chez les patients porteurs de la mutation IDH1-R132 est supérieure d'un an de plus par rapports aux patients présentant le gène IDH sauvage [126].

5. Statut MGMT

La méthylation du promoteur MGMT associée à la mutation IDH1 présente une valeur pronostique chez les patients ayant reçu la radiochimiothérapie (44,7 mois) ou la radiothérapie seule (36,8 mois) [126]. Chez les patients porteurs du gène IDH sauvage, la méthylation du promoteur MGMT est associée à une meilleure survie seulement chez les patients ayant reçu la chimiothérapie alkylante (TMZ) (27,2 mois) et non chez les patients ayant reçu la radiothérapie seule (17,2 mois) (Tableau 22) [126] .

Tableau 22. Survie des patients atteints de glioblastomes en fonction de profil

Caractérisation moléculaire		Survie globale des patients en mois	
		Radiothérapie	Radiochimiothérapie
Mutation IDH1	MGMT méthylé	36,8	44,7
	MGMT non méthylé	28,0	28,1
IDH sauvage	MGMT méthylé	16,3	27,2
	MGMT non méthylé	17,2	9,1

6. Score RPA

La survie médiane chez un patient classé RPA III est de 17,9 mois et de 5,5 mois chez un patient classé RPA VI (Tableau 23) [127].

Tableau 23. Survie des patients en fonction du score RPA [127]

Paramètre		Survie médiane (mois)	Survie avant progression tumorale (mois)
Score RPA	III	18	10,2
	IV	11	7,3
	V	9	6,3
	VI	5	3,2

B. Evolution et suivi

La réponse thérapeutique est évaluée par le score RANO (Tableau 24) :

Tableau 24. Résumé des critères RANO [127]

Critères RANO				
Critères	Réponse thérapeutique complète	Réponse thérapeutique partielle	Maladie stable	Progression
Image avec prise de gadolinium	Absence de lésions à l'imagerie.	Diminution supérieure ou égale à 50 % des lésions mesurées.	Régression de moins de 50 % ou progression de moins de 25% des lésions mesurées.	Augmentation de plus de 25 % des lésions mesurées.
T2/Flair	Diminution ou stabilité des lésions.	Diminution ou stabilité des lésions.	Diminution ou stabilité des lésions.	Augmentation des lésions mesurées.
Nouvelle(s) lésion(s)	Absence	Absence	Absence	Absence
Statut clinique	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Altéré

Le suivi post thérapeutique est réalisé en concertation avec le neurologue, le neurochirurgien, l'oncologue radiothérapeute et l'oncologue médical. L'évaluation clinique se fera en évaluant l'Indice de Karnosky, le MMS, la qualité de vie, le retentissement socio-familial et en recherchant un déficit neurologique.

C.Survie

La survie globale des patients atteints de glioblastomes est de 12,5 mois, la survie avant progression tumorale (PFS) est de 6,8 mois [128].

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE PRATIQUE

I. Objectif

L'objectif de ce travail est la détermination du statut IDH 1 et l'évaluation de son rôle comme marqueur diagnostique et facteur pronostique dans le cas de glioblastomes chez des patients suivis au sein du service de neurochirurgie du CHU Hassan II de Fès.

II. Matériels et méthodes

A. Types et période d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins prospective à propos de 22 cas atteints de glioblastomes et 17 témoins atteints de pathologie non tumorale.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients se présentant au service de neurochirurgie et dont l'examen clinique et radiologique indiquent la nécessité de réalisation de biopsie ou d'exérèse sont rapprochés pour un consentement éclairé pour participer à cette étude. Seuls les consentants sont inclus.

Les patients atteints de glioblastomes confirmés par l'étude anatomopathologique suivis au sein de service de Neurochirurgie de CHU HASSAN II de Fès constituent les cas. Les témoins sont des patients suivis pour une pathologie non tumorale au niveau du même service (kyste cérébral, abcès cérébral, tuberculose neuromeningée, dysplasie fibreuse). Les patients atteints de tumeurs cérébrales autres que les glioblastomes et les patients qui n'ont pas bénéficié d'une étude anatomopathologique sont exclus. L'étude s'est déroulée sur une période de 3 ans et 3 mois, entre Septembre 2013 et Décembre 2016 durant laquelle 22 cas et 17 témoins ont été recrutés.

C. Collecte des données épidémiologiques

La collecte des données épidémiologiques, sociodémographiques, comportementales et cliniques chez les patients répondant aux critères d'inclusion est faite sur une fiche d'exploitation (Annexe 1) après le consentement éclairé (Annexe 2). Le recueil des données biologiques, radiologiques, histologiques et évolutives est réalisée à partir des dossiers médicaux et sur système informatique « Hosix ». Les données recueillies sont saisies sur Excel. Après l'acte chirurgical, les biopsies collectées sont utilisées pour la détermination du statut IDH et pour la détermination du type histologique. Une analyse statistique est réalisée afin d'établir les différentes corrélations entre le statut IDH et les différentes variables et ce, en utilisant le logiciel SPSS.

III. Résultats

Durant la période de cette étude préliminaire, 39 patients répondant aux critères d'inclusion ont été recrutés dont 22 cas et 17 témoins.

A. Données épidémiologiques

Descriptif de la population

Dans notre série, la moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic est de 42,7 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 5 ans à 80 ans. L'âge moyen de diagnostic chez les cas et chez les témoins est de 48 ans et 34,4 ans respectivement. L'analyse statistique a montré une association significative entre l'âge et la survenue de glioblastomes. Le risque de développer un glioblastome augmente avec l'âge (> 48 ans, $p=0,019$).

La série étudiée compte 22 hommes (15 cas et 7 témoins) et 17 Femmes (7 cas et 10 témoins) avec un Sexe Ratio (H/F) de 1,29 (**figure 35**). Chez les cas, le SR est 2,14 et de 0,7 chez les témoins. L'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre le sexe et le diagnostic avec ($p= 0,092$).

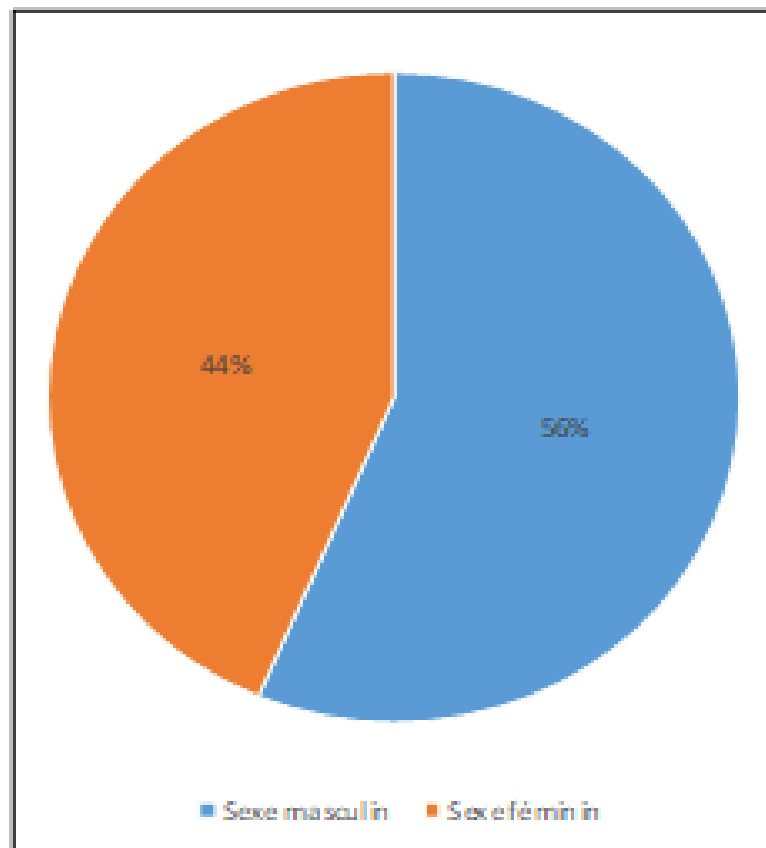


Figure 35. Répartition des patients de notre série en fonction du sexe

Notre série comporte 4 tabagiques chroniques (2 cas et 2 témoins), 4 tabagiques sevrés (3 cas et 1 témoin), un tabagique passif (1 témoin) et 30 non-fumeurs (15 cas et 15 témoins). L'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre la survenue de glioblastomes et le tabagisme chronique ($p=0,375$).

Les patients issus de milieu rural sont au nombre de 20 patients (38%) (11 cas et 9 témoins), et 19 patients issus de milieu urbain (44,7%) (11 cas et 8 témoins). L'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre le milieu d'origine et la survenue de glioblastomes ($p = 0,855$).

Le descriptif sociodémographique des patients de notre série est rapporté au tableau 25.

**Tableau 25. Répartition des patients en fonction des caractéristiques
épidémiologiques**

Variable	Cas	Témoins	P
Age			
Age < 48 ans	10	14	0,019
Age ≥ 48 ans	12	3	
Sexe			
Hommes	15	7	0,92
Femmes	7	19	
Tabagisme			
OUI	2	3	0,375
Non	20	14	
Origine			
Rurale	11	9	0,855
Urbaine	11	8	

B. Etude clinique

1. Répartition des patients selon les antécédents

Les principaux antécédents personnels soulevés sont le diabète (n=2; 5%), la tuberculose pulmonaire (n=1 ; 2,5%), l'accident ischémique transitoire (n=1 ; 2,5%), l'épilepsie méso-temporale (n=1 ; 2,5%). Les antécédents chirurgicaux soulevés sont l'appendicectomie (n=1 ; 2,5%), cholécystectomie (n=1 ; 2,5%), amygdalectomie (n=2; 5%), lipome cervical (n=1 ; 2,5%).

Les antécédents familiaux relevés sont les antécédents de tumeur colique

(n=1 ; 0,02%), cérébrale (n=1 ; 2,5%) et gastrique (n=1 ; 2,5%).

2. Motifs de consultation et signes cliniques

Les symptômes cliniques étaient multiples mais dominés par le syndrome d'hypertension intracrânienne (n=17 ; 43,6%), suivie par les céphalées isolées (n=5 ; 12,8%), le déficit moteur (n=7 ; 18%), les crises convulsives (n=4 ; 10,2%), les troubles des fonctions supérieures (n=3 ; 7,7%) et l'atteinte des nerfs crâniens (n=3 ; 7,7%).

Les signes cliniques étaient dominés par :

- ✚ Syndrome d'HTIC : présent chez la majorité des patients (n=17 ; 43,6%), fait de céphalées en casques (25%), baisse de l'acuité visuelle (10%) et vomissement en jet (35%).
- ✚ Céphalées isolées : résistante au traitement antalgique (n=5 ; 12,8%).
- ✚ Déficit moteur : présent chez 7 patients (18%), l'hémiplégie était la plus fréquente (n=4 ; 10%), suivie par l'hémi-parésie (n= 2 ; 5%) et la monoparésie ((n=1 ; 2,5%).
- ✚ Crises convulsives : présentes chez 4 patients (10%).
- ✚ Trouble des fonctions supérieures : présentes chez 3 patients (7,8%). Les troubles présentés sont l'aphasie (n=1 ; 2,5%), le trouble de comportement (n=1 ; 2,5%) et le trouble de mémoire (n=1 ; 2,5%).
- ✚ Atteinte des nerfs crâniens : présent chez 3 patients (7,7%). Les atteintes présentées sont la paralysie faciale (n=1 ; 2,5%), le strabisme par atteinte du IV (n=1 ; 2,5%) et le trouble visuel par atteinte du II (n=1 ; 2,5%).
- ✚ Etat général : La majorité des patients présente un score OMS à I (n=24 ; 61%). Le reste des patients présentent un score OMS à II (n=10 ; 25%), et à III (n=6 ; 15%). Aucun patient ne présente un score OMS à 0.

La **figure 36** résume les principaux signes physiques chez les patients étudiés.

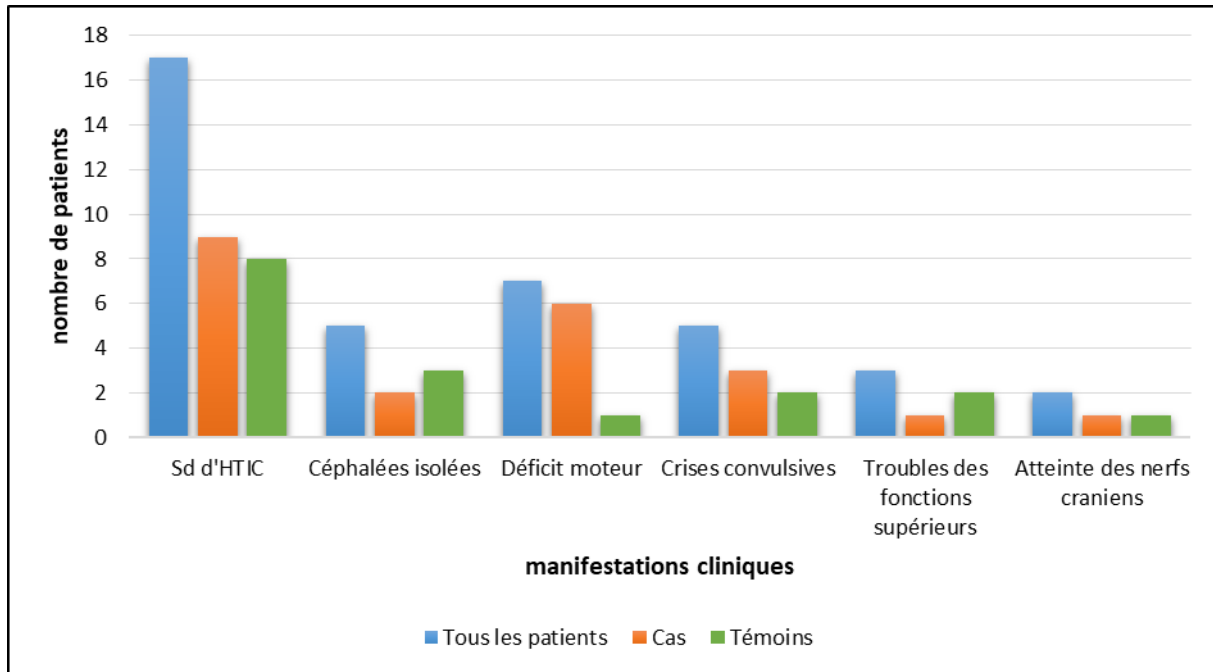


Figure 36. Répartition des patients en fonction des manifestations cliniques

C. Etude paraclinique :

1. Tomodensitométrie

1.1. Aspect scanographique :

Tous les patients de notre série ont bénéficié de la réalisation d'une TDM cérébrale. L'aspect scanographique chez les cas de glioblastomes est hétérogène (93%), mal-limité (79%), rehaussé par le produit de contraste (90%) avec œdème périlésionnel (88%) (**figure 37**). Chez les témoins, l'aspect scanographique est celui d'une lésion bien limitée (89%), arrondie (70%), à paroi fine (68%) ou épaisse (17%) et à contenu hypodense (68%).

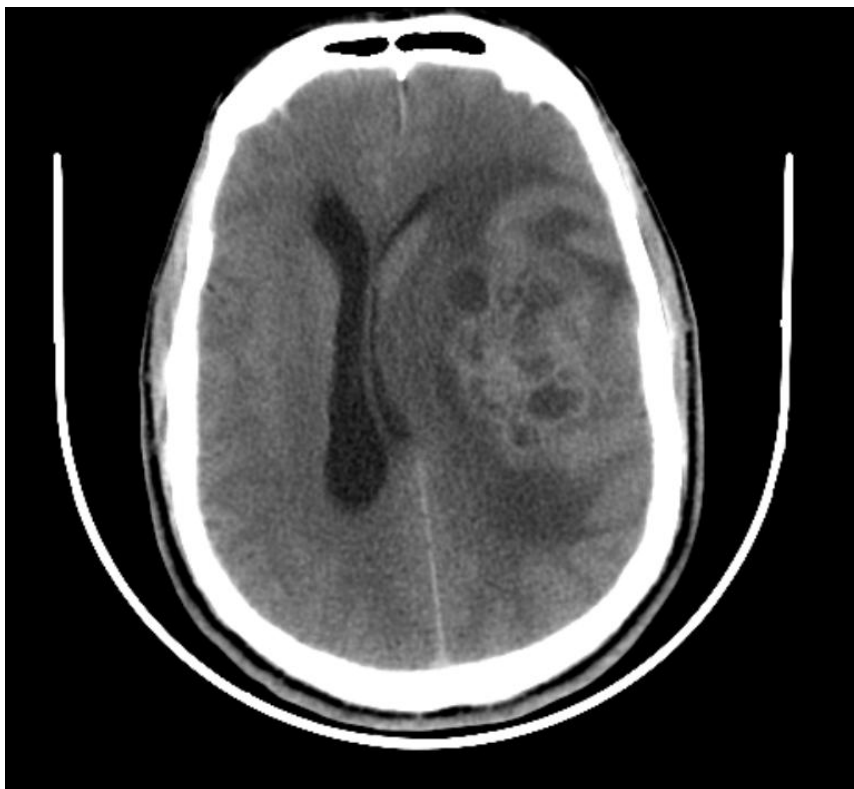


Figure 37. Image scanographique d'un cas de glioblastome (Service de radiologie-
CHU Hassan II de Fès)

1.2. Localisation lésionnelle:

La majorité des patients présentent une lésion à localisation frontale (n=16 ; 41%), pariétale (n=11 ; 28%), temporale (n=3 ; 7,6%), occipitale (n=4 ; 10%), cérébelleuse (n=3 ; 7%) et vertébrale (n=2 ; 5%) La **figure 38** résume les différentes localisations lésionnelles chez les cas et chez les témoins. La **figure 39** montre des exemples de localisations tumorales chez les cas de glioblastomes.

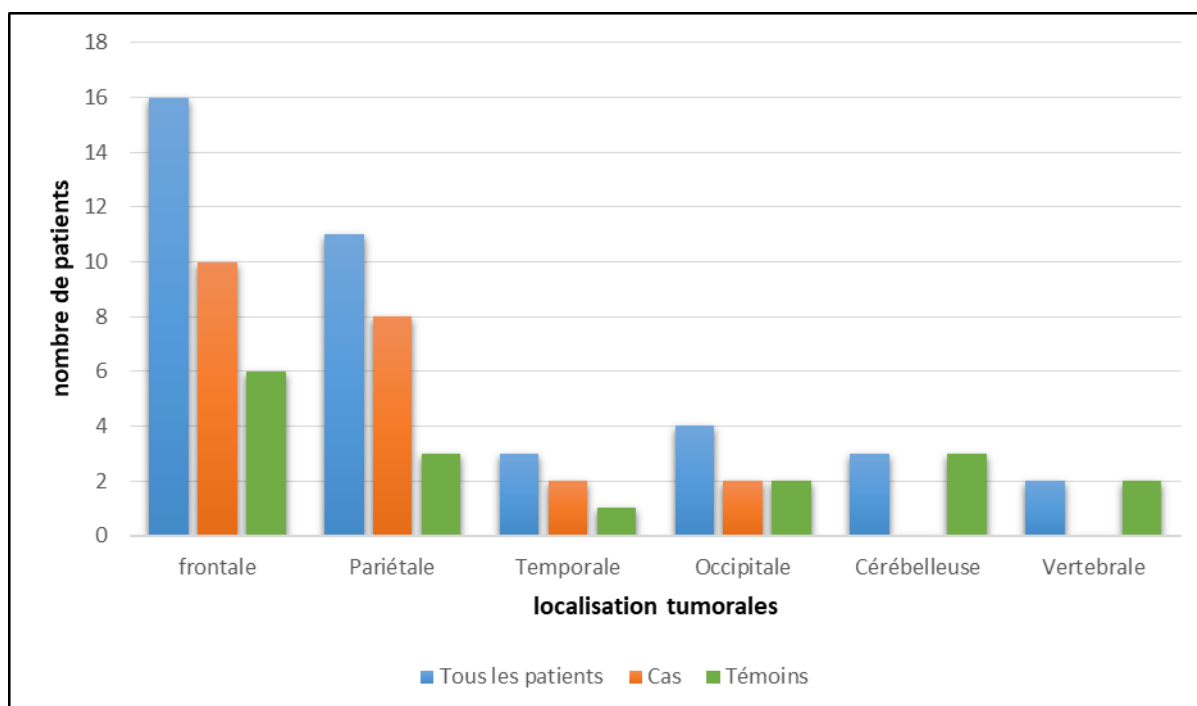


Figure 38. Localisations lésionnelles chez les cas et les témoins

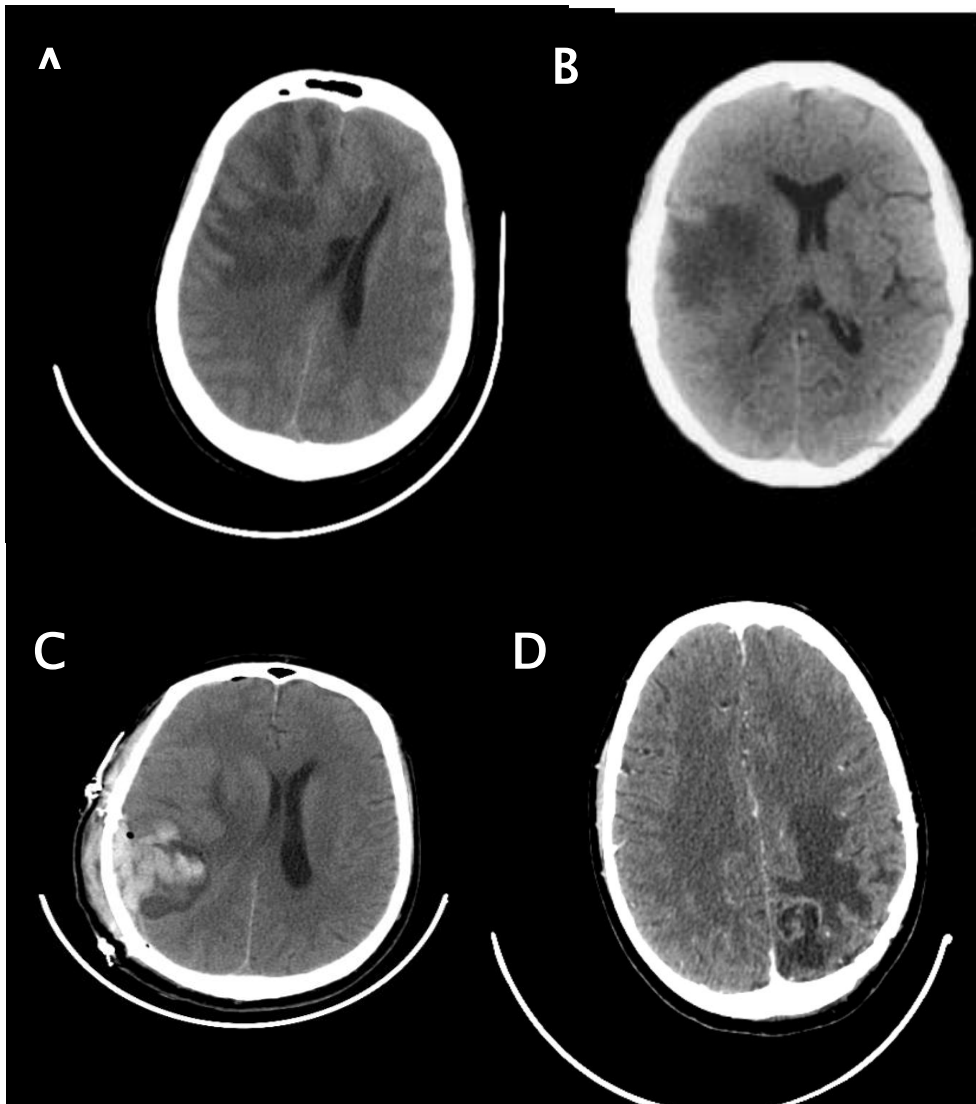


Figure 39. Exemples de localisations lésionnelles (A : fronto-pariétale, B : pariétale, C : pariétale, D : occipitale) (service de radiologie–CHU Hassan II de Fès)

2. Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM a été faite chez 10 patients (tous des cas). Elle est complémentaire à la TDM chez 7 patients, et réalisée seule chez 3 patients. Elle montre une masse de nature tissulaire (70% des cas), solido-kystique (20% des cas) ou kystique (10% des cas).

- ✚ En pondération T1, elle est hypointense chez 76% des cas et hyperintense dans 24% des cas.

- ✚ En pondération T2 et en FLAIR, elle apparait en hypersignal dans 92% des

cas et en hyposignal dans 8% des cas. (**Figure 40**)

- ✚ La nécrose est quasi-constante (95% des cas), l'hémorragie est observée dans 39% des cas et l'œdème périlésionnel dans 100% des cas.
- ✚ Les limites sont irrégulières (93% des cas) et régulières dans le reste des cas.

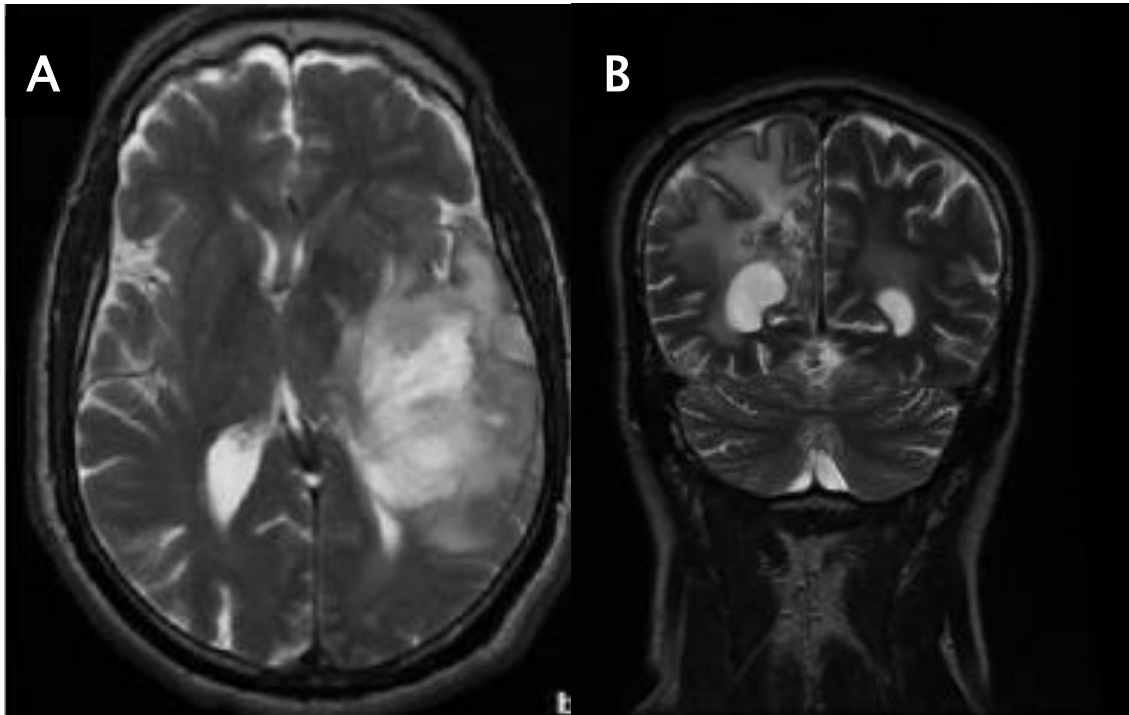


Figure 40. Coupes IRM axiales en pondération T2 montrant une tumeur tissulaire temporale (A), coupe coronale montrant une lésion occipitale (B) (Service de radiologie, CHU Hassan II de Fès)

D. Etude anatomopathologique

Chez les patients atteints de glioblastome, le diagnostic anatomopathologique est porté sur une pièce d'exérèse tumorale lorsque la lésion est accessible et le patient est opérable. L'exérèse constitue ainsi un moyen de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Lorsque la tumeur est inaccessible ou le patient est inopérable, la biopsie tumorale permet de porter le diagnostic histologique.

1. Prélèvement anatomopathologique

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une étude anatomopathologique. Dans notre série, le diagnostic anatomopathologique est porté par exérèse dans 36 cas (92%) et par biopsie dans 3 cas (7,6%). Le **tableau 26** décrit les moyens diagnostiques chez les patients de notre série.

Tableau 26. Prélèvement anatomopathologique

	<u>Prélèvement anatomopathologique</u>		
	Biopsie	Exérèse chirurgicale	Total
Cas	3	19	22
Témoins	0	17	17
Total	3	36	39

2. Aspect histologique du glioblastome

L'aspect histologique du glioblastome chez les cas de notre série (**figure 41**) est caractérisé par une atypie cellulaire avec un rapport cytonucléaire élevé (93%), les noyaux hyperchromatiques de taille et forme variable (91%), des mitoses multiples (95%), une densité cellulaire élevée (97%) et une nécrose cellulaire (70%). En IHC, l'immunomarquage par le GFAP a été positif chez 8 cas de glioblastomes (40%).

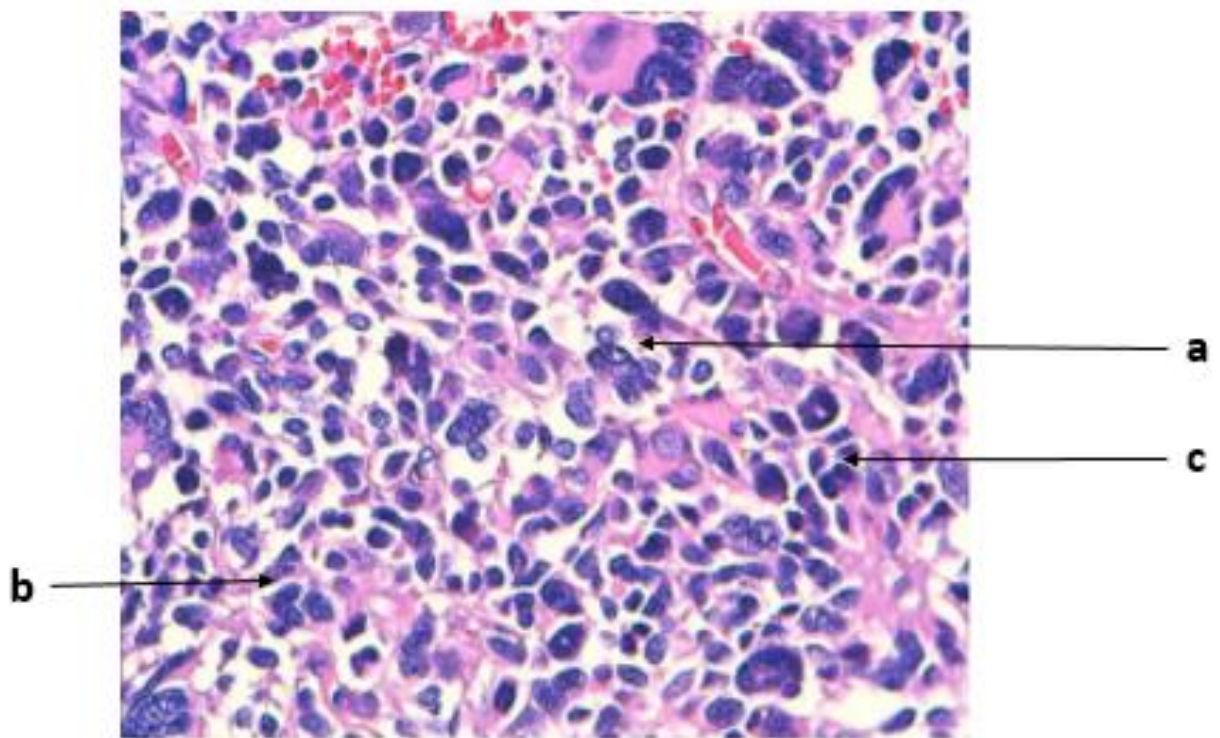


Figure 41. Prolifération tumorale à composante gliale fait de (a) cellules pleomorphe aux (b) noyaux atypique avec de (c) nombres mitoses ((HES x200) (Laboratoire d'Anatomopathologie–CHU Hassan II de Fès)

3. Statut IDH 1

3.1. Méthode de détermination du statut IDH1

La majorité des patients de notre série (n=35 ; 89%) ont bénéficié de la réalisation d'une PCR au laboratoire de biologie moléculaire de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès (FMPF) (**Figure 42-A**), suivie d'un séquençage au laboratoire de génétique du CHU Hassan II de Fès (**Figure 42-B**).

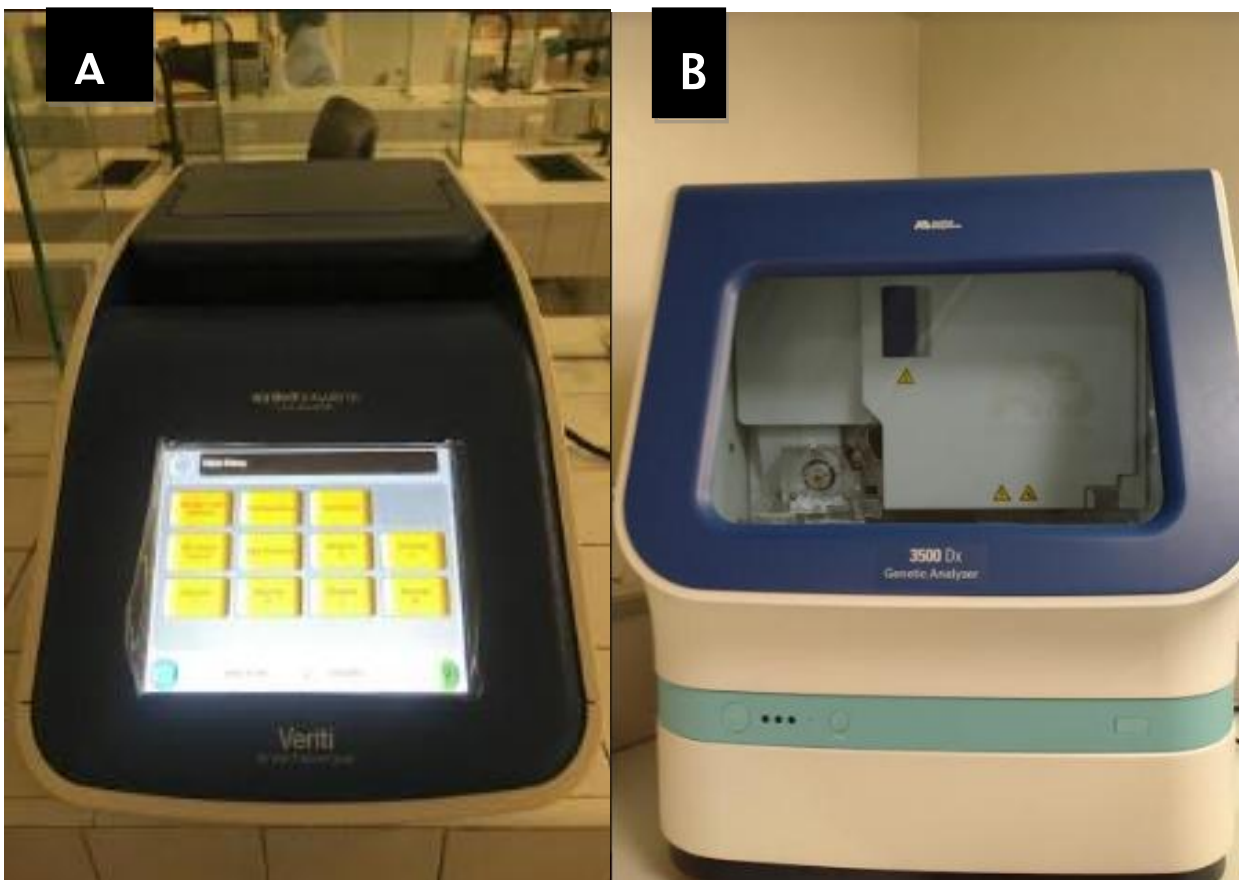


Figure 42. Image d'un thermocycleur (A-FMPF)/séquenceur (B-Laboratoire de génétique-CHU Hassan II de Fès)

3.2. Statut IDH dans notre série

Le séquençage a été réalisé chez 35 patients. La mutation du gène IDH 1 est retrouvée chez 6 patients (17%) dont 5 cas de glioblastomes et un témoin atteint de dysplasie fibreuse (**figure 43**). Le gène IDH 1 sauvage est retrouvé chez 29 patients (82%) dont 15 cas et 14 témoins (**figure 44**). La **figure 45** décrit la répartition des patients en fonction du statut IDH1. Le statut IDH 1 n'a pu être déterminé chez 4 patients.

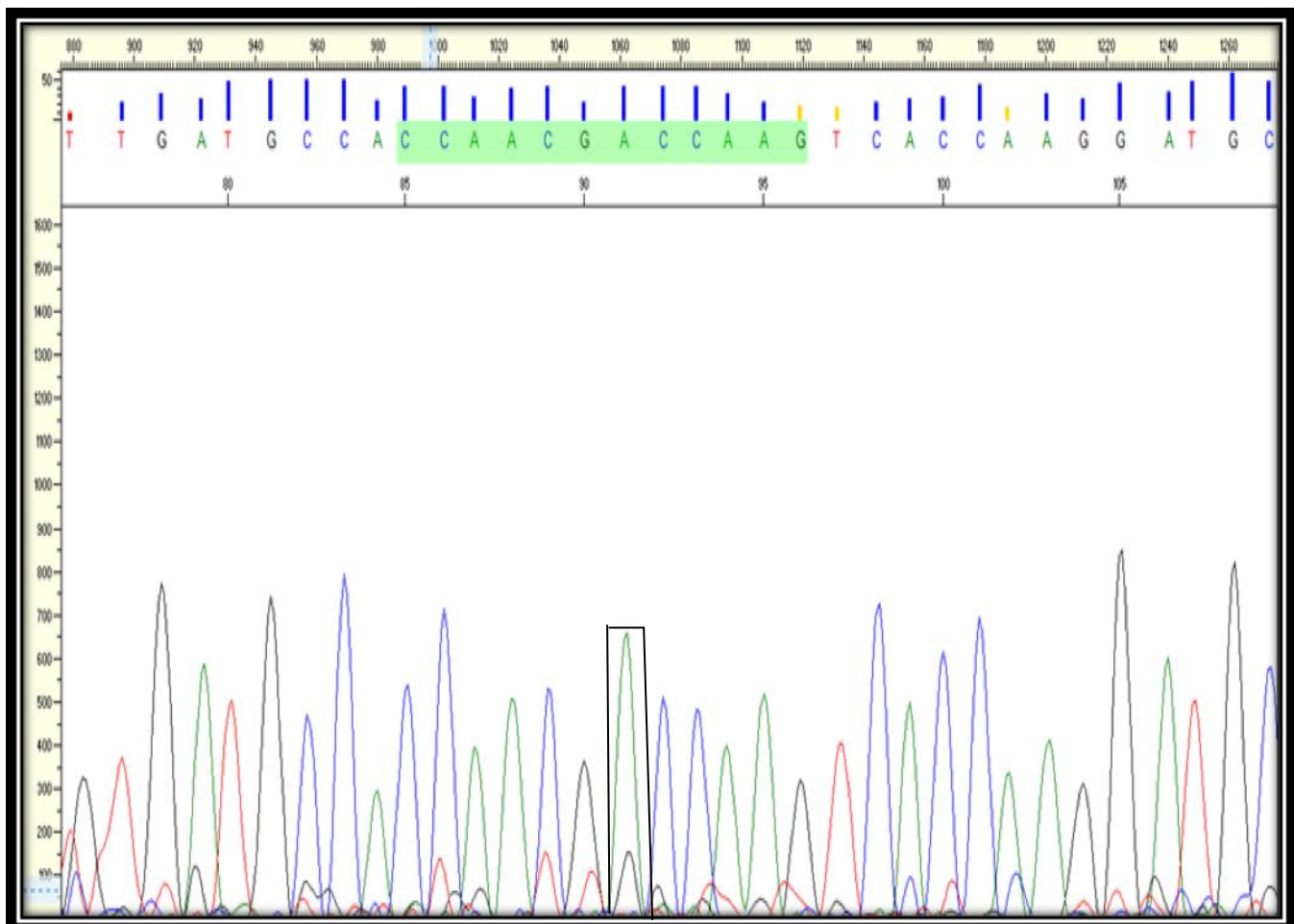


Figure 43. Electrophorégramme montrant la mutation c.395G>C (R132H) du gène IDH1 (laboratoire de génétique–CHU Hassan II de Fès)

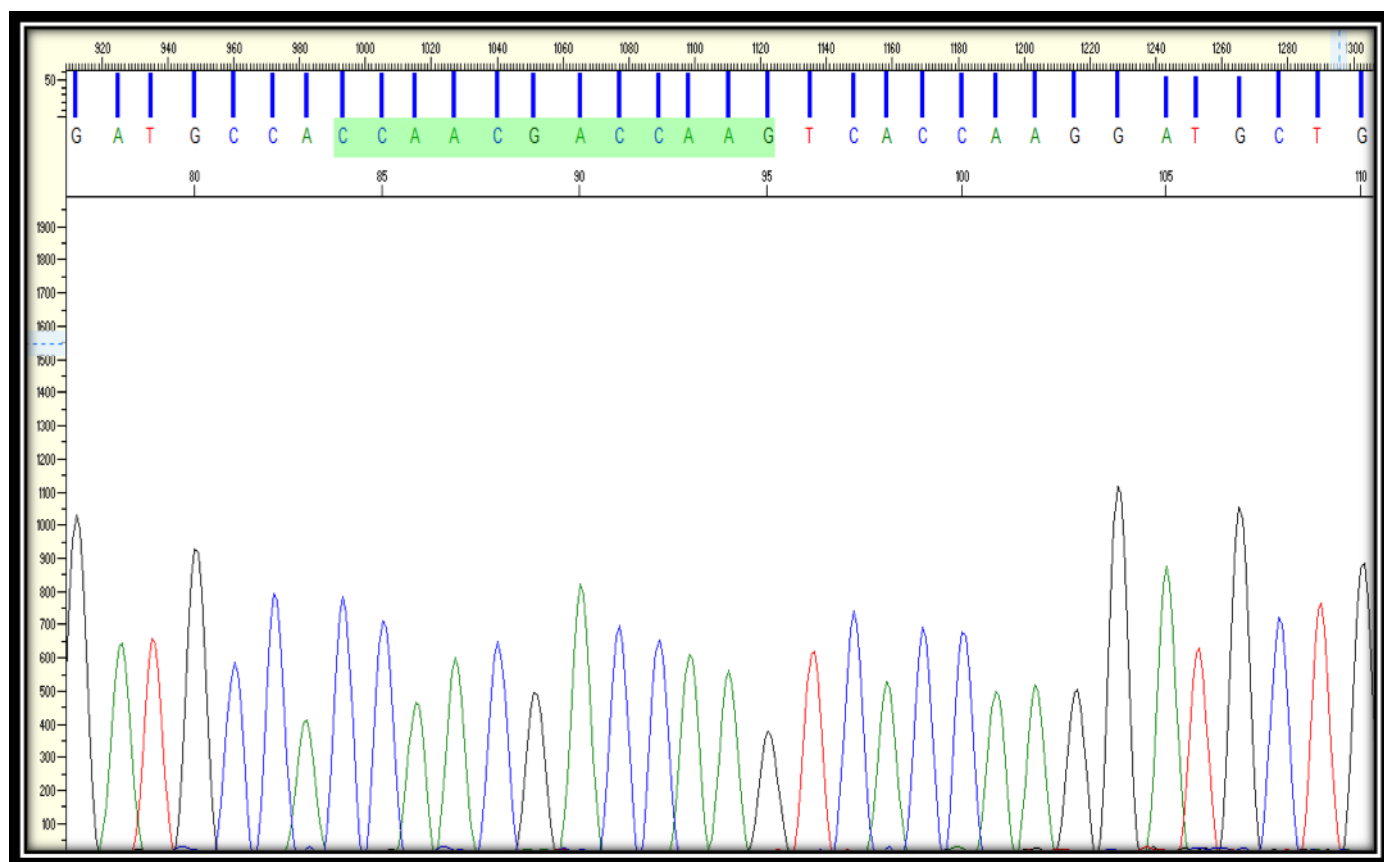


Figure 44. Electrophorégramme du gène IDH1 sauvage (laboratoire de génétique-
CHU Hassan II de Fès)

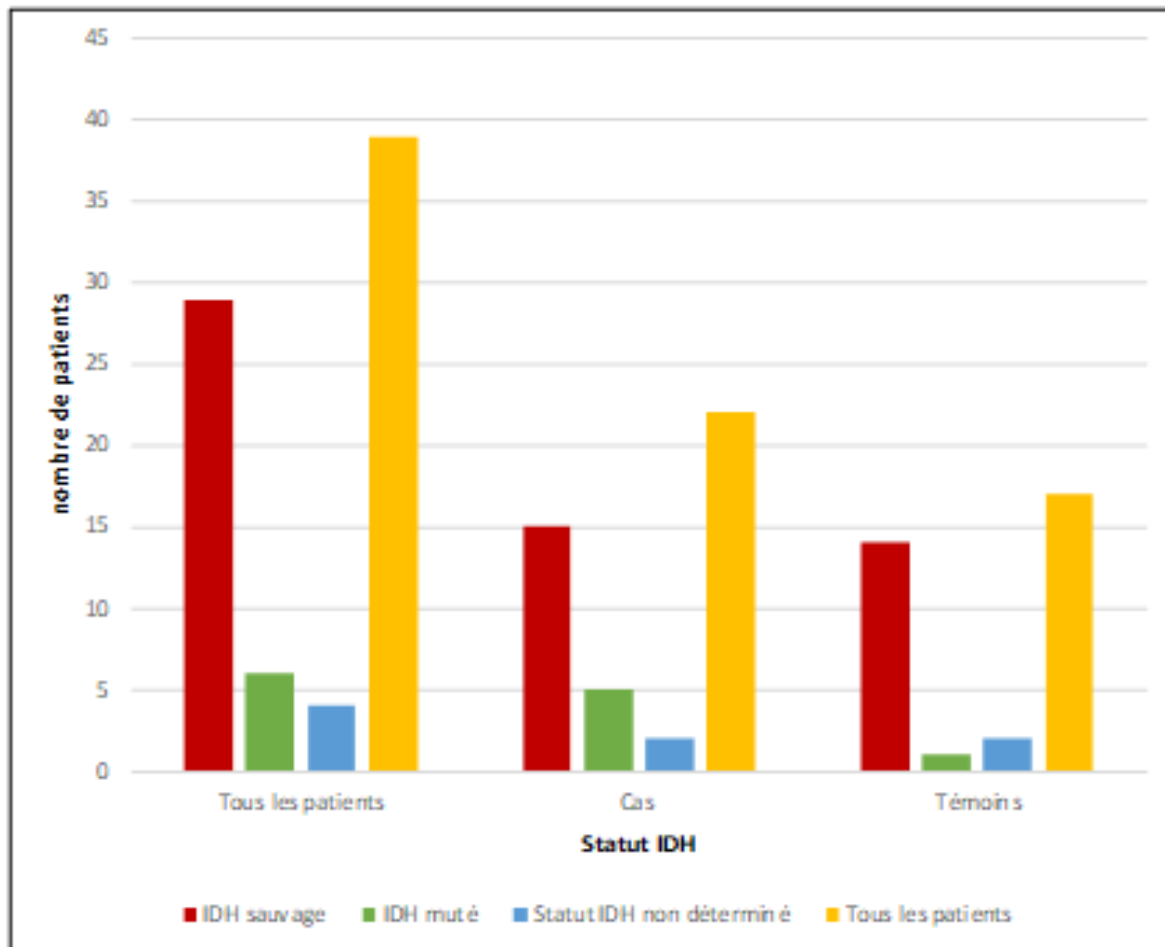


Figure 45. Répartition des patients selon le statut IDH1

3.1. Corrélation du Statut IDH aux différents variables

La corrélation entre la présence de la mutation IDH et l'âge a été réalisée. Elle montre que les patients porteurs de la mutation IDH1 sont plus jeunes (moyenne d'âge de 27,66 ans) que les patients porteurs du gène IDH sauvage (moyenne d'âge de 45,86ans). Ainsi, une association significative a été obtenue entre la mutation IDH1 et la survenue de glioblastome à un âge plus jeune avec ($p= 0,008$).

Les patients présentant une mutation IDH 1 sont au nombre de 6 réparties en 3 hommes et 3 femmes. L'analyse statistique n'a montré aucune association entre la mutation IDH1 et le sexe ($p=0,519$).

Chez les patients porteurs du gène IDH muté (n=6), la localisation lésionnelle est essentiellement frontale (n=5 ; 83,66%). Un seul cas a présenté une localisation temporale (n=1 ; 16%). Chez les patients porteurs du gène IDH sauvage (n=29), différentes localisations ont été notées avec une prédominance frontale (n=10 ; 34%) suivie de la localisation pariétale (n=8 ; 27%). L'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre la mutation IDH1 et la localisation lésionnelle (p= 0,098) au test du χ^2 . Le tableau 27 présente le statut IDH1 en fonction des caractéristiques des patients.

Tableau 27. Corrélation du statut IDH aux différents variables

Caractéristiques de la population			IDH muté	IDH sauvage
Age	Cas	<48 ans	5 (14%)	4 (11%)
		≥ 48 ans	-	11 (31,4%)
	Témoins	<48 ans	1 (2,8%)	11 (31,4%)
		≥ 48 ans	-	3 (8,5%)
	P	p= 0,008		
	Sexe	Cas	Homme	3 (8,5%)
Femme			2 (5,7%)	4 (11%)
Témoins		Homme	-	6 (17,14%)
		Femme	1 (2,8%)	8 (22,85%)
P		p=0,519		
Localisation Lésionnelle		cas	frontale	4 (11%)
	pariétale		-	6 (17,14%)
	occipitale		-	2 (5,7%)
	temporale		1 (2,8%)	2 (5,7%)
	cérébelleuse		-	-
	Vertébrale		-	-
	témoins	frontale	1 (2,8%)	5 (14%)
		pariétale	-	2 (5,7%)
		occipitale	-	2 (5,7%)
		temporale	-	-
		cérébelleuse	-	3 (8,5%)
		Vertébrale	-	2 (5,7%)
	p	0,098		

E. Prise en charge des cas de glioblastome

1. Traitement symptomatique

Tous les cas de glioblastomes de notre série ont bénéficié d'un traitement symptomatique fait de corticothérapie, de traitement anticonvulsivant et d'anxiolytique.

- ✚ Corticothérapie : à base de methyl-prednisolone a été administrée en pré et post opératoire à une dose de 1mg/Kg/24h chez la quasi-totalité des patients (21 cas).
- ✚ Traitement anticonvulsivant : à base de valproate de sodium a été prescrit chez 15 cas de glioblastomes (68%).
- ✚ Traitement anxiolytique : à base d'hydroxyzine a été prescrit chez un cas (4,5%).

2. Chirurgie

2.1. Répartition des patients en fonction du traitement chirurgical reçu

Dans notre série, 10 cas de glioblastomes ont bénéficié d'une résection tumorale complète, 9 patients ont bénéficié d'une résection partielle et 3 patients ont bénéficié d'une biopsie tumorale. La **figure 46** décrit la répartition des cas de glioblastomes en fonction du traitement chirurgical reçu.

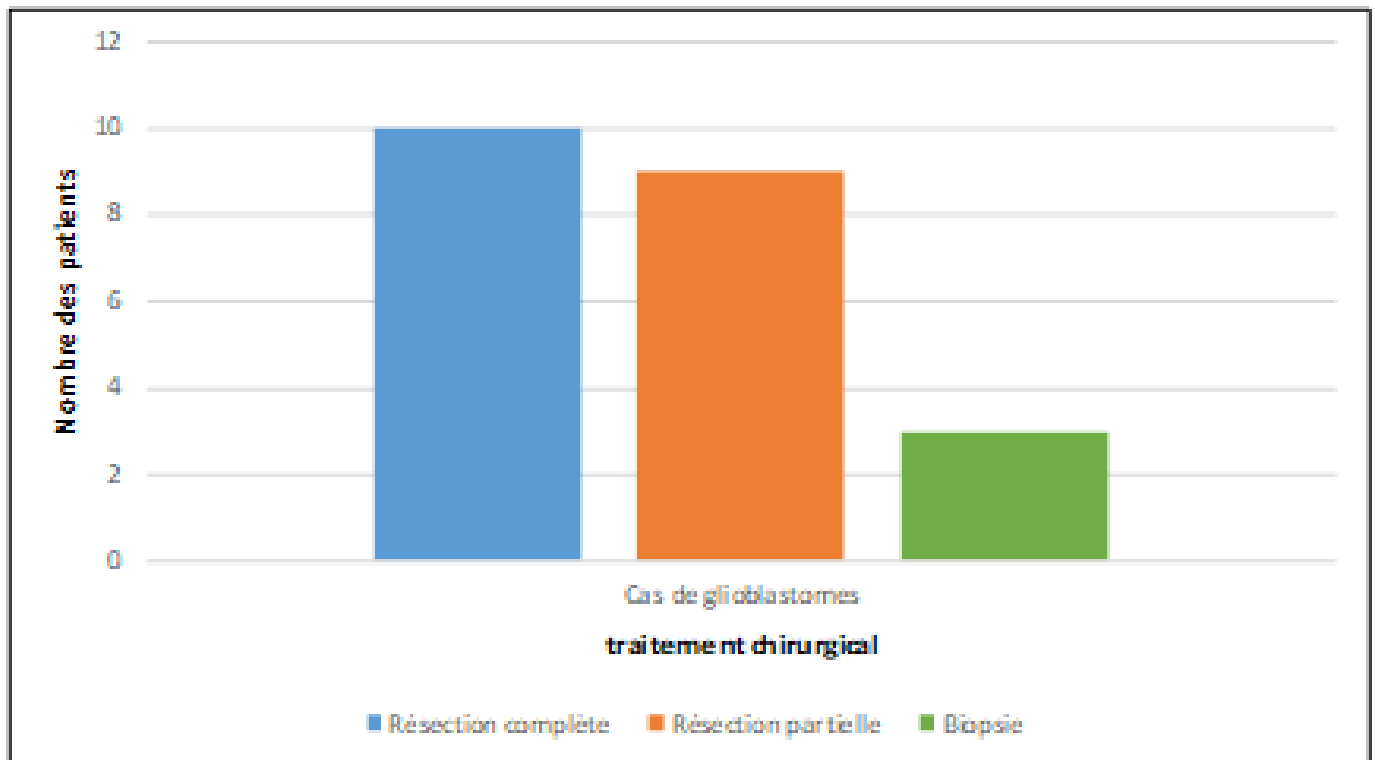


Figure 46. Répartition des patients en fonction du traitement chirurgical reçu

2.2 Survie des patients et traitement chirurgical

Il existe une association significative entre l'amélioration du taux de survie et la résection radicale ($p=0,039$) (**Figure 47**). Chez les cas de glioblastomes opérés, la survie médiane après résection chirurgicale est de 8,63 mois contre 2,33 mois chez les patients bénéficiant d'une biopsie. L'analyse statistique a montré une association significative entre l'étendue de la résection tumorale et la survie médiane ($p=0,002$).

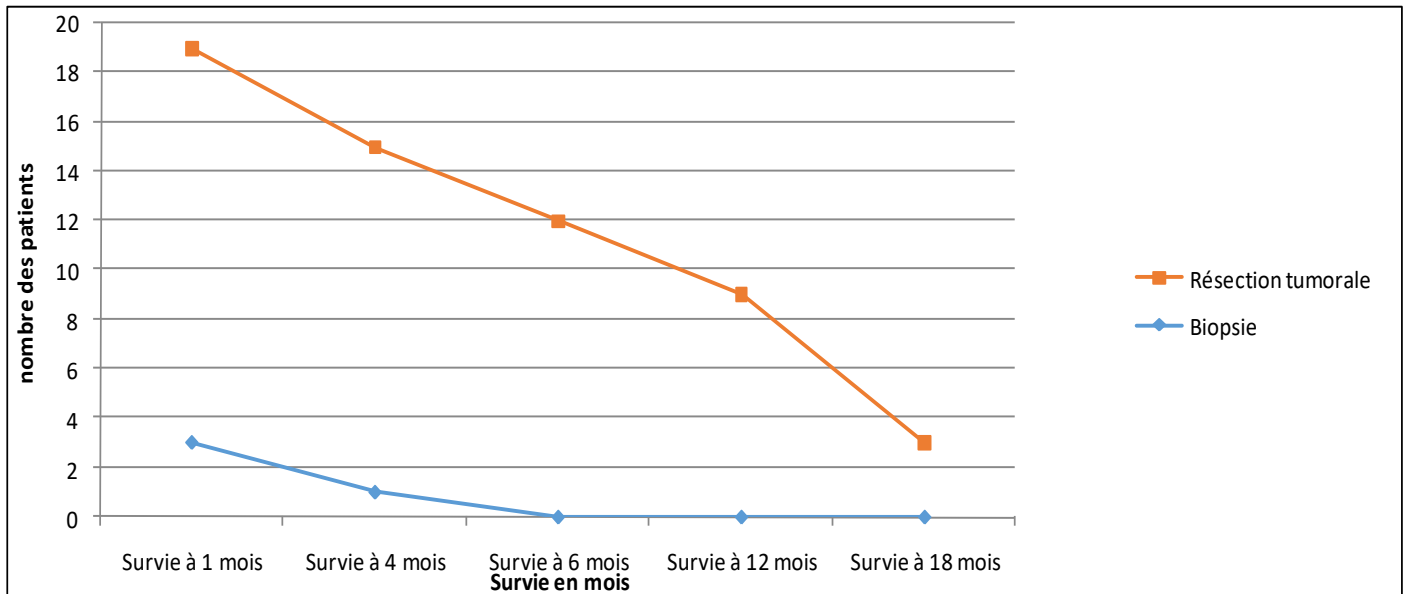


Figure 47. Comparaison de la survie chez les patients ayant bénéficié de la résection tumorale complète et ceux ayant bénéficié de biopsie seule

2.3 Statut IDH 1 et survie

Chez les patients atteints de glioblastome, 5 patients (22%) sont porteurs du gène IDH 1 muté (4 patients ont bénéficié d'une résection tumorale complète soit 18% et un patient a bénéficié d'une résection partielle soit 4%) et 15 patients sont porteurs du gène IDH sauvage (4 patients ont bénéficié d'une résection tumorale complète, 8 patients ont bénéficié d'une résection partielle et 3 patients ont bénéficié d'une biopsie). Le statut IDH n'a pas pu être déterminé chez 2 patients. L'analyse statistique a montré une association significative entre le statut IDH et la survie après résection tumorale avec une valeur de ($p= 0,048$).

3. Radiochimiothérapie

3.1. Répartition des patients en fonction du traitement complémentaire

Chez les patients atteints de glioblastomes, seuls 6 patients ont reçu un traitement complémentaire fait de radiothérapie (**Figure 48**), dont 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante avec le témozolomide (TMZ).

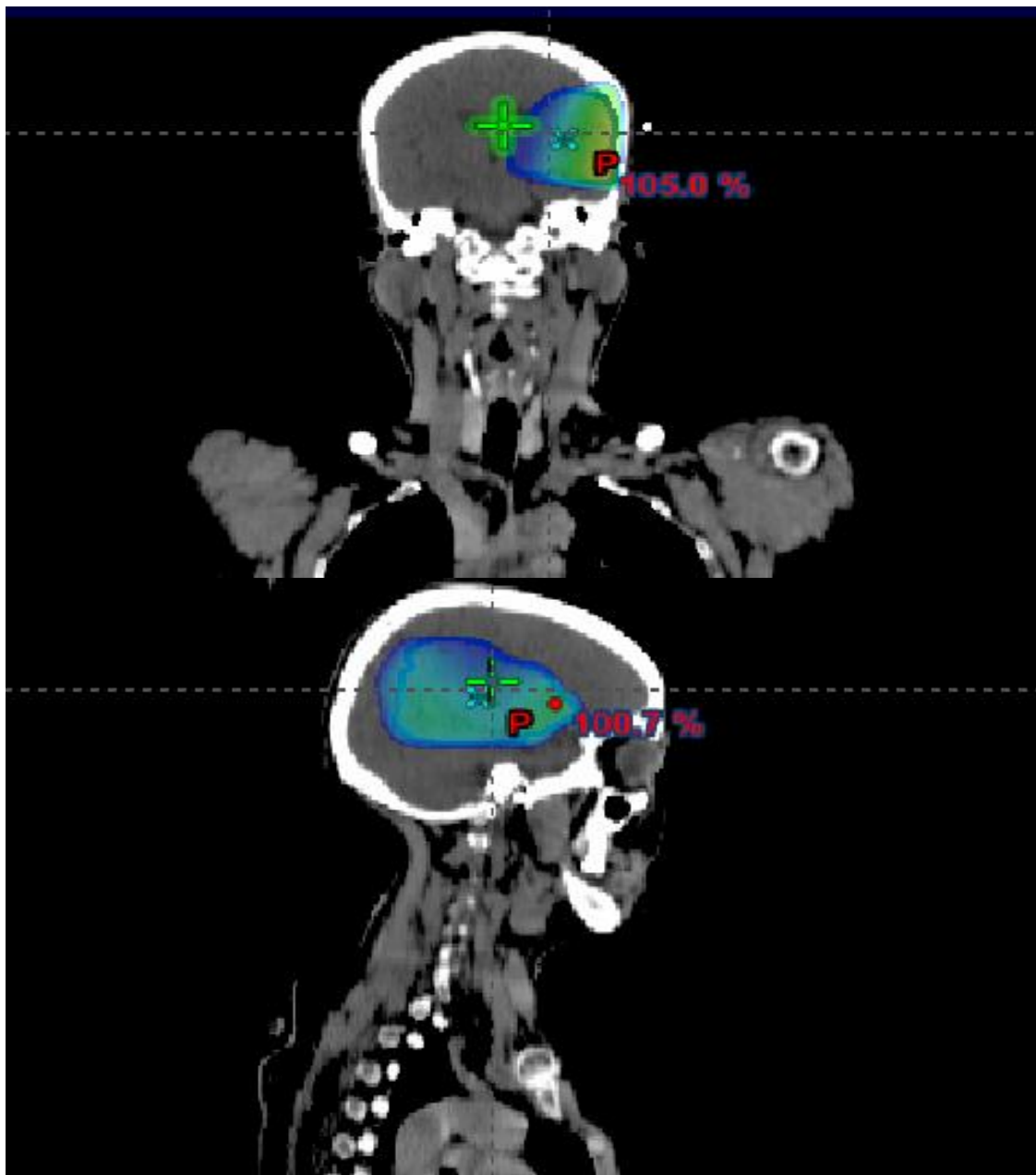


Figure 48. Irradiation d'un glioblastome pariétal (Service de radiothérapie-CHU

Hassan II de Fès)

3.2. Survie des patients et radiothérapie

Il existe une association significative entre l'amélioration du taux de survie et la radiothérapie ($p=0,001$) (**Figure 49**) . La médiane de survie chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie est de 15,6 mois comparée à 6 mois des patients n'ayant pas reçu de radiothérapie.

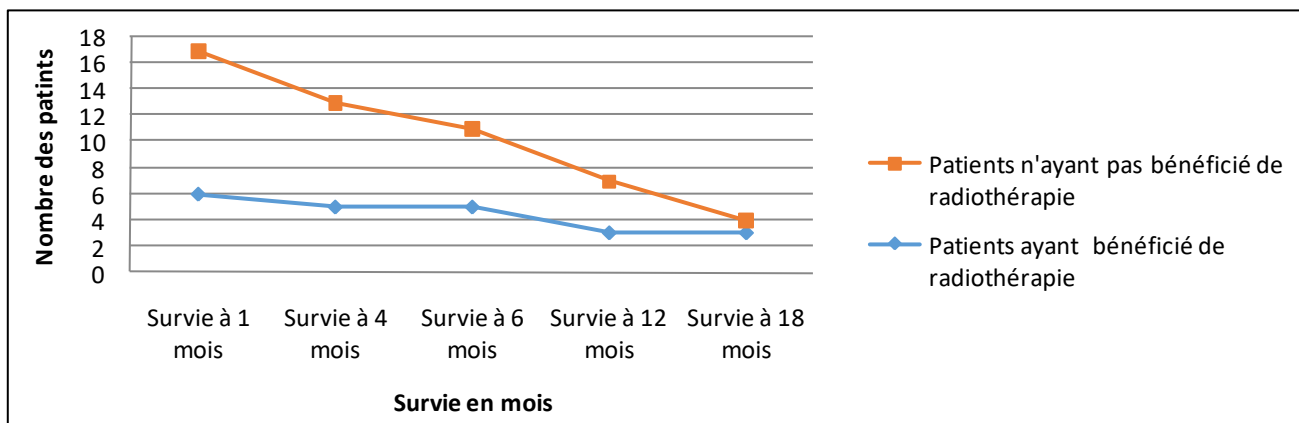


Figure 49. Comparaison de la survie des patients ayant reçu la radiothérapie et ceux n'ayant pas bénéficié de radiothérapie

3.3. Survie des patients et chimiothérapie

Chez les patients ayant reçus la radiochimiothérapie, la médiane de survie est de 18 mois comparée à 14 mois chez les patients ayant reçu la radiothérapie isolée (**figure 50**). L'analyse statistique a montré une association significative entre la survie et la chimiothérapie ($p=0,009$).

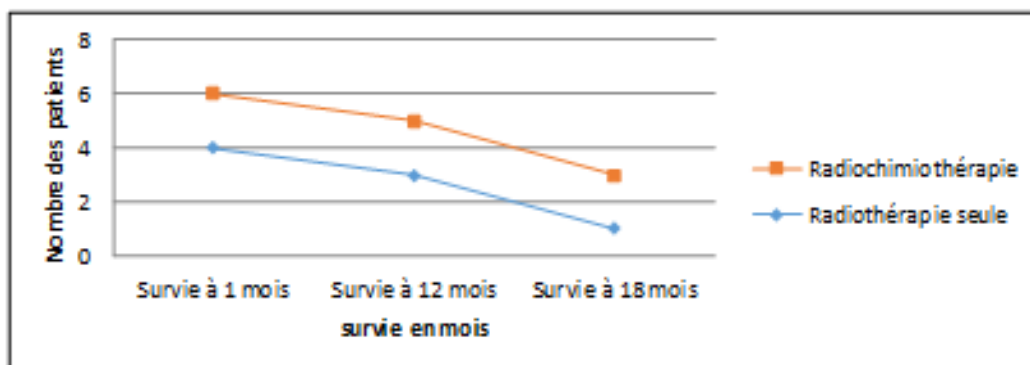


Figure 50. Comparaison de la survie des patients ayant reçu la radiochimiothérapie et ceux ayant reçu la radiothérapie

3.4. Statut IDH 1 et réponse à la radiochimiothérapie

Chez les cas de glioblastomes porteurs du gène IDH1 muté (n=5), la majorité a bénéficié d'une radiothérapie (n=3 ; 60%) associée à une chimiothérapie concomitante et adjuvante chez 2 patients (40%). Chez les patients porteurs du gène IDH sauvage (n=15), 3 patients ont bénéficié de radiothérapie (20%) et aucun patient n'a bénéficié de chimiothérapie. La survie médiane après radiothérapie chez les patients porteurs du gène IDH muté et sauvage est respectivement de 16 mois et 13,33 mois. L'analyse statistique a montré une association significative entre le statut IDH et la survie médiane après radiochimiothérapie avec une valeur de (p=0,001).

Le **tableau 28** résume la répartition des patients en fonction du statut IDH et du traitement reçu.

Tableau 28. Répartition des cas de glioblastomes en fonction du statut IDH et du traitement reçu

Caractéristiques étudiées			IDH muté	IDH sauvage
Chirurgie	Cas	Résection complète	4 (11%)	5(14%)
		Résection partielle	1 (2,8%)	7 (20%)
		Biopsie	–	3(8,5%)
	Survie (mois)		14,5	10,65
	p		0,048	
Traitement complémentaire	Cas	Radiothérapie isolée	1 (2,8%)	3(8,5%)
		Radiochimiothérapie	2(5,7%)	–
		Absence de traitement complémentaire	2(5,7%)	12(34%)
	Survie (mois)		16	13,33
	p		0,001	

F. Evolution

Chez les patients atteints de glioblastomes, l'évolution à 12 mois était marquée par la stabilisation (n=7, 31%), la récurrence tumorale (n=2, 9%) et le décès (n=13, 60%) (**figure 51**).

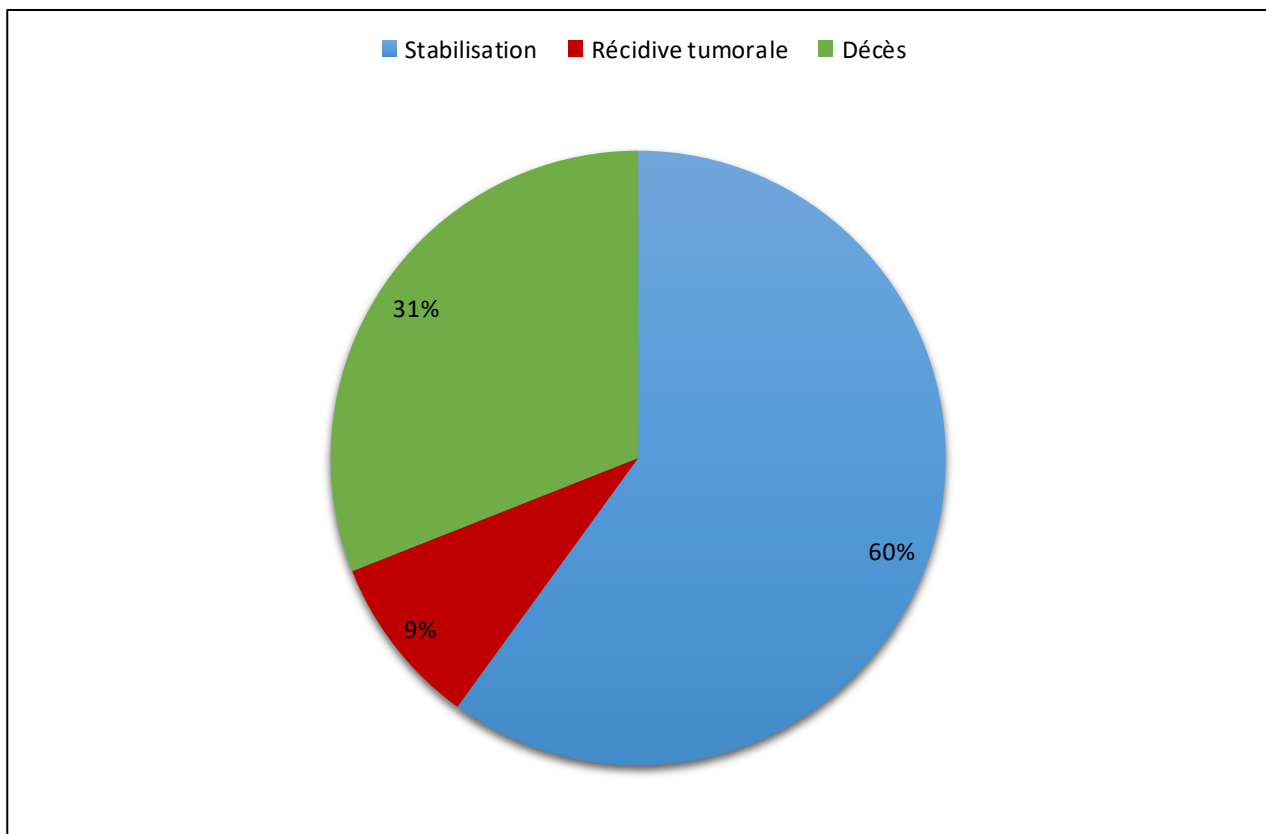


Figure 51. Répartition des cas de glioblastome en fonction de leur mode évolutif

G. Survie globale

La médiane de survie globale chez les cas de glioblastome dans notre série est de 7,77 mois. Elle est de 12,6 mois chez les patients avec IDH muté et de 6,6 mois chez les patients avec IDH sauvage (**Figure 52**).

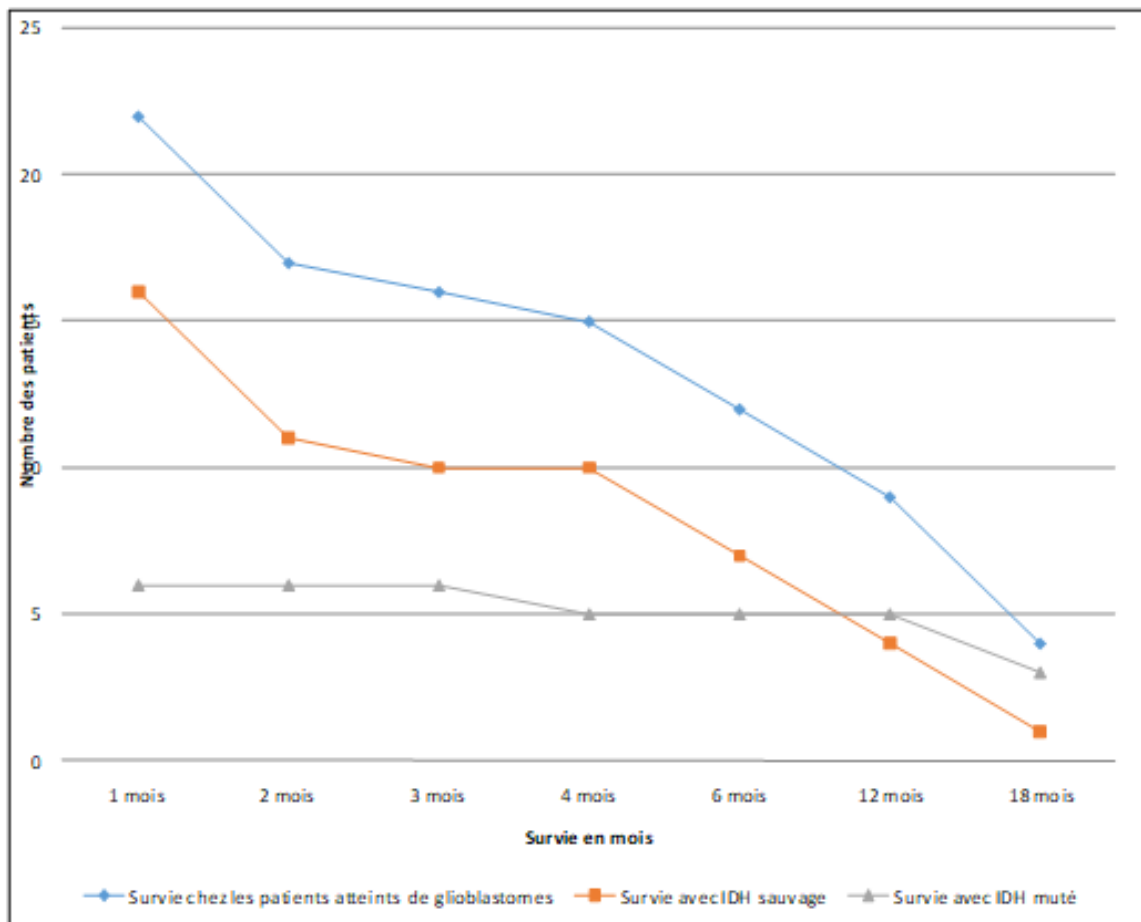


Figure 52. Courbes de survie globale des cas de glioblastomes de notre série

IV. Discussion

Notre étude porte sur les aspects cliniques, histologiques, moléculaire thérapeutiques et pronostiques des glioblastomes et compare les résultats obtenus avec ceux de la littérature.

Dans le monde, l'incidence des glioblastomes est d'environ 3,6/100000 [7], elle varie de 1,4/100000 au Maroc [15] à 3,4/100000 en Autriche [13]. Les glioblastomes prédominent chez l'homme avec un sexe ratio H/F de 1,8 [7]. La tranche d'âge la plus touchée est de (50–60 ans) avec un âge moyen de 64 ans [7]. L'incidence des glioblastomes augmente avec l'âge, elle passe de 0,6/100000 chez l'enfant à 10/100000 à l'âge de 60 ans [18]. Dans notre série, les glioblastomes prédominent chez l'homme avec un SR H/F de 2,14 et l'âge moyen de survenue du diagnostic est de 48 ans. La tranche d'âge la plus fréquemment touchée est de (61–70 ans). Il n'existe pas d'association entre le tabagisme et la survenue de glioblastome. Ce résultat concorde avec les résultats d'autres séries.

Dans une étude menée en Australie, le motif de consultation le plus fréquent est l'HTIC (50%) suivi du déficit moteur (27%), des crises convulsives (23%), de confusion mentale (20%) d'une atteinte des fonctions supérieures (20%) et de troubles de conscience (5%) [68]. Une autre étude menée en Suisse a aussi rapporté que le motif de consultation le plus fréquent est le syndrome d'HTIC (30%) mais suivi des crises convulsives (24%), d'altération des fonctions supérieurs (20%), de déficit moteur (18%) et d'atteinte des nerfs crâniens (5%) [81]. Dans notre série, le motif de consultation le plus fréquent est le syndrome d'HTIC (43,6%) suivi du déficit moteur (18%), de céphalées isolées (12,8%), de crises convulsives (10,2%), d'atteinte des fonctions supérieurs (7,7%) et d'atteinte des nerfs crâniens (7,7%). L'examen physique trouve :

-
- ✚ Syndrome d'HTIC : selon Yuile et col., les céphalées sont présentes dans 40% des cas, les vomissements dans 23% des cas et la baisse d'acuité visuelle dans 10% des cas [68]. Des résultats similaires sont notés dans notre série : les céphalées sont présentes dans 25% des cas, les vomissements dans 35% des cas et la baisse d'acuité visuelle dans 10% des cas.
 - ✚ Déficit moteur : Selon Yuile et col., le déficit moteur est présent chez 27% des patients atteints de glioblastomes [68]. Wirsching et col. a rapporté la présence d'un déficit chez 18% des patients [81]. Nos résultats concordent avec ceux de Wirsching puisque 18% des patients présentent un déficit moteur dont 10% présentent une hémiparésie, et 5% présentent une hémiparésie et 5% présentent une monoparésie.
 - ✚ Crises convulsives : Selon Rossetti et Stupp, les crises surviennent chez 30% des patients atteints de glioblastomes [95]. Selon Wirsching et col., elles sont présentes chez 24% des patients [81]. Dans notre série, les crises convulsives n'ont été rapportées que dans 12% des cas.
 - ✚ Atteinte des fonctions supérieures : Selon Yuile et col., elles sont présentes chez 28% des patients dont 15% présentent une perte de mémoire, 5% présentent une confusion mentale et 8% présentent un trouble de langage [68]. Selon Wirsching et col., 5% des patients présentent une aphasie, 20% présentent une perte de mémoire [81]. Cependant, dans notre série, 7,8% ont présenté un trouble de fonctions supérieures, 2,5% ont présenté une aphasie, 2,5% ont présenté un trouble de comportement et 2,5% ont présenté un trouble de mémoire. Ceci est dû à la localisation tumorale frontale chez ces patients.
 - ✚ Atteinte des nerfs crâniens : L'étude de Yuile et col. a montré que l'atteinte

des nerfs crâniens est présente chez 10% des patients dont 4% présentent une atteinte du nerf optique [68]. Dans notre série, un résultat similaire est obtenu avec 7,8% des cas qui ont présenté une atteinte des nerfs crâniens dont 2,5% ont présenté une paralysie faciale, 2,5% ont présenté un strabisme par atteinte du IV et 2,5% ont présenté des troubles visuels par atteinte du II.

✚ Score OMS : D'après les résultats de Yuile et col., le score OMS est de I chez 54% des patients, à II chez 16%, à III chez 18% des patients, à IV chez 12% [68]. Dans notre série, le score OMS est de I chez 61% des patients, à II chez 25% des patients, à III chez 15% des patients. Aucun patient ne présentait un score OMS à IV. Les patients inclus dans notre étude sont des patients opérés au service de neurochirurgie qui ont bénéficié dans la plupart des cas de résection chirurgicales. Ceci permettrait d'expliquer l'état général conservé dans notre série.

L'aspect scanographique est unique, hétérogène, mal-limitée, hypodense (65%), avec des limites nettes irrégulières (20%) et une hypodensité périlésionnelle (98%). La nécrose tumorale est quasi-constante (93%), l'hémorragie intratumorale est plus rare (5%), ainsi que les calcifications (6%) [77]. Après injection de produit de contraste iodé, le rehaussement est hétérogène, modéré (30%), intense (55%), et délimite une nécrose centrale (42%) [77]. En IRM, l'aspect en pondération T1 est hypointense (76%) avec des limites irrégulières (88%), en pondération T2 et en FLAIR la tumeur est hyperintense avec une nécrose tumorale quasi-constante (93%) et un œdème périlésionnel (98%) [77]. Dans notre série, l'aspect scanographique est hétérogène (93%), mal-limité (79%), rehaussé par le produit de contraste (90%) avec œdème périlésionnel (88%). En IRM, l'aspect est hypointense (76%) en pondération T1 avec des limites irrégulières (93%), hyperintense en pondération T2 et FLAIR

(92%), avec une nécrose tumorale (93%) et un œdème périlésionnel (100% des cas). Les limites sont irrégulières des cas), régulières (7% des cas). Les localisations tumorales sont frontale (51%), temporale (31%), pariétale (28%), et occipitale (10%) [77]. Il n'existe pas de prédominance en fonction de l'hémisphère [77]. Les localisations lésionnelles prédominantes de notre série concordent avec celles de la littérature.

Dans l'étude menée par Chaichana et col., le diagnostic histologique a été mené sur des biopsies dans 50% des cas, et sur exérèse tumorale dans 50% des cas [107]. L'aspect histologique du glioblastome est caractérisé par une atypie cellulaire avec un rapport cytonucléaires élevé (88%), des noyaux hyperchromatiques de taille et forme variable (70%), des mitoses multiples (89%), une densité cellulaire élevée (88%) et une nécrose cellulaire (63%). En IHC, l'immunomarquage par le GFAP a été positif dans 50% des cas de glioblastomes [107]. L'aspect histologique des glioblastomes de notre série concorde avec celui de la littérature.

La méthode utilisée pour déterminer le statut IDH est la PCR suivie de séquençage chez de nombreux auteurs [41-47] Cette même méthode est utilisée dans notre série. Selon une méta-analyse réalisée par Chen et col., la mutation du gène IDH 1 est une mutation fréquemment rencontrée dans les glioblastomes [40]. Elle varie en fonction des zones géographiques (43,4% (Autriche) [44] et 81,8% (Allemagne) [47]). Dans notre série, la fréquence de la mutation du gène IDH1 est de 17%, elle est retrouvée chez 25% des cas des glioblastomes séquencés et chez un témoin atteint de dysplasie fibreuse. Ce taux de mutations détecté est plus faible que celui déterminé dans les autres pays et peut être lié à la taille de l'échantillonnage ou aux facteurs environnementaux. Les glioblastomes avec IDH1 muté surviennent à un âge plus jeune [47-50]. Ce même résultat est constaté dans

notre étude. La moyenne d'âge de survenue de glioblastomes est respectivement de 27,66 ans et 45,86 ans chez les patients avec IDH muté et IDH sauvage. Ceci confirme l'implication de la mutation étudiée dans la genèse de ces tumeurs. La prévalence de cette mutation chez la jeune population implique la présence de facteurs externes favorisant sa survenue (habitudes alimentaires, environnementaux...). Différentes études ont rapportés que les glioblastomes présentant la mutation IDH1 prédominent au niveau frontal [50-53]. Ce résultat concorde avec celui de notre série, cependant, l'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre la mutation IDH1 et la localisation lésionnelle frontale ($p= 0,098$) ceci peut être dû au nombre limité de l'échantillon étudié ($n=20$).

La dysplasie fibreuse est une tumeur osseuse bénigne caractérisée par une anomalie congénitale du développement osseux avec prolifération des cellules hamartomateuses au sein de la médullaire osseuse [129], [130]. La mutation du gène GNAS est impliquée dans la genèse de cette pathologie et est recherchée pour la confirmation diagnostique [131]. Dans notre série, la mutation du gène IDH 1 est retrouvée chez un patient atteint de dysplasie fibreuse. Le rapport entre la mutation IDH et la genèse de dysplasie fibreuse n'est pas encore élucidé à l'heure actuelle [132]. Notre résultat pourrait ouvrir la porte vers de nouvelles recherches.

La décision thérapeutique est prise, en dehors des situations d'urgence, dans une réunion de concertation pluridisciplinaire. Les moyens thérapeutiques comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les thérapeutiques ciblées [79]. L'approche thérapeutique standard comporte une résection chirurgicale étendue, suivie par une radiothérapie avec une chimiothérapie alkylante (TMZ) [133]. Les objectifs thérapeutiques sont :

- ✚ Assurer une exérèse complète de la tumeur en limitant les risques fonctionnels.
- ✚ Freiner l'évolution de la maladie si traitement palliatif.

Tous les patients étudiés par Marantidou et col., ont bénéficié de la corticothérapie, avec arrêt de la corticothérapie à 3 mois après radiothérapie chez 29% des patients [134]. Chez Moots et col., 88% des patients ont bénéficié d'un traitement antiépileptique, 10% des patients ont bénéficié de traitement anxiolytique [99]. Dans notre série, une corticothérapie à base de méthyl-prednisolone a été administrée en pré et post opératoire à une dose de 1mg/Kg/24h chez la quasi-totalité des patients, un traitement à base de valproate de sodium a été instauré chez 68% des patients et un traitement anxiolytique a été administré chez 2,5% des patients.

Selon Chaichana et col., 39% des patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète, 11% d'une résection partielle et 50% d'une biopsie [107]. Chez Kuhnt et Col., la résection tumorale complète a été réalisée dans 40% des cas, partielle dans 27% des cas, et une biopsie dans 23% des cas [135]. Selon Lonjon et col., 50% des patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète, 25% d'une résection partielle et 25% d'une biopsie [136]. Le choix de la technique chirurgicale dépend de la localisation tumorale et de l'opérabilité du patient [136]. L'étendue de la résection tumorale est un facteur pronostique majeur [136]. Selon Ghosh et col., la médiane de survie est de 10 mois en cas de résection tumorale complète [127]. Dans notre série 45% des cas de glioblastomes ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète, 40% d'une résection partielle et 15% d'une biopsie stéréotaxique. Chez les patients ayant bénéficié d'une résection tumorale complète, la médiane de survie est de 8,63 mois comparée à 2,33 mois des patients ayant

bénéficié d'une biopsie. Il existe une association entre la mutation IDH1 et l'étendue de la résection tumorale [50,54,55]. Selon Patel et Col., 73,3% des patients porteurs de la mutation IDH 1 ont bénéficié d'une résection tumorale complète [50], ce taux est de 70% chez Amelot et col., [54], de 68,7% chez Wang et col., [55]. Dans notre série, 83% des patients porteurs de la mutation IDH 1 ont bénéficié de résection tumorale complète et 17% ont bénéficié d'une résection tumorale partielle. Cependant, l'analyse statistique n'a pas montré d'association significative entre le statut IDH et l'étendue de la résection chirurgicale ($p= 0,32$). Ceci peut être dû au nombre limité de l'échantillon étudié ($n=35$).

Le taux des patients qui bénéficient de radiothérapie varie autour des 50% en fonction des études (Stupp et Col. 50%, 52% pour Hsieh et col., et 54% pour Gilbert et col.,) [95], [99], [100]. Les patients porteurs de la mutation IDH 1 ont une survie médiane de 24 mois après radiothérapie vs 10 mois chez les patients porteurs du gène IDH sauvage [137]. Dans notre série, uniquement 27% des patients ont bénéficié de radiothérapie avec une survie de 15,6 mois comparée à 6 mois des patients n'ayant pas reçu de radiothérapie. Chez les patients porteurs du gène IDH 1 muté, 20% ont bénéficié d'une radiothérapie isolée et 40% des patients ont bénéficié de radiochimiothérapie concomitante et adjuvante, avec une survie médiane de 16 mois. Chez les patients porteurs du gène IDH sauvage, 20% des patients ont bénéficié de radiothérapie isolée et aucun patient n'a bénéficié de chimiothérapie associée. La moyenne de survie des patients porteurs du gène IDH sauvage après radiothérapie est de 13,33 mois. L'analyse statistique a montré une association significative entre le statut IDH et la survie médiane après radiochimiothérapie ($p=0,001$).

En conclusion, dans notre série, la médiane de survie des patients ayant bénéficié d'une radiothérapie est de 15,6 mois comparée à 6 mois chez les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie.

La chimiothérapie concomitante est administrée de façon simultanée avec la radiothérapie [125] avec un taux variant de 30% [100] à 50% aux Etats Unis [95]. La mutation IDH 1 constitue un facteur prédictif de bonne réponse au témozolomide [125]. Selon SongTao et Col., les patients IDH1 muté avaient un taux réponse de 46,6% à la chimiothérapie vs 9,5% chez les patients porteurs du gène IDH sauvage [95]. La médiane de survie des patients ayant reçu la radiochimiothérapie est de 14,6 mois versus 12,1 pour les patients ayant reçu la radiothérapie seule [95]. Dans notre série, 9% des patients (tous IDH muté) ont bénéficié de chimiothérapie concomitante et adjuvante avec une survie médiane de 18 mois comparée à 14 mois chez les patients ayant reçu une radiothérapie isolée. L'analyse statistique a montré une association significative entre la survie et la chimiothérapie ($p=0,009$). Ainsi, la chimiothérapie constitue un facteur pronostique important permettant d'allonger la survie à 4 mois dans notre série.

Ainsi, il existe de nombreux facteurs pronostiques permettant de prédire la survie des patients [137] dont l'âge, l'étendue de la résection tumorale et la réponse à la radiochimiothérapie [138]. Le statut IDH constitue un facteur pronostique majeur, après corrélation de tous les autres facteurs pronostiques [47], la survie médiane des patients porteurs de la mutation IDH est de 1 an de plus que les patients porteurs du gène IDH sauvage [47]. Dans notre série, la survie médiane des patients porteurs du gène IDH 1 muté est de 12,6 mois comparé à 6,6 mois des patients porteurs du gène IDH sauvage. Cette différence de survie peut s'expliquer par l'âge jeune des patients porteurs de la mutation, la localisation tumorale

accessible (plus souvent frontale) rendant la tumeur opérable et la meilleure réponse à la radiochimiothérapie des patients porteurs du gène IDH muté.

La survie médiane des patients présentant un glioblastome est d'environ 12 mois selon les différents auteurs [95,126,138]. Elle est de 7,77 mois dans notre série. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que seuls 27% des cas de glioblastomes ont bénéficié de radiothérapie.

Le suivi post thérapeutique est réalisé en concertation avec le neurologue, le neurochirurgien, l'oncologue radiothérapeute et l'oncologue médical. L'évaluation clinique se fera en évaluant l'Indice de Karnosky, le MMS, la qualité de vie, le retentissement socio-familial et en recherchant un déficit neurologique [138].

CONCLUSION

Le glioblastome est une tumeur cérébrale de haut grade de malignité qui a bénéficié du progrès de la biologie moléculaire. En effet, de nombreuses études se sont intéressées aux différents mécanismes moléculaires et cellulaires des glioblastomes afin de comprendre leurs aspects cliniques, thérapeutiques et pronostiques. La mutation du gène IDH est la mutation la plus recherchée vue ses nombreuses implications dans le diagnostic, la prise en charge et le pronostic. Dans notre étude, la détermination du statut IDH1 a été effectuée par PCR suivie de séquençage. Nous avons conclu que les glioblastomes porteurs du gène IDH muté surviennent à un âge plus jeune, sont localisés plus souvent au niveau du lobe frontal, bénéficient plus de résection tumorale et répondent mieux à la radiochimiothérapie.

Ces caractéristiques confèrent au glioblastomes présentant la mutation IDH un meilleur pronostic avec une survie médiane de 12,6 mois comparé à 7,6 mois pour les glioblastomes présentant le gène IDH sauvage.

La prise en charge des glioblastome est multidisciplinaire incluant neurologue, neurochirurgien, oncologue, radiothérapeute, anatomopathologiste et psychiatre. La décision thérapeutique est prise, en dehors des situations d'urgence, dans une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le traitement de première ligne reste la chirurgie lorsque la tumeur est résécable et le patient est opérable, suivie par une radiochimiothérapie concomitante puis chimiothérapie adjuvante selon le protocole Stupp.

Le suivi post-thérapeutique permet d'évaluer l'état du patient, de détecter les récives tumorales et de rechercher les complications dues au traitement.

RECOMMANDATIONS

ET PERSPECTIVES

A travers ce travail préliminaire, nous avons analysé les aspects cliniques, anatomopathologiques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques des glioblastomes de notre série et nous avons comparés nos résultats avec ceux de la littérature. Nous avons conclu que les glioblastomes présentant le gène IDH1 muté bénéficient plus de résection tumorale et répondent mieux à la radiochimiothérapie. Ainsi, les patients porteurs de la mutation du gène IDH1 ont une meilleure survie globale que les patients porteurs du gène IDH sauvage. Ceci justifie l'instauration de l'analyse du statut IDH comme facteur diagnostique, prédictif de la réponse à la radiochimiothérapie, et pronostique lors de la prise en charge des glioblastomes. Aussi, l'introduction de la molécule Ivosidenib serait bénéfique et permettra d'améliorer la prise en charge.

La détermination du statut MGMT chez les patients atteints de glioblastomes permet de prédire la réponse de ces tumeurs au témozolomide. Les patients porteurs de la méthylation du promoteur MGMT présentent une meilleure réponse que les patients non porteurs de la méthylation. Ceci justifie l'instauration du statut MGMT comme facteur thérapeutique pour sélectionner les meilleurs candidats à la chimiothérapie alkylante.

En somme, l'adoption des critères de classification des TC de l'OMS établis en 2016 seront d'une grande utilité pour l'amélioration de la prise en charge de notre population.

Le référentiel des glioblastomes a inclus de nombreux critères permettant de sélectionner les patients aux thérapies complémentaires. Ces critères comprennent le score RANO, de l'indice de Karnosky, du score OMS, du score neurologique, et le statut MGMT. L'utilisation de ces critères permettra de choisir les meilleurs

candidats à la radiochimiothérapie adjuvante ou à la radiothérapie isolée et d'améliorer ainsi la survie des patients dans le futur.

La réponse thérapeutique est évaluée par le score RANO. Les critères utilisés sont la prise de gadolinium, le T2/Flair, la recherche de nouvelles lésions, la prise de stéroïdes et le statut cliniques. Tous ces critères sont utilisés pour classer la réponse thérapeutique en réponse complète, partielle, en progression tumorale ou stabilité tumorale. L'instauration de ce score permettra, lors de du suivi post-thérapeutique, d'évaluer la réponse thérapeutique.

RESUMES

Résumé

Les gliomes constituent les plus fréquentes et les plus graves des tumeurs cérébrales primitives. Selon l'OMS, elles sont classées en fonction de leur degré d'agressivité en grades allant de I à IV, le grade IV étant le glioblastome. Le pronostic de ces derniers varie selon les caractéristiques moléculaires de la tumeur. L'introduction de celles-ci a permis d'améliorer la classification, le diagnostic et même le pronostic. En fait, certaines mutations survenant au niveau des gènes codant pour l'Isocitrate Déshydrogénase (IDH1 ou IDH2) sont responsables de l'événement le plus précoce de la survenue des glioblastomes. L'enzyme IDH codée par le gène IDH1 mutant produit le D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG) qui s'accumule dans la cellule tumorale et favorise sa croissance. De ce fait, l'OMS recommande l'inclusion du statut IDH dans la nouvelle classification des TSNC. Dans notre pays, la détermination du statut IDH des glioblastomes n'est encore pas une pratique courante malgré son intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique. Cette étude a pour objectif la détermination du statut IDH1 chez des patients présentant un glioblastome et l'évaluation de son rôle comme marqueur diagnostique et facteur pronostique. Ainsi, une étude cas-témoins prospective est menée sur 39 patients consultant au service de neurochirurgie au CHU Hassan II de Fès durant la période (2013 à 2016). Après consentement éclairé des patients, leurs données sociodémographiques, comportementales et cliniques sont collectées. Après l'acte chirurgical, les biopsies collectées sont utilisées pour la détermination du statut IDH et de leur type histologique. Les différentes corrélations entre le statut IDH1 et les différentes variables sont réalisées à l'aide du SPSS. Dans notre série, la fréquence de la mutation IDH 1 dans les cas de glioblastome est de 25% avec une survie moyenne des patients de 12,6 mois versus 6,6 mois chez ceux présentant un glioblastome à IDH1 sauvage. Une étude sur une série plus large est essentielle pour confirmer le rôle du statut IDH comme marqueur diagnostique et pronostique.

Mots-clés : Glioblastome, classification OMS des tumeurs cérébrales, gène IDH, Survie.

Abstract

Gliomas are the most frequent intrinsic tumors of the central nervous system, they are divided into two sub-groups: diffuse gliomas and non-diffuse gliomas. The World Health Organization classification of cerebral tumors assigns a grade going from I to IV. Grade IV is glioblastoma, which is the most aggressive primitive tumor of the brain. The prognosis of glioblastoma could be predicted using its molecular characteristics. Thus, they have been introduced as a part of the WHO 2016 classification of gliomas and they have allowed to improve the diagnosis and prognosis of these neoplasms. Mutations located in genes coding for the Isocitrate Deshydrogenase enzyme (IDH 1 and IDH 2) are responsible for the earliest event in the development of glioblastoma. The IDH enzyme produces the D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG) which accumulates in the tumor cell and helps its growth. The WHO recommends the introduction of the IDH status as a part of its revised classification of the central nervous system tumors. However, the determination of this status is not a common practice in our country in spite of its implications in the diagnosis, prognosis and therapeutic response of glioblastoma. The goal of this study is to determine the IDH status in our patients with glioblastoma and evaluate its role in the diagnosis and prognosis of these tumors. We have conducted a sample case study which involves 39 patients in the Fez University hospital's department of neurosurgery in a period of four years (2013-2016). All the patients included have expressed their consent to participate in this study and have answered a survey from which we collected information about their sociodemographic characteristics and the clinical expression of their pathology. After surgery, biopsies have been collected and used to determine the status of IDH gene and their histologic form. The data was organized using Excel and correlations were obtained using SPSS software. In our study, 25% of patients are IDH1 mutated and have longer survival (12.6 months versus 6.6 months of those with wild type IDH). A study on larger series of patients is necessary to confirm the role of IDH mutation as a diagnosis and prognosis marker.

Keywords : glioblastoma, WHO classification of cerebral tumors, IDH gene, survival.

المخلص

تعتبر الأورام الدبقية الأرومية من أكثر الأورام شيوعا وخطورة في الجهاز العصبي المركزي. تنقسم حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية إلى أربعة أصناف، حيث أن الصنف الرابع هو الأكثر خطورة. مكنت معرفة الخصائص الجزيئية لهاته الأورام من تحسين الدراية بتشخيصها و التنبؤ بمصير الشخص الحامل لهاته الأورام.

تعتبر الطفرة الجينية على مستوى جينة الإزوسترات دزيروجناز مسؤولة عن تكون هذه الأورام، حيث أن الأنزيم الإزوسترات دزيروجناز تنتج الهيدروكسيكلوتارات المساهمة في تكاثر الخلايا. ولهذا قامت منظمة الصحة العالمية بإدراج هذه الجينة في تصنيف أورام الجهاز العصبي المركزي. في بلدنا، لا نقوم بالبحث عن جينة الإزوسترات دزيروجناز بصفة روتونية رغم فائدتها على مستوى التشخيص والعلاج. إن هدف دراستنا هو تحديد خصائص جينة الإزوسترات دزيروجناز عند المرضى المصابين بالأورام الدبقية الأرومية قصد اعتمادها في التشخيص و العلاج.

همت دراستنا 39 مريضا وقد أنجزت في مصلحة جراحة الجهاز العصبي. تم اختيار المرضى وفق عدة شروط وتم أخذ موافقتهم لأجل الاشتراك في الدراسة والبحث عن جينة الإزوسترات دزيروجناز في مختبر التشريح. قاموا بالإجابة على استطلاع و تم تسجيل إجاباتهم وتحليلها في برنامج سبسر. عثرنا على الطفرة الجينية عند 25 % من المرضى الحاملين للورم مع معدل حياة 12.6 أشهر مقارنة مع 6.6 شهر للمرضى الغير الحاملين للطفرة. من الضروري إنجاز نفس الدراسة حول عدد أكبر من المرضى لتحديد دور الطفرة "ازوسترات دزيروجناز" في تشخيص و علاج الاورام الدبقية الأرومية.

الكلمات الرئيسية: الأورام الدبقية الأرومية ، تصنيف منظمة الصحة العالمية لأورام الجهاز العصبي، جينة الإزوسترات دزيروجناز، حياة.

REFERENCES

-
- [1] S. Agnihotri, K. D. Aldape, et G. Zadeh, « Isocitrate dehydrogenase status and molecular subclasses of glioma and glioblastoma », *Neurosurg. Focus*, vol. 37, n° 6, p. E13, déc. 2014.
- [2] For POLA Network *et al.*, « Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 132, n° 4, p. 625-634, oct. 2016.
- [3] S. Brandner et A. von Deimling, « Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas: Molecular markers in gliomas », *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 41, n° 6, p. 694-720, oct. 2015.
- [4] A. Zacher *et al.*, « Molecular Diagnostics of Gliomas Using Next Generation Sequencing of a Glioma-Tailored Gene Panel: Next Generation Molecular Diagnostics of Gliomas », *Brain Pathol.*, vol. 27, n° 2, p. 146-159, mars 2017.
- [5] J. J. Miller, H. A. Shih, O. C. Andronesi, et D. P. Cahill, « Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications: IDH-Mutant Glioma », *Cancer*, vol. 123, n° 23, p. 4535-4546, déc. 2017.
- [6] T. Siegal, « Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas », *J. Clin. Neurosci.*, vol. 22, n° 3, p. 437-444, mars 2015.
- [7] H. Loiseau, A. Huchet, M. Rué, A. Cowppli-Bony, et I. Baldi, « Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, n° 8, p. 650-670, août 2009.
- [8] W. Wick *et al.*, « Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 13, n° 7, p. 707-715, juill. 2012.
- [9] A. Parent, « Franciscus Sylvius on Clinical Teaching, Iatrochemistry and Brain Anatomy », *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.*, vol. 43, n° 4, p. 596-603, juill. 2016.
- [10] A. F. Navarrete *et al.*, « Primate Brain Anatomy: New Volumetric MRI Measurements for Neuroanatomical Studies », *Brain. Behav. Evol.*, vol. 91, n° 2, p. 109-117, 2018.
- [11] K. Gousias *et al.*, « Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007 », *Neuroepidemiology*, vol. 33, n° 2, p. 89-95, 2009.
- [12] M. Brown, R. Schrot, K. Bauer, et D. LeTendre, « Incidence of first primary central nervous system tumors in California, 2001-2005 », *J. Neurooncol.*, vol. 94, n° 2, p. 249-261, sept. 2009.

-
- [13] A. Wöhrer *et al.*, « The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry », *J. Neurooncol.*, vol. 95, n° 3, p. 401-411, déc. 2009.
- [14] S. Larjavaara *et al.*, « Incidence of gliomas by anatomic location », *Neuro-Oncol.*, vol. 9, n° 3, p. 319-325, juill. 2007.
- [15] A. Benider, M. Harif, M. Karkouri, et A. Quessar, « Registre Des Cancers de La Région Du Grand Casablanca Pour La Période 2008-2012 », 2016.
- [16] M. A. TAZI, N. BENJAAFAR, et A. ER-RAKI, « Registre des cancers à Rabat », 2016.
- [17] Q. T. Ostrom *et al.*, « CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012 », *Neuro-Oncol.*, vol. 17 Suppl 4, p. iv1-iv62, oct. 2015.
- [18] Dong-Anh Khuong-Quang, Noha Gerges, et Nada Jabado, « Les glioblastomes de l'enfant et du jeune adulte », 2012.
- [19] I. Baldi, A. Huchet, L. Bauchet, et H. Loiseau, « Épidémiologie des glioblastomes », 2010.
- [20] R. B. Jenkins *et al.*, « Distinct germ line polymorphisms underlie glioma morphologic heterogeneity », *Cancer Genet.*, vol. 204, n° 1, p. 13-18, janv. 2011.
- [21] S. Leu, S. von Felten, S. Frank, J.-L. Boulay, et L. Mariani, « IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma », *J. Neurooncol.*, vol. 127, n° 2, p. 363-372, avr. 2016.
- [22] J. A. Schwartzbaum *et al.*, « An international case-control study of interleukin-4Ralpha, interleukin-13, and cyclooxygenase-2 polymorphisms and glioblastoma risk », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 16, n° 11, p. 2448-2454, nov. 2007.
- [23] M. E. Scheurer *et al.*, « Long-term anti-inflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 17, n° 5, p. 1277-1281, mai 2008.
- [24] M. I. Lorentz, « Medical Birth Registry of Norway – NIPH », 2001. [En ligne].
- [25] M. Huncharek et B. Kupelnick, « A Meta-Analysis of Maternal Cured Meat Consumption during Pregnancy and the Risk of Childhood Brain Tumors – Abstract – Neuroepidemiology 2004, Vol. 23, No. 1-2 – Karger Publishers », 2004.

-
- [26] G. Filippini, P. Maisonneuve, et M. McCredie, « Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke: the SEARCH international case-control study. Surveillance ... – PubMed – NCBI », 2002.
- [27] J. T. Efron *et al.*, « The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors », *J. Neurooncol.*, vol. 68, n° 1, p. 57-69, mai 2004.
- [28] K. Hemminki et X. Li, « Familial risks in nervous system tumors », *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, vol. 12, n° 11 Pt 1, p. 1137-1142, nov. 2003.
- [29] E. van Wijngaarden et M. Dosemeci, « Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-1989. – PubMed – NCBI », 2007.
- [30] J. H. Lee *et al.*, « Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations », *Nature*, vol. 560, n° 7717, p. 243-247, 2018.
- [31] A. Meyer, J. Christman, et S. Koifman, « Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. – PubMed – NCBI », 2008.
- [32] A. Aschengrau, D. Ozonoff, P. Coogan, R. Vezina, T. Heeren, et Y. Zhang, « Cancer risk and residential proximity to cranberry cultivation in Massachusetts. », *Am. J. Public Health*, vol. 86, n° 9, p. 1289-1296, sept. 1996.
- [33] S. Zouaoui *et al.*, « Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives », *Neurochirurgie*, vol. 58, n° 1, p. 4-13, févr. 2012.
- [34] D. N. Louis, A. Perry, et G. Reifenberger, « The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary | SpringerLink », 2016.
- [35] K. M. Walsh, H. Ohgaki, et M. R. Wrensch, « Chapter 1 – Epidemiology », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134, M. S. Berger et M. Weller, Éd. Elsevier, 2016, p. 3-18.
- [36] Z. J. Reitman et H. Yan, « Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations in Cancer: Alterations at a Crossroads of Cellular Metabolism », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 102, n° 13, p. 932-941, juill. 2010.
- [37] Castelli *et al.*, « Emerging Therapies Targeting Apoptosis and Mitochondrial Metabolism », *Cancers* 11(2):260 · February 2019.
- [38] D. W. Parsons *et al.*, « An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme », *Science*, vol. 321, n° 5897, p. 1807-1812, 2008.

-
- [39] G. Reifenberger, H.-G. Wirsching, C. B. Knobbe-Thomsen, et M. Weller, « Advances in the molecular genetics of gliomas — implications for classification and therapy », *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 14, n° 7, p. 434-452, déc. 2016.
- [40] J.-R. Chen, Y. Yao, H.-Z. Xu, et Z.-Y. Qin, « Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 Mutations as Prognostic Markers in Patients With Glioblastomas »:, *Medicine (Baltimore)*, vol. 95, n° 9, p. e2583, mars 2016.
- [41] J. Polivka *et al.*, « Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutations as Prognostic Biomarker in Glioblastoma Multiforme Patients in West Bohemia », *BioMed Res. Int.*, vol. 2014, 2014.
- [42] R. Ahmadi *et al.*, « No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas », *J. Neurooncol.*, vol. 109, n° 1, p. 15-22, août 2012.
- [43] X. SongTao, Y. Lei, et S. Gui, « IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma – SongTao – 2012 – Cancer Science – Wiley Online Library », 2015.
- [44] A. Leibetseder *et al.*, « Outcome and molecular characteristics of adolescent and young adult patients with newly diagnosed primary glioblastoma: a study of the Society of Austrian Neurooncology (SANO) », *Neuro-Oncol.*, vol. 15, n° 1, p. 112-121, janv. 2013.
- [45] N. Thon, S. Kreth, et F.-W. Kreth, « Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status », *OncoTargets Ther.*, vol. 6, p. 1363-1372, sept. 2013.
- [46] S. Takano *et al.*, « Detection of IDH1 mutation in human gliomas: comparison of immunohistochemistry and sequencing », *Brain Tumor Pathol.*, vol. 28, n° 2, p. 115-123, avr. 2011.
- [47] C. Hartmann *et al.*, « Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 120, n° 6, p. 707-718, déc. 2010.
- [48] H. Yan *et al.*, « IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas », *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, n° 8, p. 765-773, févr. 2009.
- [49] J. E. Eckel-Passow *et al.*, « Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors », *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, n° 26, p. 2499-2508, juin 2015.
-

- [50] T. Patel *et al.*, « The Role of Extent of Resection in IDH1 Wild-Type or Mutant Low-Grade Gliomas », *Neurosurgery*, vol. 82, n° 6, p. 808-814, juin 2018.
- [51] S. Nakae *et al.*, « Prediction of genetic subgroups in adult supra tentorial gliomas by pre- and intraoperative parameters », *J. Neurooncol.*, vol. 131, n° 2, p. 403-412, janv. 2017.
- [52] A. Lasocki, A. Tsui, F. Gaillard, M. Tacey, K. Drummond, et S. Stuckey, « Reliability of noncontrast-enhancing tumor as a biomarker of IDH1 mutation status in glioblastoma », *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, vol. 39, p. 170-175, mai 2017.
- [53] R. L. Delfanti *et al.*, « Imaging correlates for the 2016 update on WHO classification of grade II/III gliomas: implications for IDH, 1p/19q and ATRX status », *J. Neurooncol.*, vol. 135, n° 3, p. 601-609, déc. 2017.
- [54] A. Amelot *et al.*, « IDH-Mutation Is a Weak Predictor of Long-Term Survival in Glioblastoma Patients », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 7, p. e0130596, juill. 2015.
- [55] P.-F. Wang *et al.*, « Preoperative inflammation markers and IDH mutation status predict glioblastoma patient survival », *Oncotarget*, vol. 8, n° 30, p. 50117-50123, févr. 2017.
- [56] P. Metellus *et al.*, « Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 120, n° 6, p. 719-729, déc. 2010.
- [57] S. Li *et al.*, « Overexpression of isocitrate dehydrogenase mutant proteins renders glioma cells more sensitive to radiation », *Neuro-Oncol.*, vol. 15, n° 1, p. 57-68, janv. 2013.
- [58] Y. Machida *et al.*, « A potent blood-brain barrier-permeable mutant IDH1 inhibitor suppresses the growth of glioblastoma with IDH1 mutation in a patient-derived orthotopic xenograft model », *Mol. Cancer Ther.*, nov. 2019.
- [59] E. Kim, S. Bruinooge, et S. Roberts, « Broadening Eligibility Criteria to Make Clinical Trials More Representative: American Society of Clinical Oncology and Friends of Cancer Research Joint Research Statement », 2017.
- [60] P. Paschka *et al.*, « IDH1 and IDH2 Mutations Are Frequent Genetic Alterations in Acute Myeloid Leukemia and Confer Adverse Prognosis in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation Without FLT3 Internal Tandem Duplication », *J. Clin. Oncol.*, juin 2010.
- [61] F. E. Bleeker *et al.*, « The prognostic IDH1R132mutation is associated with reduced NADP⁺-dependent IDH activity in glioblastoma », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 119, n° 4, p. 487-494, avr. 2010.

- [62] D. S. Dizon *et al.*, « Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 34, n° 9, p. 987-1011, mars 2016.
- [63] W. Wick *et al.*, « Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation », *Neurology*, vol. 81, n° 17, p. 1515-1522, oct. 2013.
- [64] M. Liu *et al.*, « National cancer database analysis of outcomes in pediatric glioblastoma », *Cancer Med.*, vol. 7, n° 4, p. 1151-1159, mars 2018.
- [65] A. Tauziède-Espariat, M. Polivka, P. Varlet, F. Bourdeaut, B. Poirot, et P. de Cremoux, « Quelle est la place de la biologie moléculaire en neuropathologie tumorale en 2015 ? », *Prat. Neurol. – FMC*, vol. 6, n° 3, p. 175-180, sept. 2015.
- [66] N. Montano, T. Cenci, et maurizio Martini, « Expression of EGFRvIII in Glioblastoma: Prognostic Significance Revisited », 2011.
- [67] B. Wiestler, D. Capper, T. Holland-Letz, A. Korshunov, et A. von Deimling, « ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis | SpringerLink », 2013.
- [68] P. Yuile, O. Dent, C. Raymond, M. Biggs, et N. Little, « Survival of glioblastoma patients related to presenting symptoms, brain site and treatment variables », 2006.
- [69] E. Bogdanovic, « IDH1, lipid metabolism and cancer: Shedding new light on old ideas », *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1850, n° 9, p. 1781-1785, sept. 2015.
- [70] M. J. van den Bent *et al.*, « Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 8, p. 1268-1274, mars 2009.
- [71] D. N. Louis *et al.*, « The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 114, n° 2, p. 97-109, août 2007.
- [72] J. Von Behren et P. Reynolds, « Birth characteristics and brain cancers in young children », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 32, n° 2, p. 248-256, avr. 2003.
- [73] S. Wilne, K. Koller, J. Collier, C. Kennedy, R. Grundy, et D. Walker, « The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour », *Arch. Dis. Child.*, vol. 95, n° 7, p. 534-539, juill. 2010.

- [74] A. Alentorn, K. Hoang-Xuan, et T. Mikkelsen, « Presenting signs and symptoms in brain tumors », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134, Elsevier, 2016, p. 19-26.
- [75] A. Rosati *et al.*, « Epilepsy in glioblastoma multiforme: correlation with glutamine synthetase levels », *J. Neurooncol.*, vol. 93, n° 3, p. 319-324, juill. 2009.
- [76] « Déficit moteur et/ou sensitif des membres », *Collège des Enseignants de Neurologie*, 23-sept-2016.
- [77] M. P. Mehta *et al.*, « The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 63, n° 1, p. 37-46, sept. 2005.
- [78] F. Roser, J. Honegger, M. U. Schuhmann, et M. S. Tatagiba, « Meningiomas, Nerve Sheath Tumors, and Pituitary Tumors », *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, vol. 26, n° 4, p. 855-879, août 2012.
- [79] M. Rhaouti, « thèse 64-18: Glioblastome chez l'adulte. Etude épidémiologique, diagnostique, thérapeutique, et le suivi post thérapeutique. (à propos de 37 cas) ». 2017.
- [80] B. Ross et S. Bluml, « Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. », 2016.
- [81] H.-G. Wirsching, E. Galanis, et M. Weller, « Glioblastoma », 2016.
- [82] Almairac et Paquis, « Glioblastomes – Encyclopædia Neurochirurgica », 2015.
- [83] M. Koob et N. Girard, « Tumeurs cérébrales : particularités chez l'enfant », *J. Radiol. Diagn. Interv.*, vol. 95, n° 10, p. 953-972, oct. 2014.
- [84] A. Perry et P. Wesseling, « Histologic classification of gliomas », in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134, Elsevier, 2016, p. 71-95.
- [85] P. Wesseling et D. Capper, « WHO 2016 Classification of gliomas », *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 44, n° 2, p. 139-150, févr. 2018.
- [86] A. Rousseau, « Diagnostic moléculaire des gliomes diffus », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2018, n° 506, p. 61-67, nov. 2018.
- [87] M. Sanson et al., « Marqueurs tumoraux des gliomes », *J. Neuroradiol.*, vol. 43, n° 2, p. 74-75, mars 2016.
- [88] M. Hasselblatt, « Diffuse Astrocytoma, IDH-Wildtype: A Dissolving Diagnosis », *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 77, n° 6, p. 422-425, 01 2018.
- [89] B. W. Scheithauer, « Development of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Historical Perspective », *Brain Pathol.*, vol. 19, n° 4, p. 551-564, oct. 2009.

- [90] D. Ricard *et al.*, « Complications neurologiques des traitements des tumeurs cérébrales », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 164, n° 6, p. 575-587, juin 2008.
- [91] H. J. Mamon *et al.*, « High Risk of Brain Metastases in Surgically Staged IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Surgery, Chemotherapy, and Radiation », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 7, p. 1530-1537, mars 2005.
- [92] J.-Y. Delattre, « Glioblastomes du sujet âgé », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 167, n° 10, p. 680-682, oct. 2011.
- [93] P. Moots, R. Maciunas, et D. Eisert, « The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas », *Arch Neurol.* 1995; 52(7):717-724., 1995.
- [94] J. Guyotat, J. Paludat, X. Armoiry, et X. Pavlov, « Aminolevulinic Acid-Protoporphyrin IX Fluorescence », *-Guided Surgery of High-Grade Gliomas: A Systematic Review*, 2016.
- [95] R. Stupp *et al.*, « Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial », *Lancet Oncol.*, vol. 10, n° 5, p. 459-466, mai 2009.
- [96] A. Seidlitz, B. Siepmann, D. Löck, T. Juratli, M. Baumann, et M. Krause, « Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme », *Radiat Oncol.* 2015 Aug 16;10:172.
- [97] V. Martin *et al.*, « Radiothérapie des tumeurs cérébrales : quelles marges ? », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 17, n° 5, p. 434-443, oct. 2013.
- [98] A. Benouaich-Amiel, J.-M. Simon, et J.-Y. Delattre, « Chimioradiothérapie concomitante des glioblastomes », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 92, n° 12, p. 1065-1072, déc. 2005.
- [99] S. Y. Hsieh *et al.*, « Feasibility and safety of extended adjuvant temozolomide beyond six cycles for patients with glioblastoma », *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi*, vol. 23, n° 6, p. 594-598, déc. 2017.
- [100] M. R. Gilbert *et al.*, « A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, n° 8, p. 699-708, févr. 2014.
- [101] S. P. Weathers *et al.*, « A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. », *J. Neurooncol.*, vol. 129, n° 3, p. 487-494, sept. 2016.
- [102] S. Dhillon, « Ivosidenib: First Global Approval », *Drugs*, vol. 78, n° 14, p. 1509-1516, sept. 2018.

- [103]P. De Witt Hamer, S. Gil Robles, H. Zwinderman, et K. Duffau, « Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a metaanalysis. », *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2559–65., 2016.
- [104]M. G. Hart, R. Grant, R. Garside, G. Rogers, M. Somerville, et K. Stein, « Chemotherapy wafers for high grade glioma », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 3, p. CD007294, mars 2011.
- [105]Association des Neurooncologues d'Expression Française, « Référentiel «Glioblastome (grade IV OMS)».
- [106]D. K. T. Tran et R. L. Jensen, « Treatment-related brain tumor imaging changes: So-called “pseudoprogression” vs. tumor progression: Review and future research opportunities », *Surg. Neurol. Int.*, vol. 4, n° Suppl 3, p. S129–135, 2013.
- [107]K. L. Chaichana *et al.*, « Supratentorial Glioblastoma Multiforme: The Role of Surgical Resection Versus Biopsy Among Older Patients », *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, n° 1, p. 239-245, janv. 2011.
- [108]J. Pallud *et al.*, « Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort », *Neuro-Oncol.*, vol. 17, n° 12, p. 1609-1619, déc. 2015.
- [109]A. R. Cabrera *et al.*, « Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 86, n° 5, p. 873-879, août 2013.
- [110]M. A. Ali *et al.*, « Stereotactic laser ablation as treatment for brain metastases that recur after stereotactic radiosurgery: a multiinstitutional experience », *Neurosurg. Focus*, vol. 41, n° 4, p. E11, oct. 2016.
- [111]« Brada M, Stenning S, Gabe R, Thompson LC, Levy D, Rampling R, Erridge S, Saran F, Gattamaneni R, Hopkins K, Beall S, Collins VP, Lee SM. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2010.
- [112]J. C. Easaw *et al.*, « Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme », *Curr. Oncol.*, vol. 18, n° 3, p. e126-e136, juin 2011.
- [113]R. Addeo *et al.*, « A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma », *J. Neurooncol.*, vol. 102, n° 3, p. 417-424, mai 2011.
- [114]G. Kaloshi, P. Diamandi, B. Cakani, G. Brace, A. Rroji, et M. Petrela, « The added value of bevacizumab concomitantly administered with carboplatin versus

- carboplatin alone in patients with recurrent glioblastomas », *Tumori*, vol. 101, n° 1, p. 41-45, févr. 2015.
- [115]E. Franceschi *et al.*, « Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma », *Br. J. Cancer*, vol. 91, n° 6, p. 1038-1044, sept. 2004.
- [116]K. Seystahl, W. Wick, et M. Weller, « Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 99, p. 389-408, mars 2016.
- [117]A. Malmström *et al.*, « Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 13, n° 9, p. 916-926, sept. 2012.
- [118]S. M. Chang *et al.*, « Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project », *J. Neurosurg.*, vol. 98, n° 6, p. 1175-1181, juin 2003.
- [119]M. A. Samis Zella *et al.*, « Evaluation of post-operative complications associated with repeat resection and BCNU wafer implantation in recurrent glioblastoma », *Acta Neurochir. (Wien)*, vol. 156, n° 2, p. 313-323, févr. 2014.
- [120]E. Roldán-Valadez, M. Salazar-Landa, et L. F. Alva-López, « [Pulmonary thromboembolism associated with glioblastoma multiforme: imaging diagnosis of a case and a review of the literature] », *Rev. Neurol.*, vol. 37, n° 9, p. 831-836, nov. 2003.
- [121]J. Inamasu *et al.*, « Postoperative communicating hydrocephalus in patients with supratentorial malignant glioma », *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 106, n° 1, p. 9-15, déc. 2003.
- [122]S. Haberer, A. Assouline, et J.-J. Mazon, « Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse », *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, n° 4-5, p. 263-268, juill. 2010.
- [123]D. Ghosh, S. Nandi, et S. Bhattacharjee, « Combination therapy to checkmate Glioblastoma: clinical challenges and advances », *Clin. Transl. Med.*, vol. 7, n° 1, p. 33, déc. 2018.
- [124]F. Keime-Guibert *et al.*, « Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly », *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, n° 15, p. 1527-1535, avr. 2007.
- [125]Stupp *et al.*, « Le traitement standard sur les glioblastomes, la radio-chimiothérapie avec Témodal journalier ».

- [126]M. Weller *et al.*, « Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 34, p. 5743-5750, 2009.
- [127]Xu *et al.*, « Geographic Variations in the Incidence of Glioblastoma and Prognostic Factors Predictive of Overall Survival in US Adults from 2004-2013 », 2017.
- [128]P. Peterlin *et al.*, « Impact of additional genetic alterations on the outcome of patients with NPM1-mutated cytogenetically normal acute myeloid leukemia », *Haematologica*, vol. 100, n° 5, p. e196-e199, mai 2015.
- [129]S. Abbas *et al.*, « Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value », *Blood*, vol. 116, n° 12, p. 2122-2126, sept. 2010.
- [130]C. Lu *et al.*, « IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation », *Nature*, vol. 483, n° 7390, p. 474-478, mars 2012.
- [131]K. Hyvärinen *et al.*, « Detection and quantification of five major periodontal pathogens by single copy gene-based real-time PCR », *Innate Immun.*, vol. 15, n° 4, p. 195-204, août 2009.
- [132]Twinkal C Pansuriya *et al.*, « Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome », 2017.
- [133]M. E. Davis, RN, et MSN, « Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment », *Clin J Oncol Nurs. 2016 October 1; 20(5): S2-S8. doi:10.1188/16.CJON.S1.2-8.*, 2016.
- [134]A. Marantidou, C. Levy, et A. Duquesne, « Steroid requirements during radiotherapy for malignant gliomas », *J Neurooncol. 2010; 100(1):89-94.*, 2010.
- [135]D. Kuhnt, A. Becker, O. Ganslandt, M. Bauer, M. Buchfelder, et C. Nimsky, « Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance », *Neuro-Oncol.*, vol. 13, n° 12, p. 1339-1348, déc. 2011.
- [136]N. Lonjon *et al.*, « Intérêt d'une seconde chirurgie d'exérèse dans les glioblastomes. Étude rétrospective sur quatre ans aux centres hospitalo-universitaires de Montpellier et de Nice et revue de la littérature », févr. 2010.
- [137]G. Minniti, G. Lombardi, et S. Paolini, « Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives », *Cancers*, vol. 11, n° 3, mars 2019.

[138]K. V. Ballman *et al.*, « The relationship between six-month progression-free survival and 12-month overall survival end points for phase II trials in patients with glioblastoma multiforme », *Neuro-Oncol.*, vol. 9, n° 1, p. 29-38, janv. 2007.

ANNEXES

Annexe 1 – Fiche d'exploitation

IDENTITE

- + Nom et prénom :
- + IP :
- + N° d'ordre :
- + Age :
- + Sexe :
- + Situation sociale :
- + Profession :
- + Milieu d'origine Rural Urbain

ANTECEDENTS

I. Antécédents personnels :

A. Médicaux

1. Tabagisme: Oui Non

+ Si oui :

- Tabagique actif
- Tabagique passif
- Nombre de PA

+ Si non :

- Jamais fumé Oui Non
- sevré Oui Non
 - Si sevré depuis quand.....

2. Antécédents personnels: Oui Non

+ Si oui préciser :

- Notion de néoplasie personnelle Oui Non
- Autre :.....

B. Chirurgicaux :

+ Si oui préciser :

II. Antécédents familiaux : Oui Non

+ Si oui préciser :

- Notion de néoplasie familiale
- Autre

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

I. Manifestations cliniques Oui Non

+ Si oui préciser :

- Syndrome d'HTIC Oui Non
- Céphalée isolée Oui Non
- Déficit moteur Oui Non
- Crises convulsives Oui Non
- Troubles des fonctions supérieures Oui Non
- Atteinte des nerfs crâniens Oui Non
- Autre :

II. Signes généraux : Oui Non

+ Si oui préciser

- Altération de l'état général Oui Non
 - Si oui préciser
 - ❖ Asthénie Oui Non
 - ❖ Anorexie Oui Non
 - ❖ Amaigrissement Oui Non
 - Si oui préciser l'IMC
 - Score OMS :

PARACLINIQUE :

a. TDM : Oui Non

+ Si oui préciser :

- Caractère de la lésion :
 - Hypodense Oui Non
 - Isodense Oui Non
 - Hyperdense Oui Non

- Hétérogène Oui Non
- Limites irrégulières Oui Non
- Œdème périlésionnel Oui Non
- Localisation Oui Non
- Scanner injecté Oui Non
- Si oui préciser :
 - ❖ Prise de contraste Oui Non

b. IRM : Oui Non

✚ Si oui préciser :

- Séquence d'IRM :
 - T1 non injectée Oui Non
 - T1 injectée Oui Non
 - T2 Oui Non
 - FLAIR Oui Non
 - Autre Oui Non
- Caractère de la lésion :
 - Hypointense Oui Non
 - Isointense Oui Non
 - Hyperintense Oui Non
 - Hétérogène Oui Non
 - Limites irrégulières Oui Non
 - Œdème périlésionnel Oui Non
 - Localisation :.....
 - Prise de contraste Oui Non

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE : Oui Non

✚ Si oui préciser :

- Biopsie Oui Non
- Pièce d'exérèse Oui Non

STATUT IDH 1 :

- + Statut IDH déterminé Oui Non
- + Si oui préciser
 - Méthode de détermination du statut IDH1 :
 - ❖ PCR + séquençage Oui Non
 - ❖ Autre :
 - IDH 1 muté : Oui Non
 - IDH sauvage : Oui Non

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :**I. Traitement symptomatique :** Oui Non

- + Si oui préciser
 - Corticothérapie Oui Non
 - ❖ Si oui, molécule et durée :.....
 - Traitement anticonvulsivant Oui Non
 - ❖ Si oui, molécule et durée :.....
 - Traitement anxiolytique Oui Non
 - ❖ Si oui, molécule et durée :.....

II. Traitement chirurgical : Oui Non

- + Si oui préciser
 - Résection complète Oui Non
 - Résection partielle Oui Non

III. Radiothérapie : Oui Non**IV. Chimiothérapie :** Oui Non**EVOLUTION ET PRONOSTIC :**

- + Stabilisation à 12 mois Oui Non
- + Récidive à 12 mois Oui Non
- + Décès à 12 mois Oui Non

Annexe 2–Fiche de consentement utilisé dans notre étude

avant le recueil des données

استمارة المعلومات و قبول المشاركة

تقديم

هذه الدراسة تدخل في إطار بحث يهدف الى : دراسة مسببات وعوامل خطر الأورام الدقيقة بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني، و تحديد الواسمات الجزيئية المحددة لهذه الأورام.

هذا البحث الميداني المبني على دراسة استباقية سيتم في قسم جراحة المخ والأعصاب. المسؤولون عن البحث هم الأستاذ بسدي محمد الشاوي رئيس قسم جراحة المخ والأعصاب بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني، و الأستاذة بيهية بناني أستاذة بمختبر علم الأحياء الدقيقة كلية الطب و الصيدلة بفاس.

كيف ستتم المشاركة؟

في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس من قسم جراحة المخ والأعصاب سيتم أخذ عينات من مرضى ذوي مواصفات و علل معينة يستوجب من خلالها استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي وذلك قبل ملء استمارة تتضمن معلومات تهم الظروف الاجتماعية والاقتصادية للمريض و كذا معلومات حول العوامل المسببة للإصابة بهذا المرض. المرضى الذين سيخضعون للتصوير بالرنين المغناطيسي سيتم تشخيص اصابتهم بالفيروس المضخم للخلايا، و تحديد الواسمات الجزيئية لهذه العينات.

الأخطار الممكنة نتيجة المشاركة

خلال البحث لن يتعرض المشاركون لأي خطر من أي نوع كان.

لن يعطى أي دواء عن طريق الفم، الحقن أو التحاميل .

المشاركة التطوعية و الحق في الانسحاب

المشاركة في هذا البحث الميداني تطوعية محضة (بدون مقابل مادي)، أما الأشخاص الراضين بالمشاركة فهم يفصون من الدراسة بشكل تلقائي.

السرية و استعمال المعطيات

من اجل تامين سرية المعطيات، هذه الأخيرة ستكون مشفرة ومحللة بطريقة سرية ولن تبين نهائيا هوية المشاركين.

تصريح الشخص المشارك في البحث:

أصرح أنني قرأت جيدا هذه الاستمارة المتعلقة بمشاركتي في هذا البحث. أقر أن الباحثين أجابوا عن جميع أسألتني وأني أخذت قرارتي بكل حرية و عن دراية تامة.
أوافق على المشاركة في هذا البحث بكل حرية.

اسم وتوقيع ولي الأمر:..... التاريخ

..... اسم المريض

اسم وتوقيع الباحث:..... التاريخ

دراسة مرفوضة من طرف لجنة أخلاقيات البحث العلمي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس