



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 20/228

سنة 2020

## الأورام الذبقيّة العالية الدرجة

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/12/30

من طرف

السيدة صوفيا الهيثمي  
المزداة في 16 مارس 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

الأورام الذبقيّة العالية الدرجة، التصوير بالرنين المغناطيسي، الجراحة، تصنيف منظمة الصحة العالمية. 2016.

اللجنة

الرئيس ..... السيد جمال الواسطي  
أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير  
المشرف ..... السيد عمر بولهرود  
أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب  
أعضاء { ..... السيد فؤاد عطواني  
أستاذ مبرز في الجراحة الصدرية  
..... السيد توفيق أفريشة  
أستاذ مبرز في علم الأشعة



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 228/20

## LES TUMEURS GLIALES DE HAUT GRADE

Expérience du service de Neurochirurgie

Hôpital militaire Moulay Ismail

(A propos de 29 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/12/2020

PAR

Mlle. EL HAITAMY Sofia  
Née le 16 Mars 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Gliomes de haut grade- IRM - Classification OMS 2016 - Chirurgie

JURY

M. LOUASTE JAMAL ..... PRÉSIDENT  
Professeur agrégé de Traumatologie orthopédie  
M. BOULAHROUD OMAR ..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé de Neurochirurgie  
M. ATOINI FOUAD..... }  
Professeur agrégé de Chirurgie thoracique } JUGES  
M. AFRICHA TAOUFIK ..... }  
Professeur agrégé de Radiologie }

Mlle. EL HAITAMY Sofia

LES TUMEURS GLIALES DE HAUT GRADE

Thèse N° 228/20

## **DOYEN HONORAIRE**

Pr. MAAOUNI ABDELAZIZ

Pr. MY HASSAN FARIH

## **ADMINISTRATION**

### **Doyen**

Pr. IBRAHIMI SIDI ADIL

### **Vice doyen chargé des affaires pédagogiques**

Pr. SQALLI HOUSSAINI TARIQ

### **Vice doyen chargé de la recherche**

Pr. EL AZAMI EL IDRISSE MOHAMED

### **Secrétaire général**

M. SBAI ABDENABI

# **DEDICASSES ET** **REMERCIEMENTS**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبّيت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم



# Dédicaces



*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

## *Je dédie cette thèse . . .*

### *À mes parents,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Je vous remercie pour le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

### *À ma douce mère, Madame SERRAJ Houria*

*Qui m'est la plus chère au monde, qui n'a jamais cessé de m'aimer, de veiller sur mon bien être, de me procurer tout le bonheur qui peut exister, qui s'est sacrifiée pour moi de toutes ses forces. Quoi que je dise je ne pourrais jamais vous récompenser et sans vous je n'aurais jamais pu exaucer mes rêves.*

*Je t'aime fort mon ange gardien.*

### *À mon très cher père, Monsieur EL HAITAMY Mohammed*

*Pour toutes vos sacrifices, votre bienveillance à mon succès, et votre soutien moral. Pour votre aide durant toute la période de mes études. Aucun mot, aucune expression ne pourra témoigner de ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard, vos sacrifices abondants et votre soutien innombrable resteront à jamais gravés dans mon cœur et mon*

*esprit. Que ce travail soit pour vous, une simple reconnaissance et un fruit de votre grand appui.*

*Je t'aime fort mon premier amour.*

### *À EL FATHI BADR*

*Nul mot n'exprimera assez ma gratitude et ma profonde reconnaissance envers vous. Vous avez participé généreusement à la réalisation de ce projet. Il y a tant de chaleur et de bonté dans votre cœur. Aucun mot ne suffit pour vous exprimer mes remerciements.*

*Que Dieu vous apporte bonheur, santé et réussite.*

### *À Tous mes chers amis.*

*Je vous dédie ce travail et je vous remercie pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de santé et de bonheur.*

# Remerciements

*À notre maître et président du jury de thèse*

*PROFESSEUR LOUASTE JAMAL*

*PROFESSEUR AGRÉGÉ DE TRAUMATOLOGIE*

*A L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury et d'en être le président. L'envergure de vos connaissances, votre rigueur au travail et votre dévouement pour le mieux-être du patient sont pour nous un modèle à suivre. Recevez cher maître l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.*

*À notre cher maître et rapporteur de thèse*

*PROFESSEUR BOULAHROUD OMAR PROFESSEUR AGRÉGÉ DE NEUROCHIRURGIE A L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES.*

*Nous vous remercions sincèrement pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail. Merci pour votre rigueur et votre disponibilité malgré vos nombreuses occupations. Vos qualités font de vous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de nos respects les plus distingués.*

*À notre maître et juge de thèse*

**M. ATOINI FOUAD**

**PROFESSEUR AGRÉGÉ DE CHIRURGIE THORACIQUE A  
L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES.**

*Nous sommes très touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail. Vos compétences, votre culture scientifique et votre serviabilité ont toujours suscité notre admiration. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de nos remerciements les plus distingués.*

*À notre maître et juge de thèse*

**M. AFRICHA TAOUFIK PROFESSEUR AGRÉGÉ DE RADIOLOGIE  
A L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES.**

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury. Vos qualités professionnelles et humaines vous valent le respect de tous. Serviabile et débordant de gentillesse, vous avez toujours été à l'écoute des étudiants. Vous êtes pour nous un exemple à suivre. Nous vous prions d'accepter, cher maître, l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre haute considération.*

## Plan

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>19</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>20</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>27</b>
I. Recrutements des Malades .....	28
II. Eléments du diagnostic.....	28
1. Critères d'inclusion .....	28
2. Critères d'exclusion.....	28
III. Méthodologie du travail.....	28
<b>RESULTATS ET ANALYSES.....</b>	<b>30</b>
I. Epidémiologie .....	31
1. L'âge.....	31
2. Le sexe.....	31
3. L'origine.....	32
4. Antécédents .....	33
a. Médicaux.....	33
b. Toxiques .....	33
c. Chirurgicaux.....	33
d. Familiaux .....	34
II. Clinique .....	34
1. Le délai d'évolution .....	34
2. Le motif de consultation .....	34
3. Les signes cliniques.....	35
a. Le syndrome d'HTIC .....	35

---

b. Les céphalées isolées .....	35
c. Le déficit moteur .....	35
d. Le déficit sensitif .....	35
e. Les crises comitiales .....	35
f. Les troubles des fonctions supérieures .....	35
g. L'atteinte des nerfs crâniens .....	35
h. L'indice de karnofsky .....	36
III. Para clinique.....	37
1. La tomодensitométrie.....	37
2. L'imagerie par résonance magnétique.....	39
3. Autres .....	40
IV. L'étude anatomopathologique .....	40
V. Traitement .....	42
1. Traitement symptomatique .....	42
2. Traitement spécifique.....	42
a. Traitement chirurgical.....	42
b. La Radio chimiothérapie.....	43
VI. Evolution .....	43
1. A cours terme.....	43
2. A long terme .....	44
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>45</b>
I. Epidémiologie .....	46
1. Fréquence et incidence .....	46
2. Age .....	47
3. Sexe .....	47
4. Facteurs de risque .....	48
a. Prédisposition génétique .....	48

---

b. Irradiation ionisante.....	49
c. L'environnement professionnel .....	50
d. Allergie et troubles atopiques .....	50
e. Ethnie.....	51
f. Composé nitrosé, habitudes alimentaires .....	51
g. Tabac .....	52
h. Infections .....	52
II. L'oncogenèse .....	53
1. Dérégulation du cycle cellulaire, activation de la transduction du signal et prolifération gliale.....	55
2. Rôle des micro-RNAs (miRNAs).....	59
III. Anatomicopathologie .....	59
3. Classification OMS 2007 .....	59
4. Aspect anatomopathologique .....	60
5. Classification de l'Hôpital Sainte-Anne.....	63
6. Classification OMS 2016 .....	64
IV. La clinique.....	65
1. Le délai d'évolution .....	65
2. Le motif de consultation .....	66
3. Les signes cliniques.....	66
a. Etat général .....	66
b. Symptômes liés au caractère expansif de la lésion.....	69
i. Les céphalées .....	70
ii. Les Vomissements .....	70
iii. Les troubles de conscience : .....	71
c. Syndrome lésionnel focalisé .....	71
i. Les déficits moteur et sensitif .....	71

ii. Les crises comitiales .....	71
iii. Atteinte des nerfs crâniens.....	72
d. Symptômes de dysfonctionnement encéphalique.....	73
i. Le Trouble des fonctions supérieures .....	73
V. Les données paracliniques .....	73
4. La tomodensitométrie.....	75
5. L'imagerie par résonance magnétique.....	77
a. L'IRM en séquence conventionnelle .....	77
b. IRM en séquence de diffusion .....	78
c. IRM en séquence de perfusion .....	79
d. IRM en séquence d'activation .....	80
e. IRM en séquence de spectroscopie par résonance magnétique :.....	81
6. Artériographie .....	83
7. Tomographie par émission de positons (TEP) .....	83
VI. Localisation tumorale .....	85
VII. Métastases .....	86
VIII. Facteurs pronostiques .....	87
1. Facteurs pronostiques cliniques.....	87
a. Age .....	87
b. L'état clinique et cognitif .....	88
2. Facteurs pronostiques histologiques .....	89
3. Facteurs pronostiques radiologiques.....	90
4. L'étendue de la résection chirurgicale .....	90
5. Facteurs pronostiques biologiques.....	91
a. Méthylation du promoteur du gène de la MGMT (O6MethylGuanineMethylTransferase) .....	91
b. Mutations IDH1 et IDH2 (Isocitrate déshydrogénase) .....	92

c. Co-délétion 1p19q .....	92
d. Mutation du promoteur du gène de TERT (Telomerase reverse transcriptase) .....	93
e. Mutation des histones H3K27M.....	93
f. Amplification de l'EGFR.....	93
g. La mutation TP53 .....	94
IX. Prise en charge thérapeutique.....	94
1. Traitement symptomatique .....	94
a. La corticothérapie.....	94
b. Les diurétiques osmotiques .....	95
c. Les anticonvulsivants .....	95
d. Les antalgiques.....	96
2. Traitement spécifique.....	96
a. Le traitement chirurgical.....	96
i. La biopsie .....	97
ii. La chirurgie d'exérèse.....	100
iii. Thérapies associées à l'acte chirurgical .....	107
iv. Les complications de la chirurgie .....	109
b. Radiothérapie .....	110
i. Toxicité de la radiothérapie.....	111
c. Chimiothérapie .....	112
i. Toxicité de la chimiothérapie .....	114
3. Indications .....	114
a. Chirurgie .....	114
b. Radio-chimiothérapie .....	115
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>118</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>120</b>

<b>ANNEXES .....</b>	<b>125</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>134</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.

Figure 2 : répartition des malades en fonction du sexe.

Figure 3 : Répartition des malades en fonction de l'origine géographique.

Figure 4 : Répartition de la durée d'évolution des malades en semaines.

Figure 5 : Image scanographique en coupe axiale objectivant un processus tumoral occipital droit hypo dense mal limité se rehaussant après injection de produit de contraste (Service de radiologie d'hôpital militaire Moulay Ismail).

Figure 6 : Localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux.

Figure 7 : Aspect d'une tumeur gliale de haut grade en IRM en pondération T1 injectée (A), T2 injectée (B), et en séquence flair (C).

Figure 8 : Répartition des malades en fonction des résultats anatomopathologiques.

Figure 9 : Répartition des malades en fonction du type de chirurgie.

Figure 10 : Les complications post opératoire des malades.

Figure 11 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde).

Figure 12 : Résultats de certaines analyses récentes des facteurs de risque potentiels des gliomes.

Figure 13 : Modèle hypothétique d'histogénèse des gliomes et des altérations moléculaires récurrentes observées.

Figure 14 : Classification histo-moléculaire et gliomagenèse.

Figure 15 : Voie de régulation du cycle cellulaire contrôlée par INK4AR.

Figure 16 : Voie de signalisations impliquées dans le processus de cancérisation des gliomes RAS/ MAP kinase et PI3 kinase / AKT altérées dans les gliomes.

Figure 17 : Altérations génétiques les plus fréquentes au sein des glioblastomes.

Figure 18 : Classification OMS 2007 des gliomes.

Figure 19 : Glioblastome multiforme a) nécrose palissadique (HPS, x200), b) néo vascularisation gloméruloïde (HPS, x200), c) front d'invasion mal limité (HPS, x100), d) nécrose palissadique et contingent « oligo-like » dans un glioblastome avec un contingent oligodendroglial (HPS, x200).

Figure 20 : Oligodendrogliome anaplasique de grade III, densité cellulaire élevée la flèche rouge indique des vaisseaux branchés et proliférant (HEx100) ainsi que des atypies nucléaires et mitoses anormales(HEx400).

Figure 21 : Classifications OMS 2016.

Figure 23 : Score OMS.

Figure 24 : Image scannographique en coupe axiale d'une tumeur gliale de haut grade occipital mal limité hétérogène avant et après injection de PDC.

Figure 25 : Aspect d'une tumeur gliale de haut grade en IRM en séquence pondérée T1 injecté (A), et en séquence FLAIR (B).

Figure 26 : IRM en séquence de diffusion, montrant un processus tumorale pariétal droit hypo intense.

Figure 27 : Glioblastome hémisphérique droit, se rehaussant de façon bifocale en T1 post-gadolinium (A) ; présentant une hyper perfusion importante (B). L'analyse de la

cartographie d'anisotropie confirme la présence d'une seule et même lésion en montrant une plage d'isovaleur (vert) entre les deux zones de rehaussement (C). La tractographie montre un refoulement du faisceau corticospinal homolatéral et un envahissement du corps calleux (D).

Figure 28 : Imagerie d'activation chez un patient porteur d'un glioblastome frontal gauche. Superposition d'une cartographie obtenue lors d'une séance de finger tapping (alternance de périodes de mouvements de tapotement de l'index droit et de repos) et d'une coupe axiale en spT1. L'aire motrice de la main (flèche) et une partie de l'aire motrice supplémentaire (tête de flèche) sont localisées et leur situation par rapport à l'infiltration tumorale permet de juger des possibilités d'exérèse.

Figure 29 : Astrocytome grade III : spectrogramme en résonance magnétique nucléaire (RMN) caractéristique d'une tumeur gliale anaplasique : effondrement du pic de N-acétyl-aspartate, élévation des pics de choline.

Figure 30 : Résultats du TEP des différents grades des gliomes.

Figure 31 : Intérêt du TEP dans le diagnostic du gliome haut grade ciblage de la biopsie.

Figure 32 : Estimation Kaplan Meier de la survie globale KPS <70 versus KPS >70.

Figure 33 : Mutation du promoteur du MGMT.

Figure 34 : Co délétion 1p19q.

Figure 35 : Réalisation d'un trou de trépan en condition stéréotaxique chez un patient au service de Neurochirurgie, hôpital Moulay Ismail de Meknès.

Figure 36 : La neuronavigation est un outil interactif permettant d'indiquer à tout moment au chirurgien la position de ses instruments (1) et de sa focale de microscope sur l'IRM trois plans du patient, elle-même affichée sur un moniteur (3). Des caméras infrarouges (2) positionnées dans la salle d'opération détectent plusieurs fois par seconde le positionnement millimétrique de chacun des éléments : tête du malade, focale du microscope, pointeur, instruments chirurgicaux (cliché Carpentier).

Figure 37 : L'échographie peropératoire est un moyen supplémentaire pour vérifier à la fois la qualité de l'exérèse (bon nombre de tumeurs sont hyper échogènes) et l'importance du déplacement cérébral faussant progressivement les données de la neuronavigation au cours de l'intervention (cliché Carpentier).

Figure 38 : IRM en préopératoire.

Figure 39 : Stimulation corticale et sous-corticale directe peropératoire par le stimulateur bipolaire d'Ojeman (cliché Carpentier).

Figure 40 : Gliome de haut grade optimisation de la résection fluorescence ; vue opératoire en lumière blanche et Fluorescence rouge en lumière bleue (400nm), accumulation spécifique (x200).

Figure 41 : La probabilité d'apparition des complications.

Figure 42 : Schéma thérapeutique du Temozolamide concomitant à la radiothérapie et en adjuvant « Schéma de Stupp ».

Figure 43 : Protocole de traitement de l'astrocytome anaplasique selon étude de NOA-04.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des malades en fonction des antécédents médicaux.

Tableau II : Répartition des malades en fonction des antécédents toxiques.

Tableau III : Répartition des malades en fonction des signes cliniques.

Tableau IV : Répartition des malades selon les résultats de l'examen clinique.

Tableau V : Répartition des malades selon les résultats de l'immunohistochimie.

Tableau IV : Répartition des gliomes de haut grade dans la littérature en fonction du sexe ratio.

Tableau VII : Principaux syndromes de prédisposition génétique.

Tableau VIII : Grading OMS 2007 des gliomes de haut grade.

Tableau IX : Indice de Karnofsky selon les études.

Tableau X : La fréquence des crises comitiales selon les études.

Tableau XI : Répartition des troubles de langage selon les études.

Tableau XII : résultat du taux de survie, nombre de décès et résection chirurgicale des gliomes de haut grade stratifié par âge.

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

Tableau XIV : Score RPA.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>18-DFG-2</b>	: Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose
<b>ADC</b>	: Coefficient de Diffusion Apparente
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>AKT</b>	: Protéine kinase
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ARF</b>	: Adp Ribosylation Factor
<b>ATCD</b>	: Antécédents
<b>BHE</b>	: Barrière Hémato Encéphalique
<b>BST</b>	: Biopsie Stéréotaxique
<b>CBTRUS</b>	: Central Brain Tumor Registry of the United States
<b>CDK4</b>	: Cycline Dependant Kinase 4
<b>CDKN2A</b>	: Cycline Dependent kinase Inhibitor 2A
<b>Cho</b>	: Choline
<b>Cr</b>	: Créatine
<b>CTH</b>	: Chimiothérapie
<b>CTI</b>	: Cellule Tumorale Isolée
<b>DNOR</b>	: Danish Neuro-Oncology Registry
<b>E2F</b>	: Facteur de transcription

---

<b>EGF</b>	: Facteur de croissance épidermique.
<b>EGFR</b>	: Récepteur du facteur de croissance épidermique
<b>EORTC</b>	: Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer
<b>GFAP</b>	: Protéine Acide Fibrillaire Gliale
<b>GBM</b>	: Glioblastome
<b>H3K27M</b>	: Histone mutation k27
<b>HGG</b>	: Gliome de Haut Grade
<b>HPS</b>	: Hématoxyline Phloxine Safran
<b>HR</b>	: Hazard Ratio
<b>HTA</b>	: Hypertension Artériel
<b>HTIC</b>	: Hypertension Intracrânienne
<b>IC</b>	: Intervalle de Confiance
<b>IDH</b>	: Isocitrate Déshydrogénase
<b>IHC</b>	: Immunohistochimie
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>KPSS</b>	: Karnofsky Performance Statuts Scale
<b>LAC</b>	: Lactate
<b>LCR</b>	: Liquide Céphalo Rachidien
<b>MAP</b>	: Protéine associée aux microtubules

---

<b>MDM2</b>	: Murine Double Minute 2
<b>MGMT</b>	: O6-Méthylguanine-ADN Méthyltransférase
<b>MI</b>	: Myo Inositol
<b>MMS</b>	: Mini Mental State
<b>MP</b>	: Maladie Professionnel
<b>NAA</b>	: N-acétylaspartate
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>OR</b>	: Odds Ratio
<b>p53</b>	: Protéine 53
<b>PAS</b>	: Périodique Acide Sciff.
<b>PCV</b>	: Procarbazine, lomustine et Vincristine
<b>PDC</b>	: Produit De Contraste
<b>PDGF</b>	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes
<b>PDGFR</b>	: Récepteur de facteur de croissance des plaquettes
<b>PDT</b>	: Thérapie Photo Dynamique
<b>PI3</b>	: Phosphoinositide 3 kinase
<b>Prb</b>	: Protéine de rétinoblastome
<b>Pten</b>	: Phosphatase et homologue de tensine
<b>RECRAB</b>	: Registre des Cancers de Rabat

<b>RB</b>	: Rétinoblastome
<b>RNA</b>	: Acide Ribonucléique
<b>RPA</b>	: Recursive Partitioning Analysis
<b>RR</b>	: Risque Relatif
<b>RT</b>	: Radiothérapie
<b>SEER</b>	: Surveillance Epidemiology and End Results
<b>SNC</b>	: Système Nerveux Central
<b>SR</b>	: Sex-Ratio
<b>SRM</b>	: Spectroscopie par Résonance Magnétique
<b>SV-40</b>	: Simian Virus 40
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	: Tomographie par Emission de Positons
<b>TERT</b>	: Telomerase Reverse Transcriptase
<b>TMZ</b>	: Témazolamide

## INTRODUCTION

Les Gliomes de haut grade sont les tumeurs primitives cérébrales les plus fréquentes chez l'adulte, elles sont issue de cellule de soutien du SNC appelée cellules gliales (astrocytome et épendymome) ; on distingue selon la classification OMS 2007 l'astrocytome anaplasique (AA), l'oligodendrogliome anaplasique (AO) qui sont des tumeurs primitives rares du système nerveux central, représentant environ 20 % des cas de gliomes [1], et le glioblastome (GBM) la tumeur la plus fréquente (45%) de tous les gliomes [1], et de pronostic le plus sombre touchant généralement des personnes entre 50 et 70 ans avec un âge médian de 64 ans et une incidence augmentant avec l'âge [2]. Les gliomes de haut grade (grade III et GBM) peuvent survenir de novo ou résulter de la progression (transformation anaplasique) de gliomes de bas grade préexistant.

Les symptômes cliniques révélateurs sont en fonction de la localisation et du volume tumoral. Les principaux signes retrouvés : épilepsie, céphalées, déficit neurologique focal et troubles cognitifs, HTIC.

L'incidence des gliomes est en augmentation et cela peut s'expliquer par le vieillissement de la population, le développement de la précision des examens para cliniques, le scanner cérébral et plus particulièrement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ainsi que l'amélioration d'accès à ces examens (le développement des biopsies stéréotaxiques explique aussi en partie l'augmentation des cas enregistrés).

Des facteurs de risque environnementaux sont suspectés, le régime diététique avec une importante consommation de viande et des aliments contenant des composants nitroso-urées, l'obésité ainsi que l'exposition aux radiations ionisantes,

d'autres facteurs tels que l'appartenance ethnique, l'âge, le sexe, l'existence d'un syndrome de prédisposition génétique, certains polymorphismes génétiques et une radiothérapie encéphalique ont été identifiés comme facteurs de risque de glioblastome.

Pour pouvoir affirmer le diagnostic de tumeur de nature gliale et pour en déterminer à la fois le type cellulaire et le grade la confirmation histologique est fondamentale, elle est systématiquement faite avant toute décision d'instauration d'un traitement complémentaire carcinologique (radiothérapie et/ou chimiothérapie).

La prise en charge neurochirurgicale des gliomes de haut grade est une exérèse la plus complète possible si elle est réalisable, sans risque fonctionnel majeur suivie d'une radiothérapie et une chimiothérapie.

Le pronostic est en fonction de : l'âge et l'état général du patient, la qualité de la chirurgie et le statut neurologique, la présence d'une co-délétion 1p-19q ainsi qu'une mutation IDH.

Enfin la prise en charge des patients atteints de gliome de haut grade représente un grand défi malgré un traitement agressif, les gliomes de haut grade peuvent progresser finalement, soulignant l'importance du développement continu de nouvelles thérapies pour le traitement de cette maladie mortelle.

C'est ainsi que nous proposons dans ce travail d'étudier les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques, ainsi que les différents aspects radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques de cette entité tumorale.

## MATERIELS ET METHODES

## **I. Recrutements des Malades**

Sur une période de 5 ans, s'étendant du janvier 2015 à décembre 2020, 29 cas de gliomes de haut grade de l'adulte ont été recrutés et opérés au service de neurochirurgie à hôpital militaire Moulay Ismail.

## **II. Eléments du diagnostic**

Le recueil des données a été fait à partir des :

- ❖ Dossiers d'hospitalisations.
- ❖ Dossiers de consultations et de suivis post opératoires.
- ❖ Comptes rendus opératoires.
- ❖ Comptes rendus anatomopathologiques.

### **1. Critères d'inclusion**

- Tous les gliomes de haut grade prouvés histologiquement.
- Sans limite d'âge.

### **2. Critères d'exclusion**

- Tous les gliomes de haut grade non prouvés histologiquement.

## **III. Méthodologie du travail**

Notre travail est une étude analytique rétrospective d'une série de 29 cas de gliomes de haut grade. Les informations recueillies (épidémiologiques, cliniques, comptes rendus opératoires, para clinique, comptes rendus anatomopathologiques) étaient classées selon une fiche d'exploitation (Annexe 1).

Les éléments suivants ont été mentionnés :

- Identité du malade.
- Age.
- Sexe.
- Numéro d'entrée.
- Origine géographique.
- Délai entre le début des symptômes et l'admission.
- Signes fonctionnels.
- Données de l'examen clinique permettant la recherche des signes physiques en rapport avec le développement tumoral.
- Examen radiologique reposant sur la tomodensitométrie cérébrale et l'imagerie par résonance magnétique.
- Examen histopathologique a été réalisé chez tous les patients, sur des pièces d'exérèses chirurgicales ou sur des biopsies chirurgicales.

Puis par la suite ces données ont été saisies et analysées en utilisant la plateforme Google forms ainsi que Excel.

L'objectif de l'étude est d'analyser le profil épidémio-clinique, radiologique et thérapeutique des gliomes de haut grade au service de neurochirurgie en les comparants avec les données de la littérature.

## **RESULTATS ET ANALYSES**

## I. Epidémiologie

### 1. L'âge

L'âge de nos malades était compris entre 26 ans et 77 ans avec un âge moyen de 57 ans, et la tranche d'âge la plus touchée était entre 46-55 ans.

L'âge moyen pour l'astrocytome anaplasique est de 52 ans, l'âge moyen pour l'oligodendrogliome anaplasique est de 47 ans, et l'âge moyen pour le glioblastome est de 58 ans.

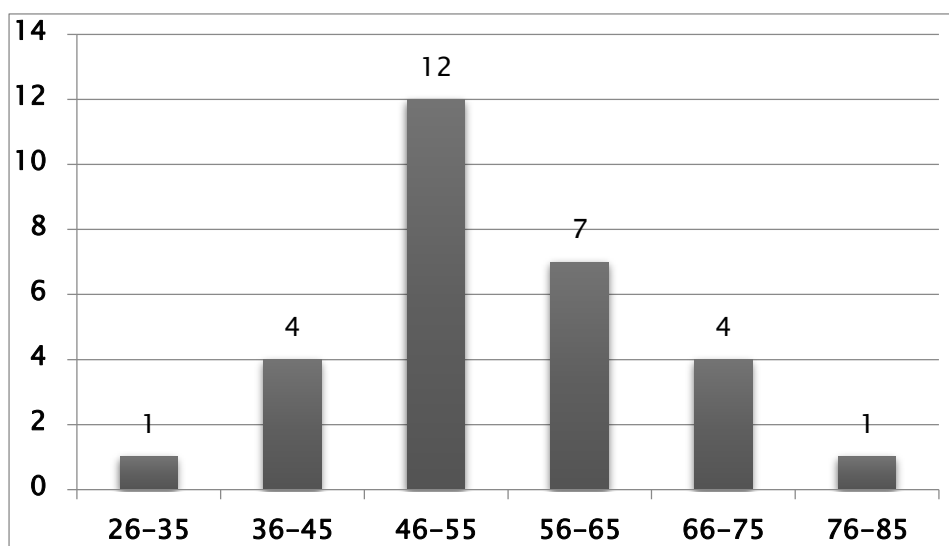


Figure 1 : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.

### 2. Le sexe

Dans notre série, 6 cas étaient de sexe féminin (20.7%) et 23 cas étaient de sexe masculin (79,3%) avec un sexe ratio de 3,8.

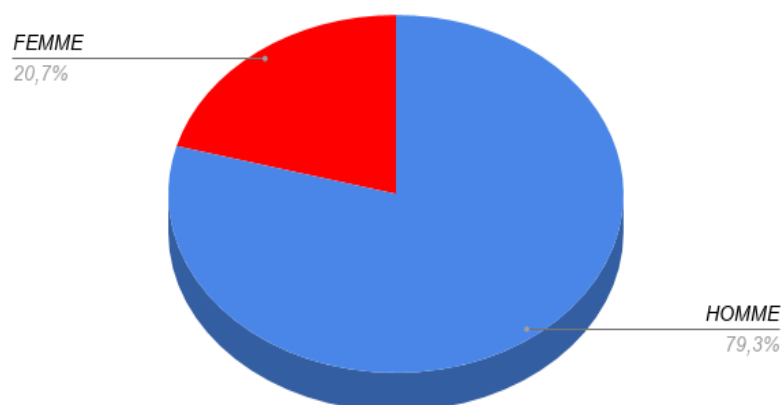


Figure 2 : répartition des malades en fonction du sexe.

### 3. L'origine

L'origine géographique n'a été notée que chez 18 patients. La plupart de nos malades étaient originaire de la région de Meknès (42,3%), suivi de la région de Fès (30,8%), puis la région de Missour (11,5%).

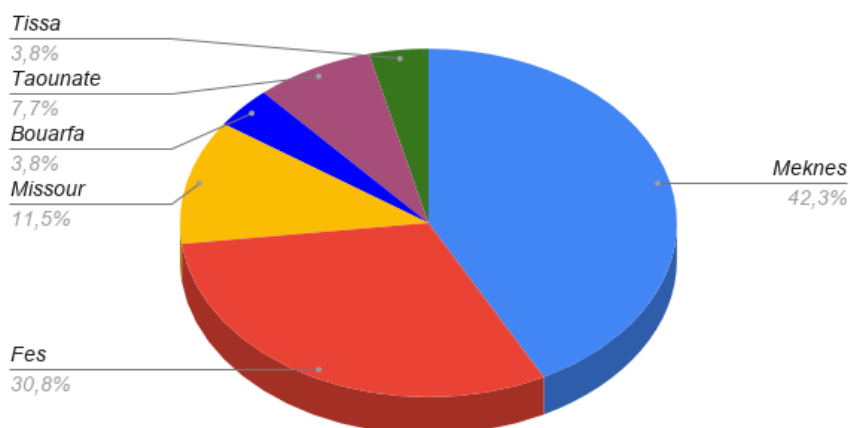


Figure 3 : Répartition des malades en fonction de l'origine géographique.

## 4. Antécédents

### a. Médicaux

Chez nos malades, les antécédents soulevés sont : un antécédent de polype recto-colique chez 1 patient (soit 3.3%), 5 patients étaient suivis pour HTA (16,7%), 7 patients étaient diabétiques (23.3%), 2 patients étaient suivis pour crise épileptique (6,7%), 1 patient présentait une notion d'allergie (3,3%) et 1 patient a présenté une infection à Covid19 (3,3%).

**Tableau I : Répartition des malades en fonction des antécédents médicaux.**

ATCD médicaux	Nombre	Pourcentage
Polype colorectal	1	3,3%
COVID 19	1	3,3%
Crise d'épilepsie	2	6,7%
HTA	5	16,7%
DIABETE	7	23.3%

### b. Toxiques

L'intoxication tabagique a été retrouvée chez 12 patients (41,4%), tous de sexe masculin. La consommation d'alcool a été retrouvée chez 3 patients (10,3%). Dans notre série les patients ne présentaient pas d'autres facteurs de risque.

**Tableau II : Répartition des malades en fonction des antécédents toxiques.**

ATCD toxiques	Nombre	Pourcentage
Tabac	12	41,4%
Alcool	3	10,3%

### c. Chirurgicaux

Les antécédents chirurgicaux soulevés sont l'appendicectomie (3,4%), hystérectomie (3,4%), prothèse de la hanche (3,4%), cervicotomie (3,4%),

hémorroïdectomie (3, 4%). Aucun de nos malades n'a été opéré pour une pathologie tumorale.

#### **d. Familiaux**

Nos malades ne rapportaient aucun antécédent familial de tumeur gliale de haut grade, ou d'autres cancers.

## **II. Clinique**

### **1. Le délai d'évolution**

Le délai d'évolution de la maladie dans notre étude était compris entre une semaine et deux ans avec un délai moyen de 13 semaines.

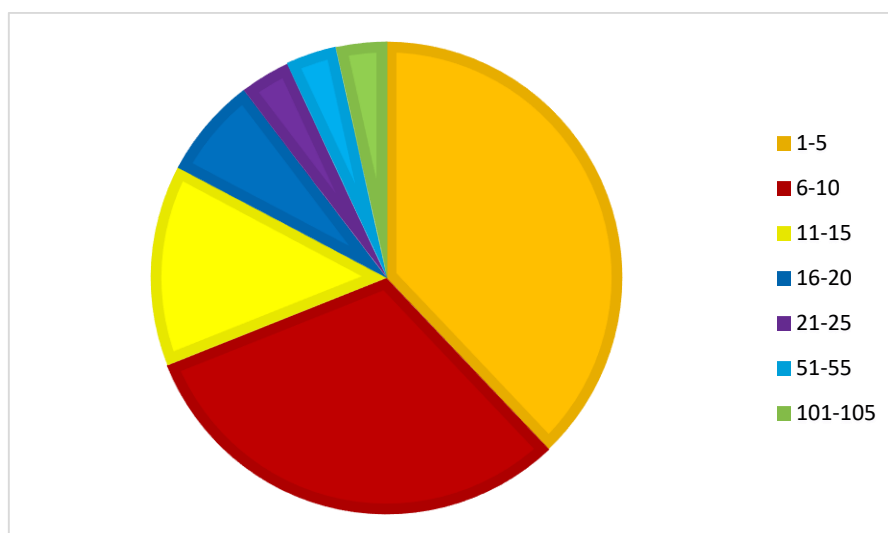


Figure 4 : répartition de la durée d'évolution des malades en semaines.

### **2. Le motif de consultation**

Le motif de consultation était représenté essentiellement par un déficit moteur dans 55,2%, suivi d'un trouble des fonctions supérieures dans 41,7%, et un syndrome d'HTIC dans 37,8%.

### **3. Les signes cliniques**

#### **a. Le syndrome d'HTIC**

9 cas de notre série (37,8%) se présentaient pour un syndrome d'HTIC fait de céphalées en casque, vomissement en jet et trouble visuel.

#### **b. Les céphalées isolées**

6 malades (20%) se présentaient pour des céphalées isolées, rebelles au traitement antalgique.

#### **c. Le déficit moteur**

16 patients (55,2%) présentaient un déficit moteur, 8 cas parmi eux présentaient une hémiplégie (50%), 4 cas une hémiparésie (25%) ,1 cas une monoplégie (6,3%) et un seul malade une mono parésie (6,3%).

#### **d. Le déficit sensitif**

Le déficit sensitif était noté chez 6 malades (20,7%).

#### **e. Les crises comitiales**

8 patients (27,6%) présentaient des crises convulsives.

#### **f. Les troubles des fonctions supérieures**

Une aphasie était remarquée chez 7 malades (24,13%). Chez 6 cas, une amnésie était notée (20,7%) et 6 malades (20,68%) avaient présenté un trouble de comportement.

#### **g. L'atteinte des nerfs crâniens**

Le nerf optique était atteint chez 4 malades (13,79%), une paralysie faciale centrale était objectivée chez 2 malades (6, 89%), le nerf vestibulaire était atteint chez

2 malades (6,89%), l'atteinte du nerf pathétique était notée chez un cas (3,44%) responsable de strabisme divergent.

### **h. L'indice de karnofsky**

Le score était à 100% chez 12 malades, à 80% chez 5 malades, à 70% chez 7 malades, à 60% chez 1 cas, à 40% chez 2 cas, à 30% chez 1 cas et à 20% chez 1 cas.

**Tableau III : Répartition des malades en fonction des signes cliniques**

<b>Symptômes</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
HTIC	9	37,8%
Céphalée isolée	6	20%
Déficit moteur	16	55,2%
Déficit sensitif	6	20,7%
Syndrome frontal	5	18.2%
Crises comitiales	8	27,6%
Trouble sphinctérien	1	3,45%
Vertige	2	6,9%
Trouble des fonctions supérieures :		
Langage	7	43,8%
Mémoire	6	37,5%
Comportement	6	37,5%
Strabisme	1	3,4%

**Tableau IV : Répartition des malades selon les résultats de l'examen clinique.**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Score de Glasgow :		
15	7	24 ,1%

13	5	17,2%
12	5	17,2%
11	7	24,1%
10	5	17,2%
Indice de kornofsky :		
100%	12	41,3%
80%	5	17,24%
70%	7	24,13%
60%	1	3,44%
40%	2	6,89%
30%	1	3,44%
20%	1	3,44%
Trouble moteur :		
Mono parésie	1	6,3%
Monoplégie	1	6,3%
Hémiplégie	8	50%
Hémi-parésie	4	25%
Trouble de reflexe		
Anesthésie	6	20,7%
Aphasie	7	43,8%
Amnésie	6	37,5%
Syndrome vestibulaire		
Tremblement	1	3,44%
Atteinte de nerfs crâniens		
:	4	13,79%
II	1	3,44%
IV	2	6,89%
VII	2	6,89%
VIII		

### III. Para clinique

#### 1. La tomodensitométrie

La TDM a été réalisée chez 23 patients ; elle met en évidence une tumeur unique, hétérogène, hypo dense dans 67,9 %, multiple dans 14,3 %, focale dans 42,9 % et diffuse dans 35,7 %. La tumeur est mal limitée dans 78,6 %. La nécrose est notée dans 40,7 % des cas. L'hémorragie est présente dans 11,5 % des cas. Un œdème péri

lésionnel important responsable d'un effet de masse dans 96,3 %. Après injection de produit de contraste iodé, le rehaussement est hétérogène, variable tant pour la forme que pour l'intensité.



**Figure 5 : Image scanographique en coupe axiale objectivant un processus tumoral occipital droit hypo dense mal limité se rehaussant après injection de produit de contraste (Service de radiologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail).**

La taille tumorale dans le grand axe était comprise entre 1,8 et 9 cm avec une taille moyenne de 6,02 cm.

La localisation tumorale était à prédominance temporo pariétale (37,9%), suivi de la région fronto-pariétale et frontale (20,7%), occipito-pariétale (10,3%), temporale (6,9%) et pariétale (3,4%), fronto-temporale occipito-temporale (3,4%).

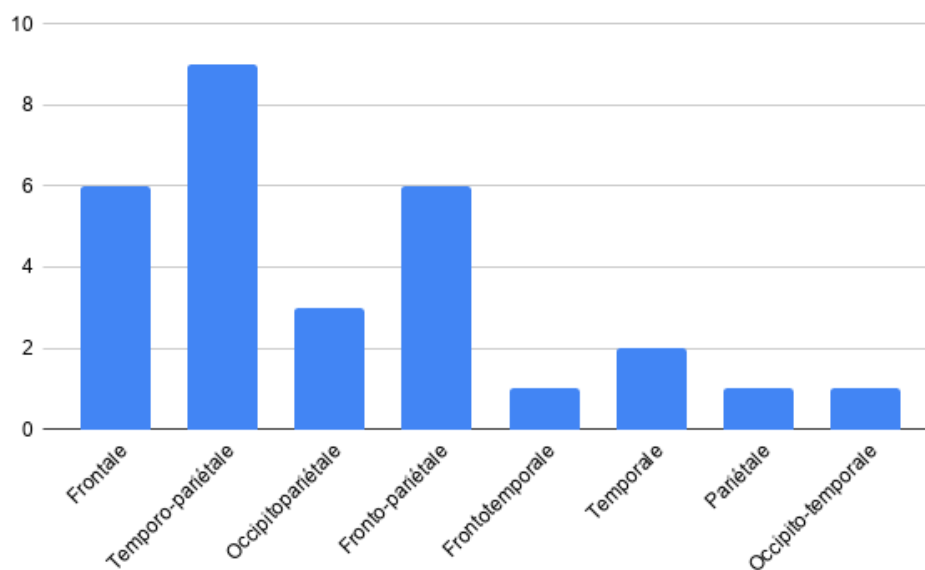


Figure 6 : Localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux.

## 2. L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM a été faite chez 23 patients de notre série. En pondération T1, elle est hypo intense chez 87,5 % des cas. En pondération T2 et en FLAIR, elle apparaît en hyper signal dans 90,9 % des cas et en hypo signal dans 11,1 % des cas.

La nécrose est présente dans (40,7 % des cas), l'hémorragie est observée dans 11,5 % des cas et l'œdème péri lésionnel dans 96,3 % des cas. Les limites sont irrégulières dans (62,5 % des cas).

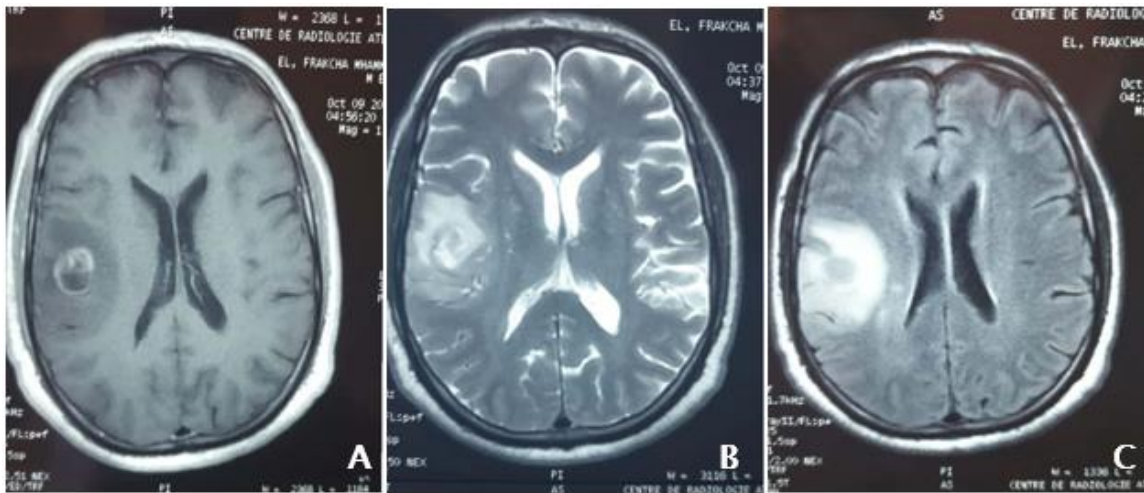


Figure 7 : Aspect d'une tumeur gliale de haut grade en IRM en pondération T1 injectée (A), T2 injectée (B), et en séquence flair (C).

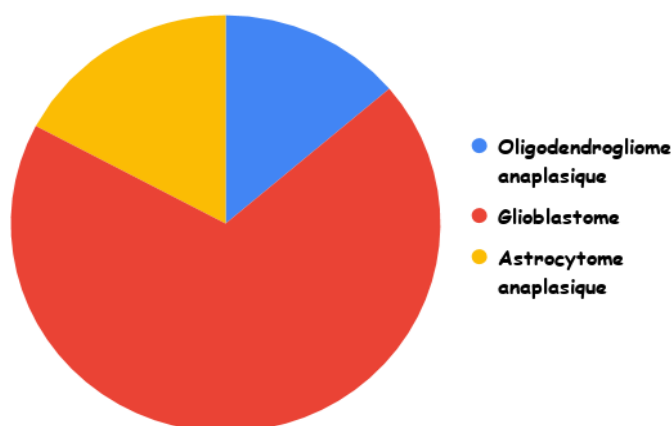
### 3. Autres

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan préopératoire qui a compris :

- Un groupage sanguin.
- Un bilan d'hémostase.
- Un bilan hydro électrolytique.
- Une numération formule sanguine.

## IV. L'étude anatomopathologique

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une étude anatomopathologique. Le diagnostic anatomopathologique de tumeur gliale de haut grade a été établi après une simple biopsie pour 7 patients (soit 24,1% des patients) et après une exérèse chirurgicale pour 22 patients (soit 75,8% des patients). Le glioblastome était la tumeur la plus fréquente (69%) suivie par l'astrocytome anaplasique (17,2%) et l'oligodendrogliome anaplasique (13,8%).



**Figure 8 : Répartition des malades en fonction des résultats anatomopathologiques.**

- ❖ L'aspect histologique de l'astrocytome anaplasique : est caractérisé par une prolifération faite de cellules tantôt volumineuse et géante tantôt petites et réduites, des mitoses moins nombreuses, une densité cellulaire élevée, on note une absence de prolifération endothéliale capillaire avec absence de foyer nécrotique.
- ❖ L'aspect anatomopathologique du glioblastome : est présenté par une prolifération tumorale hétérogène faite d'une atypie cellulaire avec un rapport cytonucléaire élevé, les noyaux hyperchromatiques de taille et forme variable, des mitoses multiples, une densité cellulaire élevée et une nécrose cellulaire (40%) avec de nombreux foyers hémorragiques et néogenèse vasculaire importante.

L'immunohistochimie n'a été réalisée que chez 3 malades :

**Tableau V : Répartition des malades selon les résultats de l'immunohistochimie.**

Les anticorps	Pourcentage
Ac Anti-PS100	Positif 6,2%
Ac anti-GFAP	Positif 15%
Ac anti-Ki67	Positif 7,5%
Ac anti-cytokératine	Négatif 100%
Ac anti-vimentine	Négatif 100%
Ac anti-EMA	Négatif 100%

## V. Traitement

### 1. Traitement symptomatique

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical qui a pour objectif :

- ❖ Soulager la douleur.
- ❖ Traitement médical de l'HTIC.
- ❖ Préparer les patients pour l'intervention chirurgicale.

Une corticothérapie pré et postopératoire à base de méthylpredisolone, à la dose de 1 mg/kg /j et une antibiothérapie prophylactique était prescrite chez tous les malades de notre série.

Un traitement anti comitial à base de valproate de sodium était indiqué pour les patients présentant une comitialité.

Le traitement antalgique en postopératoire était systématiquement prescrit chez tous les cas.

### 2. Traitement spécifique

#### a. Traitement chirurgical

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'un traitement chirurgical. La résection était totale chez 10 malades (34,5%), partielle chez 12 cas (41,4%), et une simple biopsie était effectuée chez 7 cas (24,1%).

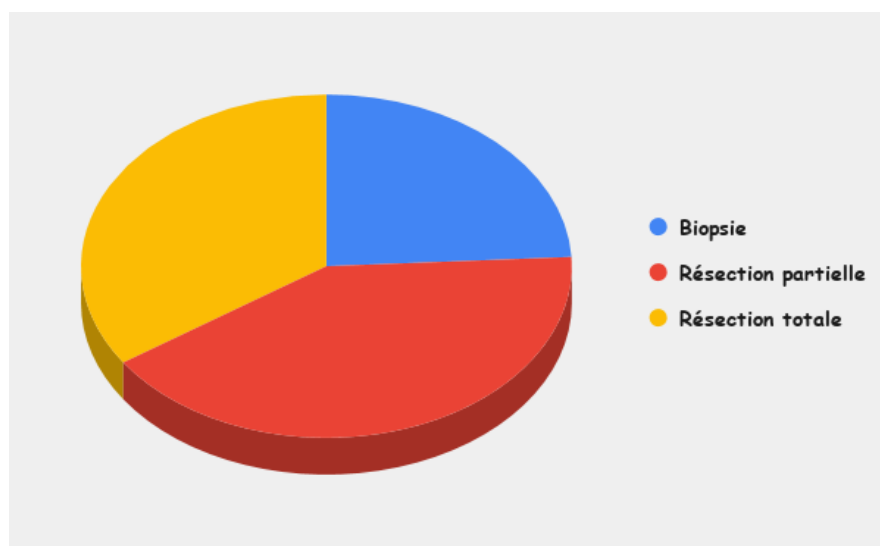


Figure 9 : Répartition des malades en fonction du type de chirurgie.

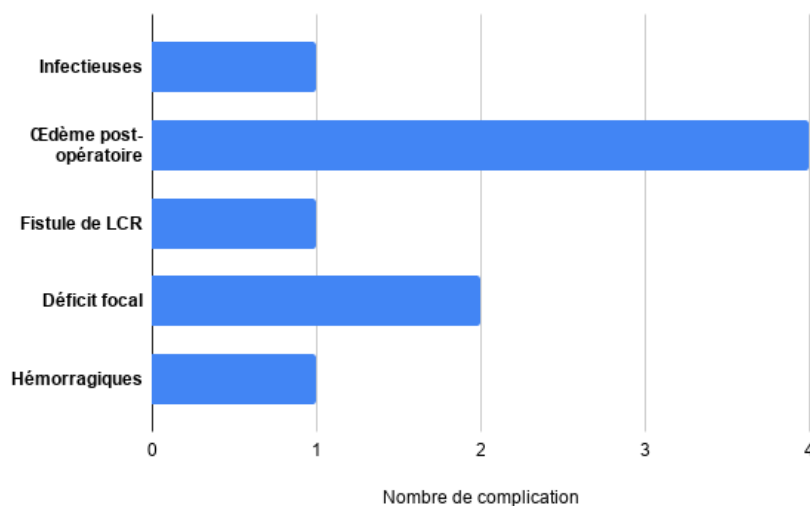
### b. La Radio chimiothérapie

Dans notre série seuls 6 patients ont reçu un traitement complémentaire fait de radiothérapie, 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante.

## VI. Evolution

### 1. A cours terme

Les suites postopératoire étaient simples chez 23 de nos patients (79,3 %), compliqué chez 6 patients, parmi eux on note des complications infectieuses chez 1 patient (11,1 %) qui était traité par une antibiothérapie et un transfert en réanimation, déficit focal chez 2 patients (22,2 %), fistule de LCR (11,1 %), hémorragiques (11,1 %) et œdème post opératoire chez 4 patients (44,4 %), ayant bénéficié d'une tomodensitométrie post opératoire et un traitement antiœdémateux et prise en charge chirurgicale.



**Figure 10 : Les complications post opératoire des malades.**

Concernant la mortalité post opératoire 1 seul cas dans notre étude a décédé 20 jours après son opération, le patient présentait une tumeur gliale de haut grade type glioblastome.

## **2. A long terme**

La majorité de nos patients étaient perdu de vues, nous avons pu contacter quelque uns parmi eux : 3 patients ont décédé après quelques mois de leurs opérations et 2 autres patients ont bénéficié d'une radio chimiothérapie et sont en cours d'évaluation.

## **DISCUSSION**

Ce chapitre va permettre de confronter les résultats de notre série aux différentes expériences publiées, dans la mesure du possible car toutes les études n'utilisent pas les mêmes critères d'évaluation.

## I. Epidémiologie

### 1. Fréquence et incidence

Les gliomes représentent 26 % de toutes les tumeurs cérébrales primaires et autres tumeurs du SNC et 81 % des tumeurs malignes [3]. Le glioblastome représente la tumeur la plus fréquente avec un pourcentage de 56,6 % selon CBTRUS [3] et 20,3% selon Dutertre [4], 69,5 % selon DNOR (Danish neuro-oncology registry [5] tandis que les gliomes anaplasiques grade III ne représente que 4,4% selon Dutertre [4], et 13,9% selon DNRO [5].

L'incidence est variée selon la géographie, pour le glioblastome elle est de 3,19/100000 aux Etats Unis ; 2,05/100000 en Angleterre ; 3,69/100000 en Grèce ; 3,40/100000 en Australie ; 0,59/100000 en Corée [6]. En ce qui concerne l'astrocytome anaplasique, elle est de 0,44/100000 en Autriche ; 0,37/1000000 aux Etats unis ; 0,13/100000 en Corée [6]. Pour l'oligodendrogliome anaplasique, elle est de 0,09/100000 en Angleterre ; 0,11/100000 aux Etas unis et 0,06/100000 en Corée [6].

Au Maroc le registre des cancers a cité la fréquence des tumeurs cérébrales par rapport à l'ensemble des cancers, il présente 2,4 % selon le registre de rabat (RECRAB) avec une incidence du glioblastome de 1,4/100000 [7].

## 2. Age

Les gliomes de haut grade peuvent survenir à tout âge avec un âge médian de 46 à 64 ans pour le glioblastome [8][9] et de 40 à 79 ans pour les gliomes anaplasiques de grade III [10] et leurs fréquences augmentent avec l'âge.

Dans notre série l'âge moyen pour l'astrocytome anaplasique est de 52 ans, l'âge moyen pour oligodendrogliome anaplasique est de 47 ans, et l'âge moyen pour le glioblastome est de 58 ans ce qui concorde avec les données de la littérature, et la tranche d'âge la plus touchée était entre (46 et 55 ans).

## 3. Sexe

Dans la majorité des études on note une prédominance masculine avec un sex-ratio (SR) H/F variant de 3,2 à 1,2 et c'est le cas dans notre série avec 79,3 % pour le sexe masculin et 20,7 % pour le sexe féminin avec un sexe ratio de 3,8.

**Tableau VI : Répartition des gliomes de haut grades dans la littérature en fonction du sex-ratio.**

Auteurs	Sexe ratio des gliomes haut grades
Gousias et al.[10]	1,25
Sadetzki et al[11]	1,4
DNOR [5]	3,2
Wöhler et col[12]	1,3
Notre série	3,8

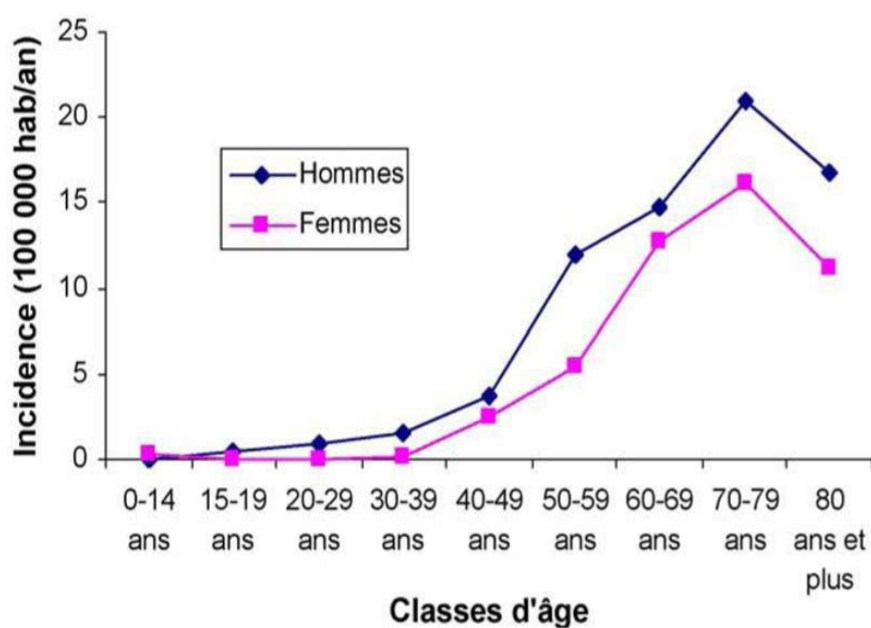


Figure 11 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde) [10].

#### 4. Facteurs de risque

##### a. Prédisposition génétique

Certains syndromes génétiques sont connus pour prédisposer les individus à des cancers liée à des anomalies identifiées : syndrome de Li Fraumeni, mutation sur le gène de la protéine p53, syndrome de Turcot, neurofibromatose NF1 [13], syndrome de Gardner, syndrome de lynch [14], mais ça ne concerne que 1 % de gliomes [15].

Dans notre série, aucun antécédent de gliome ou d'autres cancers dans la famille n'a été noté.

Tableau VII : Principaux syndromes de prédisposition génétique [16].

Maladie/Syndrome	Transmission	Gène	Localisation	Incidence	Protéine
NF type 1 Von Recklinghausen	AD P 100 % E variable	NF1	17q11.2	1 pour 4000	Neurofibromine
NF type 2	AD P 100 % E forte	NF2	22q12	1/40 000 à 1/100 000	Merline
Li-Fraumeni	AD	TP53	17p13	315 familles	p53
Turcot type 1	AD P faible	hMLH1 hPMS2 hMSH2	3p21.3 7p22 2p16	-	-
Sd Gardner	AD P forte	APC	5q21-22	1 /14,000	Papc
von Hippel-Lindau	AD P forte E variable	VHL	3p25-26	1/40 000	pVHL

### **b. Irradiation ionisante**

L'Irradiation ionisante endommage l'ADN en induisant à la fois des simples et doubles cassures au niveau de ces brins ce qui engendre par la suite des modifications ainsi que des altérations génétiques menant au cancer [17]. L'existence d'une irradiation ionisante ; même à faible dose ; au niveau de l'encéphale (traitement de lésions cutanées ou du cuir chevelu, bilans radiographiques itératifs à visée odontologique, irradiation antérieure de lésions tumorales) est un facteur de risque bien établi selon les données de la littérature [18][19][20].

### **c. L'environnement professionnel**

Le risque de carcinogénèse chimique lié à l'environnement professionnel : les ouvriers du caoutchouc, ceux des industries utilisant le plomb [50], les travailleurs agricoles ayant une exposition fréquente aux pesticides, ont été ciblés lors des études conduites dans ces secteurs professionnels [14] [19], comme des facteurs de risque à prendre en compte [19].

Dans notre série, il n'y avait pas de notion d'exposition au plomb ni au pesticides.

### **d. Allergie et troubles atopiques**

Il a été rapporté que les allergies protègent contre plusieurs types de cancer, notamment le gliome [11], et il a été suggéré que cet effet pourrait être dû à une surveillance accrue par le système immunitaire inné chez les personnes souffrant des allergies, mais ce mécanisme potentiel n'a pas été définitivement prouvé. En outre, bien que la majorité des rapports ont trouvé une association entre les allergies et les maladies atopiques (par exemple, l'eczéma, le psoriasis, l'asthme, rhume des foies) avec un risque de gliome réduit [22], [23], certaines études ont identifié l'effet inverse [6]. Selon Scheurer et coll le manque d'asthme ou antécédent d'allergie combinée avec <10 ans d'utilisation de médicaments anti-inflammatoires était trouvé pour avoir le plus grand effet protecteur pour GBM, tandis que l'utilisation des antihistaminiques pendant  $\geq 10$  ans augmentait le risque de gliome anaplasique quel que soit les antécédents d'asthme ou d'allergie [18], [24].

Dans notre série on note 1 seul cas d'antécédent du terrain atopique (3,3%).

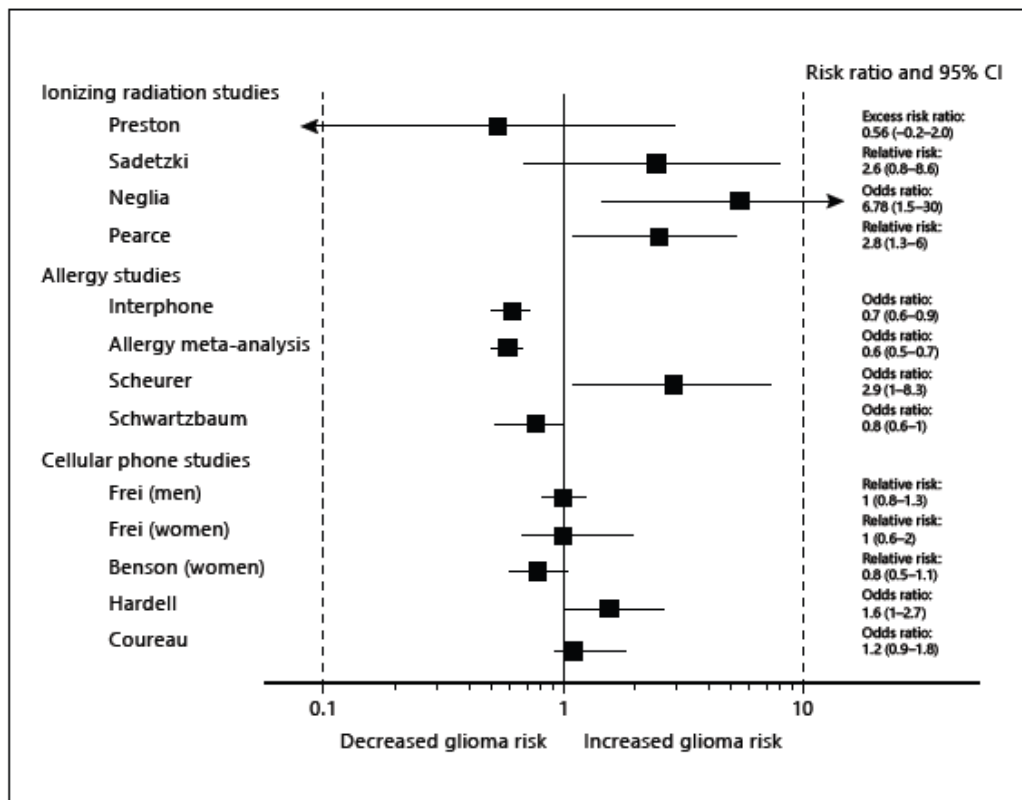


Figure 12 : Résultats de certaines analyses récentes des facteurs de risque potentiels des gliomes [18].

### e. Ethnie

Il existe une répartition différente des tumeurs gliales de haut grade selon les ethnies. Ainsi, le risque relatif de développer un gliome est de 1,7 (IC 95 % : 1,1-2,6) chez les blancs caucasiens comparativement aux non caucasiens ; en Amérique l'incidence est de 6,84/100 000 chez les blancs et de 3,48/100 000 chez les noirs, tandis qu'au Japon l'incidence de survenue de ces tumeurs cérébrales primitives est inférieure [25].

### f. Composé nitrosé, habitudes alimentaires

Certains composés nitrosés ont été classés en cancérogènes probables pour l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer [16]. Une méta-analyse a trouvé que la consommation de viandes fumées pendant la grossesse augmentait le

risque de survenue de tumeurs cérébrales chez l'enfant (RR : 1,68 ; IC95 % : 1,30–2,17) [26] . Une autre étude menée en Israël a identifié comme un facteur du risque de survenue d'une tumeur cérébrale chez les enfants, les huiles végétales présentes dans leur régime alimentaire (OR : 1,36 ; IC95 % : 1,06–1,73) et l'absorption de potassium pendant la grossesse (OR : 1,44 ; IC95 % : 1,04–1,99) [27].

Il est à noter que la consommation de carotène, certaines fibres alimentaires et certains phytoestrogène [28] réduirait le risque (OR : 0,4 à 0,5 ; IC95 % : 0,2–0,9) [29].

### **g. Tabac**

Le tabac est considéré comme un facteur de risque suite à la présence des composés nitrosés dans la fumée de la cigarette qui sont considérés cancérigènes et susceptibles d'induire des gliomes de haut grade [16], une consommation supérieure à deux paquets de cigarettes par jour augmente le risque de survenue (RR : 2,3 ; IC95 % : 1,2–4,5) [30] . Ce risque reste plus élevé même chez les tabagiques repenties (HR : 1,51 ; IC95 % : 0,97–2,34). Mais la durée du repentir semble bénéfique, ainsi chez les sujets ayant cessé leur consommation depuis plus de dix ans ont une réduction du risque de développer un gliome par rapport à ceux ayant arrêté depuis moins de dix ans (HR : 0,55 ; IC95 % : 0,29–1,07) [31].

Dans notre série le pourcentage des tabagiques était de 41,4%.

### **h. Infections**

Les infections, notamment virales, occupent une place particulière dans l'identification des facteurs de risque. En effet, il existe des séquences d'ADN de différents polyomavirus (virus JC, BK et SV-40, simian virus-40) dans de nombreuses tumeurs humaines cérébrales [32]. L'antigène T (tumoral antigène) de ces virus a

comme propriété de pouvoir former un complexe avec la p53 et la pRb et de les rendre inactives. Les gènes codant ces deux protéines appartiennent à la famille des gènes suppresseurs de tumeurs [32].

Les résultats ont montré qu'il y a une relation inverse entre la survenue de gliome de haut grade et les infections liées au virus varicelle-zona en particuliers et aux autres herpes (OR : 0,41 ; IC95 % : 0,24-0,70) [33],[34],[35], une étude internationale menée en population avait rapporté une réduction significative du risque de survenue d'un gliome chez les patients ayant eu des gripes et/ou des rhumes (RR : 0,72 ; IC95 % : 0,61-0,85) [17].

## II. L'oncogenèse

Les gliomes de haut grade (grade III et IV) sont définis par le type de cellule tumorale qui les compose et par leur grade histologique. Ils se déclinent en astrocytomes, oligodendrogliomes ou oligo-astrocytomes anaplasiques ; ils peuvent survenir de novo ou résulter de la progression (transformation anaplasique) de gliomes diffus de grade II.

La compréhension de l'oncogenèse des tumeurs gliales passe par l'étude des altérations de gènes (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs), impliqués dans la division cellulaire. Un nombre important d'altérations génétiques récurrentes a été identifié dans les gliomes (fig.13). Ces altérations génétiques multiples ont pour conséquence l'activation de voies moléculaires (voie des récepteurs tyrosine kinase, voie de la P53, voie du gène Rb) qui sont actuellement relativement bien connues dans les gliomes et qui aboutissent à une prolifération cellulaire incontrôlée.

La gliomagenèse fait intervenir des altérations moléculaires telles que des amplifications, des mutations, des réarrangements ou des délétions chromosomiques. Ces altérations chromosomiques affectent différents proto-oncogènes (Egfr, Pdgfr, Mdm2...) et gènes suppresseurs de tumeur (p16, p53, Rb, Pten...). L'enchaînement de ces altérations génétiques est à l'origine de la progression tumorale, certains gènes étant altérés de façon précoce, d'autres intervenant plus tardivement au cours de l'évolution.

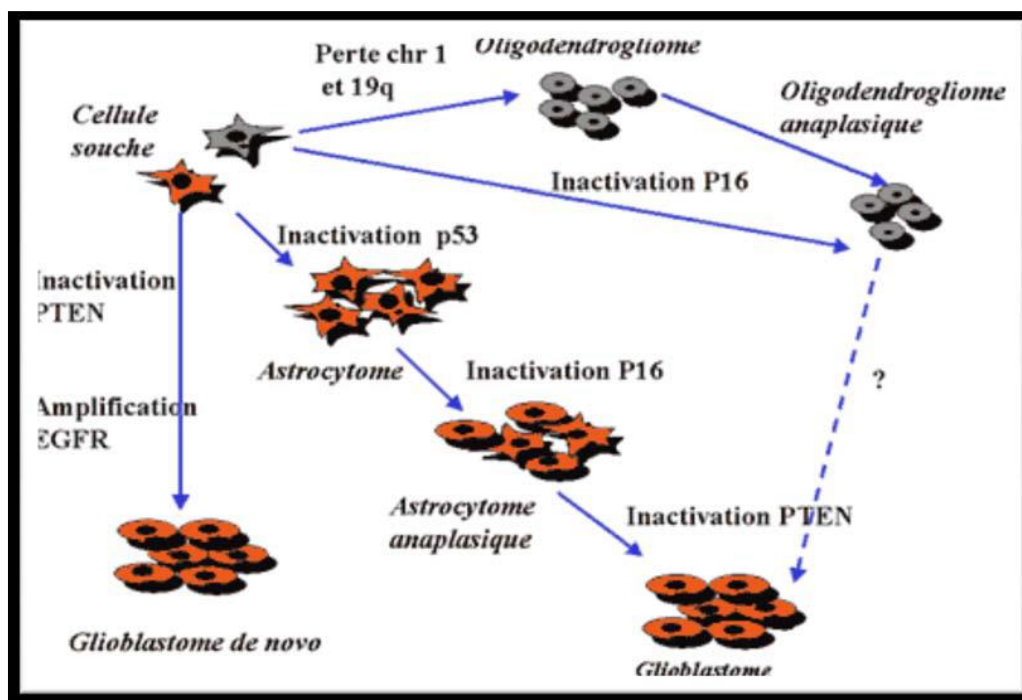


Figure 13 : Modèle hypothétique d'histogénèse des gliomes et des altérations moléculaires récurrentes observées.

Dans les gliomes, l'hypothèse oncogénétique admise est la transformation de cellules souches ou de cellules pro génitrices qui auraient la capacité de s'auto-renouveler et de se différencier (cellules pluri- ou multipotentes). Elles seraient donc capables d'engendrer les différents types morphologiques des cellules tumorales au sein d'une tumeur. La mise en évidence de mutations IDH dans les gliomes de grade

II, III et les glioblastomes secondaires mais pas dans les glioblastomes de novo, a permis de proposer 2 voies de gliomagenèse.

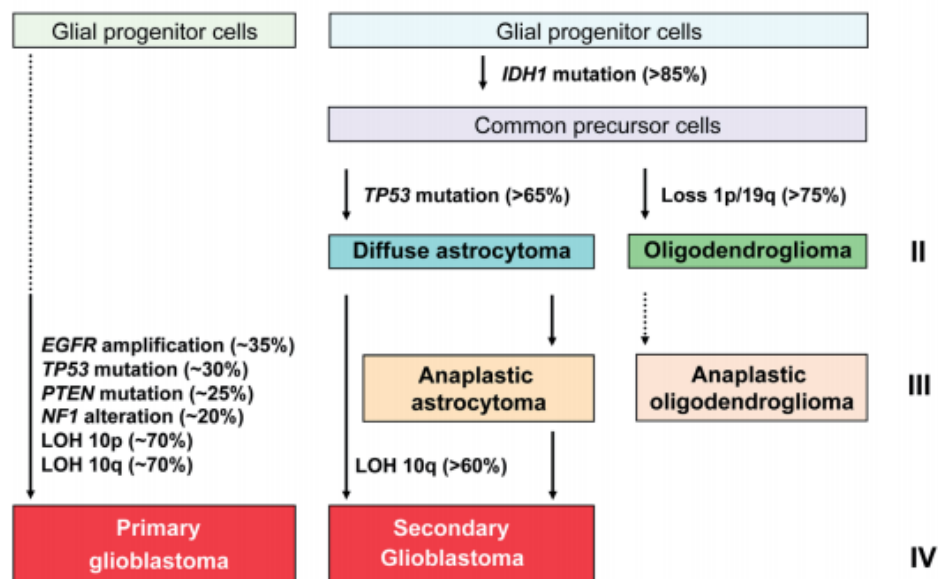


Figure 14 : Classification histo-moléculaire et gliomagenèse.

## 1. Dérégulation du cycle cellulaire, activation de la transduction du signal et prolifération gliale

L'inactivation de p53 qui est associée au phénotype astrocytaire de la tumeur est une altération génétique précoce, persistant au cours de la « transformation anaplasique » secondaire. A l'inverse, la délétion de p16/CDKN2A, l'inactivation de RB1 en 13q, et l'amplification de CDK4, mutuellement exclusives, sont plus fréquentes dans les gliomes de haut grade. L'inactivation de PTEN en 10q et l'amplification d'EGFR s'observent préférentiellement dans les glioblastomes.

Ces altérations génétiques affectent principalement 3 grandes voies impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et la transduction du signal : celle de p53, celle de RB1 (voie du rétinoblastome) et celle des récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance. Au stade de glioblastome il existe une altération conjointe de ces 3 grandes voies [36].

- ❖ La voie de p53 régule la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN à l'hypoxie et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire avec, soit une entrée en apoptose de la cellule, soit la mise en place de mécanismes de réparation. Cette voie peut être inactivée par la mutation de p53, ou par l'amplification de MDM2, ou plus rarement par celle de MDM4 qui entraîne la dégradation de p53, par l'inactivation de p14/ARF (délétion ou inactivation épigénétique) qui inhibe MDM2 [37].
- ❖ La protéine RB (produit du gène RB1), est hypo phosphorylée dans les cellules quiescentes et séquestre ainsi le facteur de transcription E2F. L'E2F quand il est libéré induit la transcription de gènes qui vont promouvoir l'avancée dans le cycle cellulaire. La phosphorylation de RB par le complexe Cycline D1/CDK4/CDK6 entraîne la libération d'E2F. Le contrôle négatif sur la prolifération exercée par RB par sa liaison à E2F, peut être aboli : soit par inactivation de RB1 (délétion, mutation ou méthylation), soit par amplification de CDK4 ou plus rarement CDK6 qui entraînent la phosphorylation de RB, ou encore par inactivation (délétion ou méthylation) de p16/CDKN2A qui inhibe CDK4 [37], [38].
- ❖ Ainsi, l'inhibition du p53 et RB ont pour conséquence de faire progresser le cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S et de lever l'inhibition que p53 exerce au niveau des phases G1 et G2.

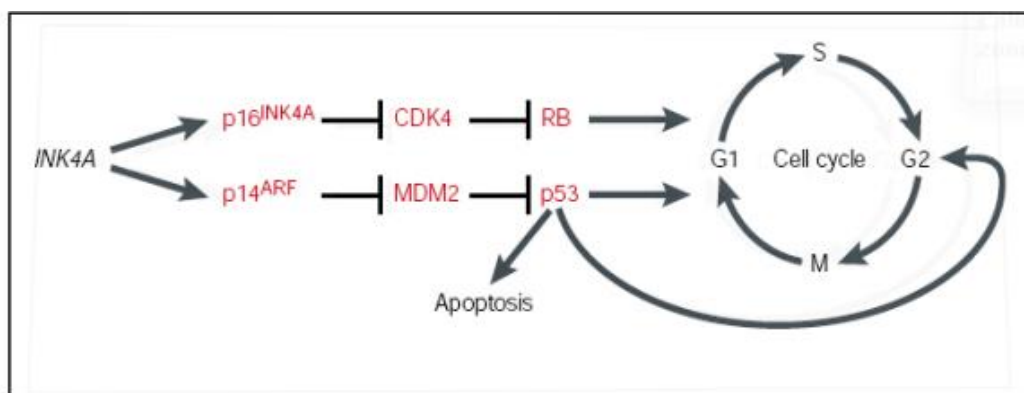


Figure 15 : Voie de régulation du cycle cellulaire contrôlée par INK4AR.

- ❖ La voie des facteurs de croissance peut être activée dans les gliomes par plusieurs mécanismes qui vont affecter la prolifération, la différenciation, la mobilité (infiltration) et l'apoptose :

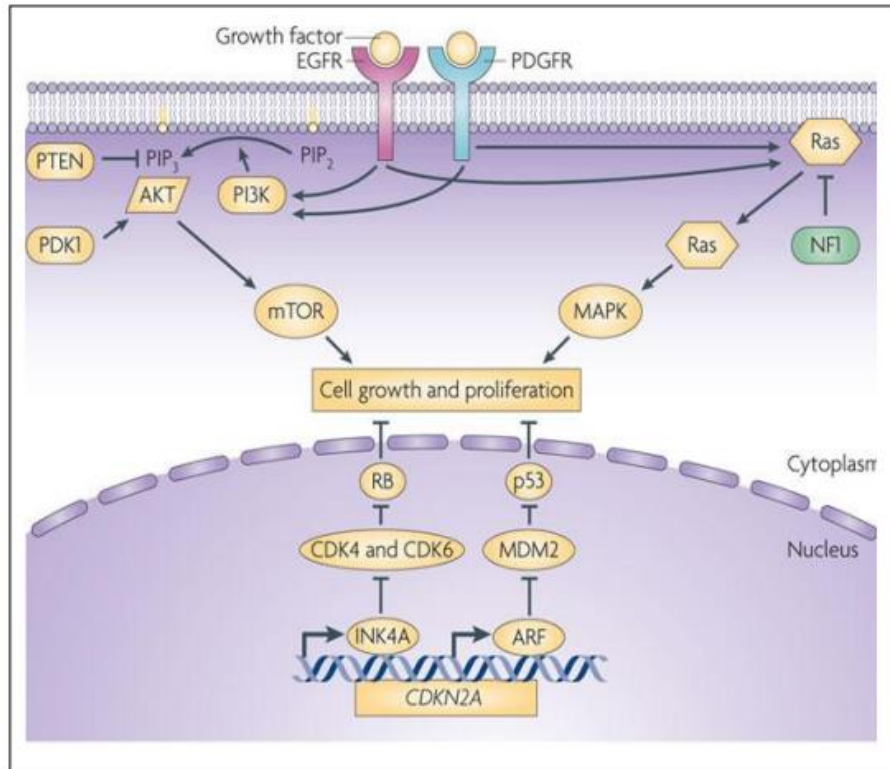


Figure 16 : Voies de signalisation impliquées dans le processus de cancérisation des gliomes RAS/ MAP kinase et PI3 kinase / AKT altérées dans les gliomes.

- Surexpression du facteur de croissance et de son récepteur qui forment ainsi une boucle autocrine (PDGF/PDGFR).
- Amplification ou mutation du facteur de croissance dont l'exemple le plus caractéristique est l'EGFR, notamment sa forme EGFRvIII qui est une forme tronquée du récepteur auto activé en l'absence de ligand qui s'observe essentiellement dans les glioblastomes primaires [36][38].
- Inactivation de PTEN qui inhibe normalement la voie de signalisation PI3K/AKT en aval des récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance [36][37].

- La voie des facteurs de croissance active principalement les voies de signalisation oncogéniques Ras/MAPK et PI3K/AKT[40]. Les mutations de Ras sont rares dans les gliomes et cette voie de signalisation est activée en amont du fait de l'hyper activation des récepteurs. Par contre, des mutations activatrices de PIK3CA, qui activent la voie PI3K/AKT, sont très fréquente [37][40], elle est activée par une multitude de récepteurs tyrosine kinase dans les glioblastomes, et c'est pour cela que les thérapeutiques ciblées « mono-cibles » ont échoué jusqu'à présent et suggère que des thérapeutiques « multi-cibles » devraient être plus efficaces [42].

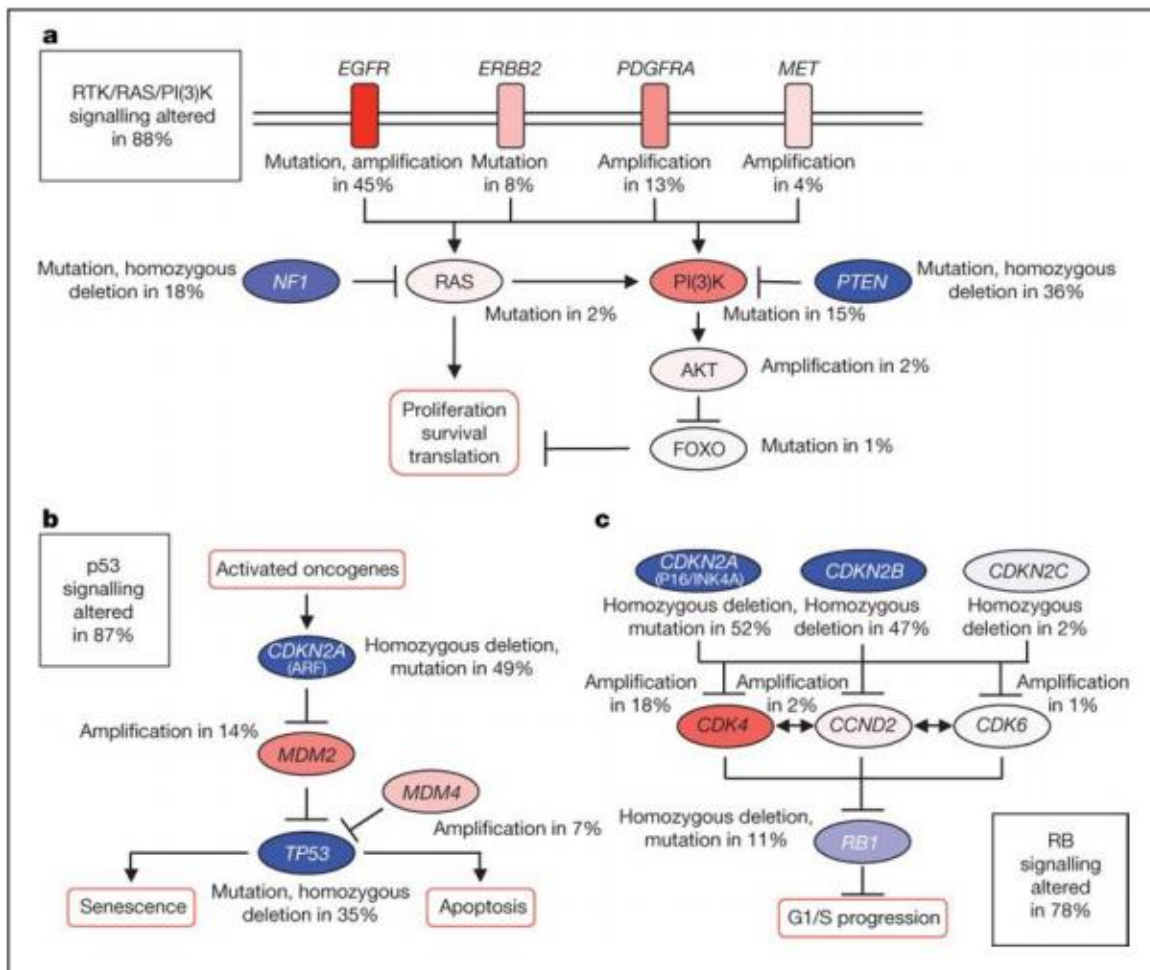


Figure 17 : Altérations génétiques les plus fréquentes au sein des glioblastomes.

## **2. Rôle des micro-RNAs (miRNAs)**

Les miRNAs sont des petites molécules de RNA (16–29 nucléotides), très conservées au cours de l'évolution, qui modulent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel. Des données récentes suggèrent que certains miRNA pourraient être impliqués dans l'oncogenèse des gliomes (surtout des glioblastomes) en interférant notamment avec les voies de signalisation [43]. Il s'agit par exemple de miR-26a-2 (surexprimé dans 12% des glioblastomes, qui réprime l'expression de PTEN [43][44]), mir34-a, miR-21, miR7, miR-124 et miR-181.

## **III. Anato-mo-pathologie**

Les gliomes sont des tumeurs qui dérivent principalement de la macroglie. En fonction de leurs caractéristiques morphologiques, on les divise en plusieurs sous-catégories à partir du type cellulaire dont ils découlent. Pour chaque type histopathologique l'OMS distingue quatre grades de malignité croissante (I à IV).

## **3. Classification OMS 2007**

Il s'agit d'une classification basée sur un concept histogénétique : la ressemblance microscopique des cellules tumorales avec un constituant du tissu cérébral normal et leur degré de différenciation. Cette caractérisation est fondée sur des critères morphologiques en coloration standard (Hématoxyline-Eosine : HE), souvent complétés par des études immunohistochimiques (IHC), voire ultra structurales et la présence de critères d'anaplasie : faible différenciation, densité cellulaire élevée, atypies nucléaires, activité mitotique, mitoses atypiques, nécrose, prolifération vasculaire et endothéliale, permettant de préciser le grade [46].

## Classification OMS 2007 des tumeurs gliales

• Tumeurs	Grade
<b>Tumeurs astrocytaires</b>	
Astrocytome pilocytaire	1
Astrocytome subépendymaire géantocellulaire	1
Astrocytome (fibrillaire, protoplasmique, gémistocytaire)	2
Xanthoastrocytome pléiomorphe	2
Astrocytome anaplasique	3
Glioblastome	4
<b>Tumeurs oligodendrogiales</b>	
Oligodendrogliome	2
Oligodendrogliome anaplasique	3
<b>Gliomes mixtes</b>	
Oligoastrocytomes	2
Oligoastrocytome anaplasique	3

Figure 18 : Classification OMS 2007 des gliomes.

Cependant cette classification présente certaines limites : manque de reproductibilité par l'absence de marqueurs spécifiques et la subjectivité des critères avec 30% de discordance inter-observateur entre un grade II ou III et entre une tumeur d'origine astrocytaire et oligodendrogiale [47], le manque de précision pronostique et de prédiction de la réponse thérapeutique.

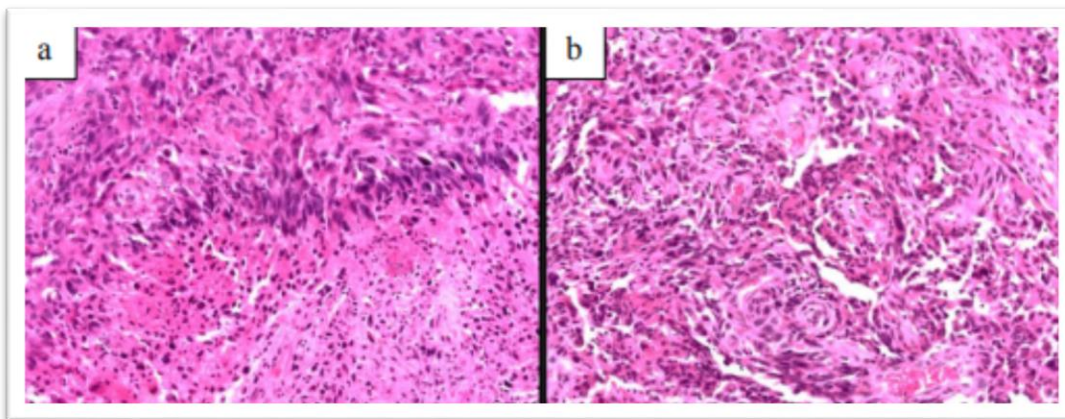
#### 4. Aspect anatomopathologique

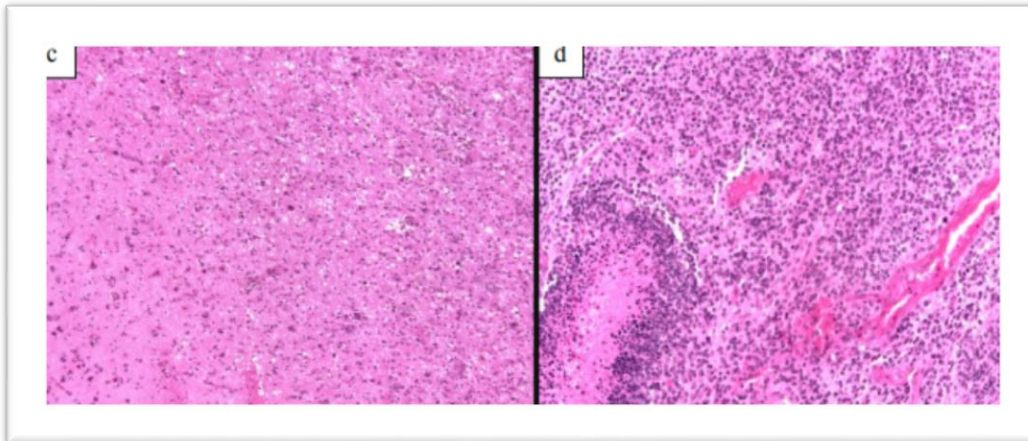
L'astrocytome anaplasique (grade III) se caractérise par une densité cellulaire nettement plus importante, des atypies nucléaires marquées et des mitoses (tableau V) [48].

Le glioblastome multiforme (GBM, grade IV) se caractérise par la présence de nécrose et d'une prolifération micro vasculaire (endothélio-capillaire). La nécrose est

typiquement en carte de géographie avec palissades cellulaires péri nécrotiques, ou prend l'aspect de vastes plages de nécrose de type ischémique. Les mitoses sont nombreuses.

L'OMS distingue les glioblastomes à petites cellules qui se caractérisent par un monomorphisme, une activité mitotique intense et une faible expression de la GFAP, les glioblastomes à composante oligodendrogliale qui comportent des territoires typiquement « oligo-like », les glioblastomes à cellules géantes multinucléées (5% des GBM), gémistocytiques, à cellules granuleuses (positives sur la coloration de PAS) ou à cellules lipidiques en fonction du contingent majoritaire. Les gliosarcomes sont caractérisés par une architecture bi phasique, gliale et mésoenchymateuse (2% des GBM). L'histologie peut simuler celle d'un plus bas grade si le prélèvement a porté sur la périphérie de la tumeur (CTI) ou dans un territoire ne prenant pas le produit de contraste.





**Figure 19 : Glioblastome multiforme a) nécrose palissadique (HPS, x200), b) néo vascularisation gloméruloïde (HPS, x200), c) front d'invasion mal limité (HPS, x100), d) nécrose palissadique et contingent « oligo-like » dans un glioblastome avec un contingent oligodendroglial (HPS, x200).**

Les oligodendrogliomes anaplasiques se composent généralement de une composante tissulaire infiltrante avec une composante de tissu tumorale solide. Les cellules tumorales conservent des caractères oligodendrogliaux composés de cellules oligodendrogliales, arrondies, monomorphes, à noyaux réguliers, avec un halo-clair péri nucléaire formant un aspect caractéristique dit en « œuf sur le plat » ou en « nid d'abeille » mais peuvent montrer des variations morphologiques. Les oligodendrocytes mini-gémistocytiques ou gliofibrillaires sont fréquents. La vascularisation est caractéristique, composée de petits capillaires ramifiés. Des zones de nécrose, notamment avec des aspects palissadiques périphériques, peuvent être observées, comme dans les glioblastomes.

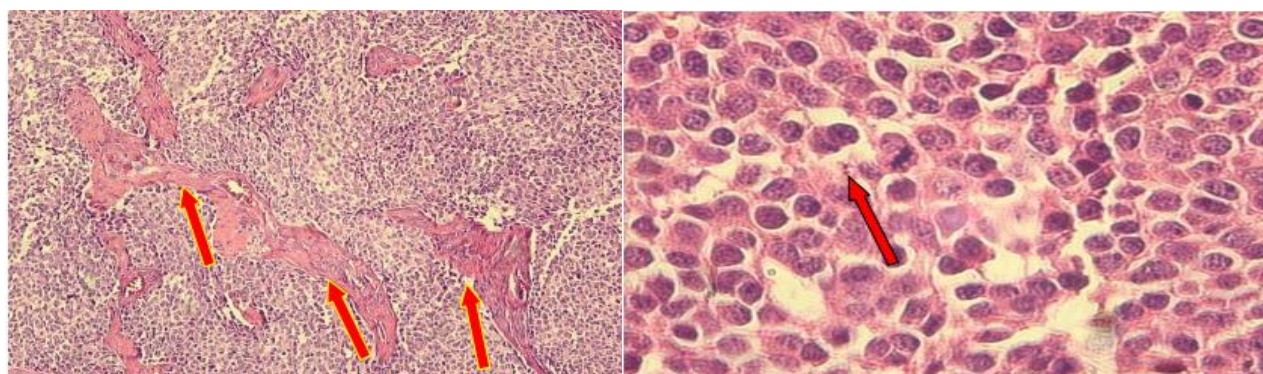


Figure 20 : Oligodendrogliome anaplasique de grade III, densité cellulaire élevée la flèche rouge indique des vaisseaux branchés et proliférant (HEx100) ainsi que des atypies nucléaires et mitoses anormales(HEx400).

Tableau VIII : Grading OMS 2007 des gliomes de haut grade.

Type cellulaire	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies nucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération vasculaire
<b>Astrocytome Grade III</b>	moyennement	Augmentée	présentes	présente ( $\geq 2$ )	Non	Non
<b>Astrocytome Grade IV</b>	peu	Elevée	marquées	marquée	Oui	Oui
<b>Oligodendrogliomes Grade III</b>	anaplasie focale ou diffuse	Augmentée	présentes	Nombreuses	Possible	possible, proéminente
<b>Oligoastrocytomes Grade III</b>	moyennement	Augmentée	présentes	Nombreuses	Non	Possible
<b>Oligoastrocytomes Grade IV</b>	peu	Elevée	marquées	Nombreuses	Oui	Oui

## 5. Classification de l'Hôpital Sainte-Anne

La classification de l'Hôpital Sainte-Anne découle de l'étude de biopsies stéréotaxiques étagées systématiques le long des trajets biopsiques, et de l'imagerie. Elle distingue parmi les gliomes de l'adulte, 3 catégories histologiques : les

oligodendrogliomes ou oligo-astrocytomes de grade A ou de grade B, et les glioblastomes [49].

Le grading des oligodendrogliomes est basé sur la prise de contraste et l'hyperplasie des cellules endothéliales, définie par une hyperplasie endothéliale de tous les capillaires dans au moins un champ au faible grossissement, et par la présence ponctuelle de noyaux de cellules endothéliales jointifs. On distingue : le grade A : absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste, le grade B : présence d'une hyperplasie endothéliale et/ou d'une prise de contraste.

Les glioblastomes multiformes sont définis avec les mêmes critères de base que ceux de l'OMS, en définissant les CTI de GBM comme indifférenciées, à cytoplasme peu ou non visible sans expression de la GFAP, à noyau oblongue, à membrane nucléaire peu visible et ne comportant généralement pas d'amas chromatiniens.

## **6. Classification OMS 2016**

Suite aux avancées majeures dans le domaine de la génétique moléculaire, la nouvelle classification OMS 2016 ne se base plus seulement sur des critères morphologiques, mais également sur des paramètres moléculaires. Son but est de définir des groupes tumoraux plus homogènes en termes de pronostic et de réponse au traitement.

Cette classification sépare les tumeurs diffuses astrocytaires ou oligodendrogliales et les autres tumeurs astrocytaires (astrocytome pilocytique, astrocytome pilomyxoïde, astrocytome à cellules géantes épendymaires et xanthoastrocytomes pléomorphes). La définition du grade histopronostique des tumeurs a également été modifiée, mais pas celle des gliomes diffus qui reste basée

sur des notions de cellularité, nombre de mitoses, présence de vaisseaux anormaux et de foyers de nécrose [50].

Grades	Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogiales
II	Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -muté Astrocytome gémistocytique, <i>IDH</i> -muté
II	Astrocytome diffus, <i>IDH</i> -non muté
II	Astrocytome diffus, NOS
III	Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -muté
III	Astrocytome anaplasique, <i>IDH</i> -non muté
III	Astrocytome anaplasique, NOS
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome Glioblastome épithélioïde
IV	Glioblastome, <i>IDH</i> -muté
IV	Glioblastome, NOS
IV	Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27M-muté
II	Oligodendrogliome, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q
II	Oligodendrogliome, NOS
III	Oligodendrogliome anaplasique, <i>IDH</i> -muté et codélétion 1p-19q
III	Oligodendrogliome anaplasique, NOS
II	Oligoastrocytome, NOS
III	Oligoastrocytome anaplasique, NOS
<b>Autres tumeurs astrocytaires</b>	
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde
I	Astrocytome subépendymaire à cellules géantes
II	Xanthoastrocytome pléomorphe
III	Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique

Figure 21: classifications OMS 2016 [50].

## IV. La clinique

### 1. Le délai d'évolution

Il s'agit du délai entre le début de la symptomatologie et le diagnostic. Ce délai est généralement court. Il est de 1 à 3 mois dans plusieurs études [5]. Dans notre série, le délai d'évolution était compris entre une semaine et 2 ans, avec un délai moyen de 13 semaines.

## **2. Le motif de consultation**

Selon DNOR étude, le déficit focal était le symptôme le plus courant, rapporté dans 64% de tous les patients atteints, tandis que les convulsions (31%), les changements cognitives (43%) et les maux de tête (35%) étaient moins fréquents [5].

Dans notre étude le motif de consultation était représenté essentiellement par un déficit moteur dans 55,2% suivi des troubles des fonctions supérieures dans 41,7% et un syndrome d'HTIC dans 37,5%.

## **3. Les signes cliniques**

Le mode d'expression des tumeurs gliales malignes est celui de tout processus expansif du système nerveux central intracrânien qui agit par deux mécanismes physiopathologiques : soit souffrance directe de structures cérébrales donnant lieu à une expression clinique lésionnelle, soit syndrome expansif secondaire au volume tumoral lui-même, à l'œdème qu'il induit, aux compressions vasculaires veineuses ou au blocage des voies du liquide céphalorachidien [14]. Ces deux processus sont responsables de la variabilité des signes et symptômes présentant la tumeur qu'on peut classer sous 3 rubriques :

- ❖ Symptômes de dysfonctionnement encéphalique.
- ❖ Symptômes liés au caractère expansif de la lésion.
- ❖ Syndromes lésionnels focalisés [14].

### **a. Etat général**

Indice de Karnofsky est une échelle d'état des performances des patients qui a été développé en 1948 par Dr. David A. Karnofsky, un spécialiste américain en chimiothérapie du cancer, pour fournir une évaluation objective du fonctionnement et

capacité de survie probable des patients hospitalisés et suivi pour une pathologie tumorale. L'échelle KPSS varie de 100 : qui implique une capacité fonctionnelle complète à effectuer d'une manière normale les activités quotidiennes sans symptômes ou signes de la maladie, à zéro : qui implique la mort [51]. Il est raisonnablement fiable dans la prédilection du temps de survie très limité lorsque le score est bas (<50) et surtout chez les patients avec une malignité avancée [51].

Dans notre série la majorité des patients avaient un état général satisfaisant (12,17%), cet indice variait entre 20 et 100% avec une moyenne de 78,62.

**Tableau IX : Indice de karnofsky selon les études.**

Auteurs	Variation de l'indice de karnofsky	Indice moyen
Roy C Martin [58]	50---100	83
Reithmeier [62]	20---100	80
Chang [61]	----	79
Notre série	20---100	78,62

Functional Evaluation	Karnofsky Scale	
Functionally independent.	100	Normal; no complaints; no evidence of disease.
Able to carry on normal activity and to work; no special care needed.	90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
Comprehensive dental care can do rehabilitation and reconstruction.	80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
Frail.	70	Cares for self; unable to carry on normal activity or to do active work.
Unable to work; able to live at home and care for most personal needs; varying amount of assistance needed. Limited treatment.	60	Requires occasional assistance, but is able to care for most of his personal needs.
Basic restorative as well as maintenance and monitoring.	50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
Functionally dependent.	40	Disabled; requires special care and assistance.
Unable to care for self; requires equivalent of institutional or hospital care; disease may be progressing rapidly.	30	Severely disabled; hospital admission is indicated although death not imminent.
Emergency care. Pain and infection control.	20	Very sick; hospital admission necessary; active supportive treatment necessary.
No treatment.	10	Moribund; fatal processes progressing rapidly.
	0	Dead.

**Figure 22 : Karnofsky performance status scale [51].**

Le score de l'OMS est un outil qui permet l'appréciation globale de l'état général du malade, elle joue un rôle primordial dans la décision thérapeutique.

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

Figure 23 : Score OMS.

Mini-Mental State Examination ou examen de Folstein sur l'état mental a été développé pour dépister les personnes souffrant d'une atteinte neurocognitive majeure, il sert également à assurer les suivis de l'état cognitif et à mesurer le déclin des fonctions cognitives des patients souffrant ce qui constitue un facteur pronostique majeur. Il est sous forme d'un questionnaire à réponses courtes. Les personnes évaluées doivent aussi accomplir quelques tâches simples. Les éléments évalués sont regroupés en six sous-sections : orientation, enregistrement, attention et calcul, rétention mnésique, langage et praxie de construction[52]. (Annexe 2)

Dans notre série, cet examen n'était pas utilisé pour l'évaluation des patients.

### **b. Symptômes liés au caractère expansif de la lésion**

Le syndrome d'HTIC est la conséquence du développement de la tumeur au sein d'un tissu cérébral fonctionnel contenu dans une boîte crânienne inextensible.

L'importance des symptômes est donc corrélée au volume tumoral, à l'importance de l'œdème associé ainsi qu'à la topographie tumorale.

L'HTIC associe des céphalées matinales bilatérales lancinantes avec renforcements paroxystiques apparaissant lors du changement de position, lors de la toux et de l'éternuement, des nausées et des vomissements en jet ainsi que des troubles de la conscience et de la vigilance, on peut parfois retrouver un œdème papillaire au fond d'œil et une diplopie par paralysie du VI (abducens) sans valeur localisatrice.

Le syndrome d'HTIC était retrouvé chez 59,6% des patients chez A. ALENTORN ET AL [53] ; 26,7% chez A. Vazquez [54]. Dans notre série il était de 37,8%.

#### **i. Les céphalées**

Les céphalées constituent un motif de consultation majeur dans les gliomes de haut grade qu'elles soient isolées ou associées au vomissement ou au trouble de conscience constituant ainsi un syndrome d'HTIC.

Dans notre série les céphalées isolées étaient présentes chez 20% des cas en comparaison avec 8% chez A.Vazquez [54] et 31,8% chez Pfund et al [55].

#### **ii. Les Vomissements**

Caractéristiques de l'HTIC lorsqu'ils sont faciles en jet, indépendant au repas et associés à des céphalées qu'ils peuvent calmer.

Dans notre série, 37,8% de nos malades présentaient des vomissements.

### iii. Les troubles de conscience :

Ils peuvent s'installer rapidement ou d'une façon progressive selon l'importance de la tumeur et sa localisation. Son degré varie entre une somnolence voire un coma profond avec une rigidité de décérébration et des troubles neurovégétatifs en rapport avec un engagement.

Dans notre étude, 13,7% des malades présentaient des troubles de la conscience.

## c. Syndrome lésionnel focalisé

### i. Les déficits moteur et sensitif

Ces symptômes sont la conséquence d'une infiltration du parenchyme cérébral par la tumeur gliale de haut grade et dépendent de la topographie tumorale. Il peut s'agir d'un déficit moteur hémiplégique, d'un déficit sensitif hémiplégique d'intensité variable allant d'une hypoesthésie voire une anesthésie. Ces déficits s'aggravent progressivement lors de la progression tumorale.

Dans notre série le déficit moteur était présent chez 55,2% des cas en comparaison avec 21,2% chez Reithmeier [56], 21% selon Korevaar [57]. Le déficit sensitif était présent chez 20,7% de nos malades.

### ii. Les crises comitiales

Une crise d'épilepsie correspond à une décharge électrique anormale des neurones. La croissance tumorale à la surface du cerveau peut irriter le cortex cérébral qui l'entoure et perturber par la suite l'activité des neurones en déclenchant des crises d'épilepsie. Une crise d'épilepsie partielle ou généralisée est révélatrice dans environ 40 % des tumeurs cérébrales.

**Tableau X : La fréquence des crises comitiales selon les études.**

<b>Auteurs</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Reithmeier [56]</b>	32%
<b>Chang[58]</b>	35%
<b>Mineo [59]</b>	22%
<b>Notre série</b>	27,6%

### **iii. Atteinte des nerfs crâniens**

L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas négligeable, parmi les nerfs les plus touchés, on note le nerf optique, le nerf facial, et le nerf cochléo-vestibulaire, le nerf pathétique.

Dans notre série, nous avons noté l'atteinte du nerf optique dans 13,79% de nos patients présentant une cécité, le nerf pathétique dans 3,44% présentant un strabisme divergent, le nerf facial dans 6,89% de nos malades ayant une paralysie faciale et le nerf cochléo-vestibulaire chez 6,89% qui ont présenté une hypoacousie.

## **d. Symptômes de dysfonctionnement**

### **encéphalique**

#### **i. Le Trouble des fonctions supérieures**

Il constitue un facteur pronostic majeur et comprend : les troubles d'attention, des fonctions exécutives, des fonctions intellectuelles, des fonctions Visio-spatiales, et du langage [60].

Dans notre série nos malades avaient présenté une aphasie dans 24,13%, une amnésie était notée dans 20,7% et chez 20,68% de nos malades avaient présenté un trouble de comportement.

**Tableau XI : Répartition des troubles de langage selon les études.**

<b>Auteurs</b>	<b>Pourcentage</b>
El fane [60]	20%
Lonjon [61]	10%
Delion [9]	24,4%
Chang [58]	36,2%
<b>Notre Série</b>	<b>24,13%</b>

## **V. Les données paracliniques**

L'imagerie représente une étape essentielle dans l'approche diagnostique des gliomes de haut grade, et surtout dans l'évaluation des possibilités thérapeutiques et du pronostic de ces tumeurs. En postopératoire, elle intervient à la fois pour évaluer le geste opératoire lui-même et pour prévoir les traitements

associés. Dans le suivi, l'imagerie permet d'apprécier les réponses et les complications de ces thérapeutiques.

La TDM constitue actuellement l'examen le plus accessible, il doit être réalisé en première intention, et en complément d'examen, l'IRM est souvent nécessaire pour la caractérisation complète de la lésion.

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

L'objectif de l'imagerie est de :

- ❖ Porter le diagnostic de tumeur cérébrale et éliminer les lésions non tumorales.
- ❖ Préciser la localisation de cette tumeur par rapport au parenchyme cérébral (intra- ou extra parenchymateuse, ou encore intra ventriculaire).
- ❖ Décrire les caractéristiques morphologiques et de rehaussement (structure, limites, volume, extension) de cette lésion et son retentissement sur les structures cérébrales (effet de masse, engagements, hydrocéphalie).
- ❖ Evoquer la nature et tenter d'évaluer le degré de malignité de la lésion.
- ❖ Guider l'indication et la planification du geste chirurgical ou de la biopsie stéréotaxique.
- ❖ Assurer le suivi post-thérapeutique [14] .

#### **4. La tomодensitométrie**

La TDM est une technique d'exploration rapide, facile et sensible. Elle constitue la méthode de choix pour le diagnostic initial des tumeurs gliales de haut grade et permet un diagnostic topographique précis. Elle permet également de préciser les caractéristiques morphologiques des tumeurs gliales : taille, forme, limites, présence ou non de calcifications, densité, caractère homogène ou non et le type de rehaussement après l'injection du produit de contraste. Elle évalue également l'extension, les apports, la présence d'autres localisations et le retentissement sur le système ventriculaire.

La TDM est encore très utilisée du fait de ces avantages :

- Son coût.
- Sa plus grande disponibilité.
- Sa facilité, technique rapide et réalisable en cas de contre-indication à l'IRM ou de difficultés de sa réalisation.
- Sa nette supériorité dans la détection et la caractérisation des calcifications en particulier celles de petite taille non visible en IRM [14].

La TDM a aussi des inconvénients par rapport à l'IRM :

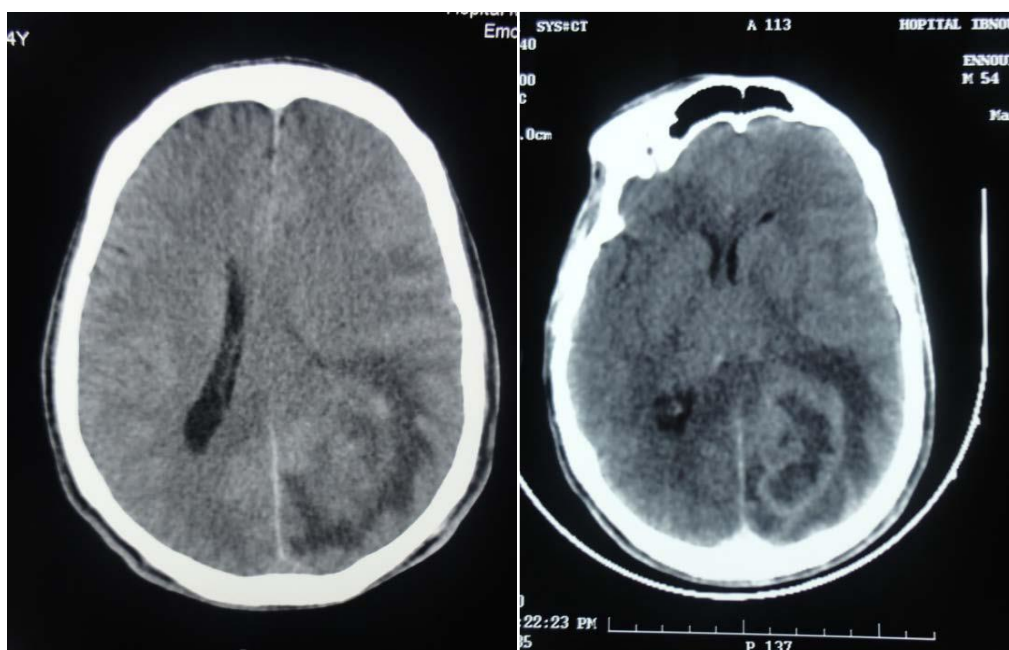
- C'est une technique irradiante.
- Elle est moins performante pour l'analyse des tumeurs iso denses, pour l'évaluation de l'extension tumorale et pour proposer un diagnostic histologique plus précis [14].

Bien que la TDM ne constitue pas l'examen de référence, cette dernière montre lorsqu'elle est réalisée pour un gliome de grade III ou un glioblastome, une masse

hypo dense d'aspect hétérogène, aux contours irréguliers, la tumeur est entourée d'une hypodensité correspondante à l'œdème péri lésionnel. Des calcifications peuvent être mises en évidence, traduisant l'ancienneté et la transformation maligne d'un gliome bénin. Un effet de masse, responsable d'engagements cérébraux et d'hydrocéphalie, est souvent visualisé.

En cas d'injection de produit de contraste iodé, la prise de contraste est d'aspect hétérogène. En cas de nécrose centrale avec prise de contraste annulaire, l'imagerie est plus souvent évocatrice d'un glioblastome.

Dans notre série, la TDM a été demandée chez 23 malades et elle a permis d'évoquer le diagnostic chez tous les cas. La taille tumorale dans le grand axe était comprise entre 1,8 et 9 cm, avec une moyenne de 6,02 cm, avec la présence d'engagement chez 20,68% de nos malades et une hydrocéphalie chez 44,82%.



**Figure 24 : Image scannographique en coupe axiale d'une tumeur gliale de haut grade occipital mal limité hétérogène avant et après injection de PDC.**

## 5. L'imagerie par résonance magnétique

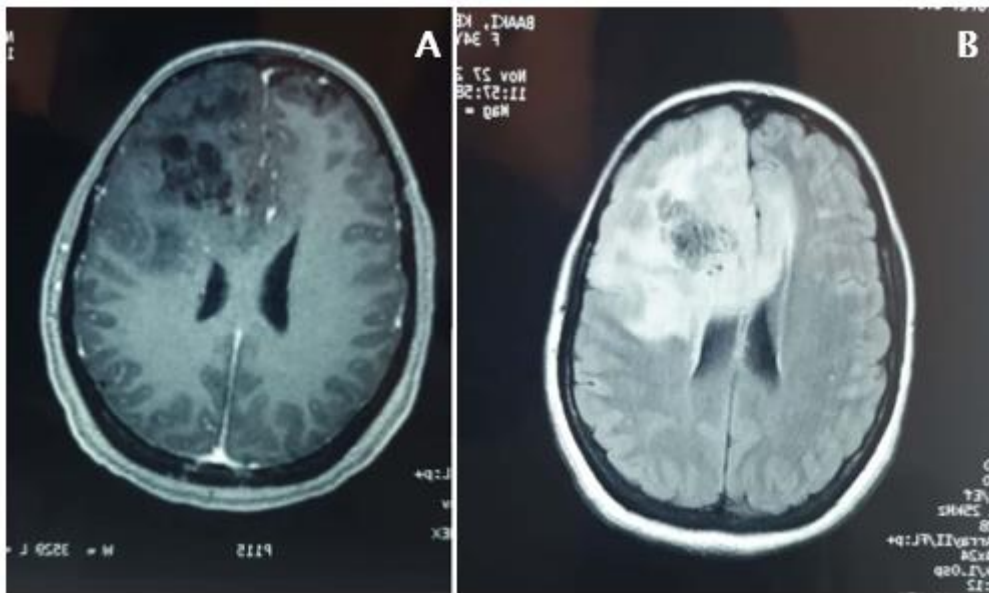
### a. L'IRM en séquence conventionnelle

C'est une technique ne faisant pas appel aux radiations, elle fait espérer des diagnostics plus précoces et surtout l'établissement de diagnostics différentiels. L'IRM permet d'obtenir des coupes dans tous les plans de l'espace, et sa sensibilité bien supérieure dans l'évaluation des gliomes de haut grade n'est plus à démontrer. De plus, l'IRM permet de réaliser une exploration de la totalité du névraxe, nécessaire pour évaluer la dissémination aux méninges [14].

Elle est réalisée sans et avec injection du produit de contraste : chélate de gadolinium, et selon des séquences pondérées en T1, en T2 et en FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) qui permet une meilleure différenciation de la tumeur, de l'œdème et une meilleure caractérisation des portions kystiques ou nécrotiques de la tumeur [62].

La tumeur gliale de haut grade revêt volontiers un aspect hétérogène avec des limites irrégulières. Classiquement elle possède un hypo signal T1 et un hyper signal T2. Au centre de la tumeur, on distingue la présence d'une zone nécrosée. Autour de la lésion, il existe un œdème cérébral bien visible en séquence T2 et FLAIR dont on sait aujourd'hui qu'il contient de nombreuses cellules tumorales.

Dans notre série l'IRM a été faite chez 23 de nos malades.



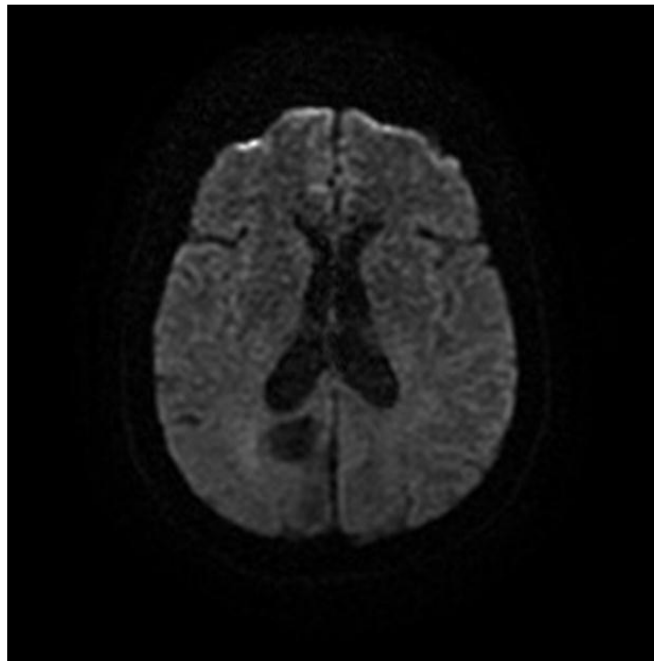
**Figure 25 : Aspect d'une tumeur gliale de haut grade en IRM en séquence pondérée T1 injecté (A), et en séquence FLAIR (B).**

### **b. IRM en séquence de diffusion**

L'IRM de diffusion apporte des informations sur la malignité des tumeurs ; elle permet d'évaluer la mobilité des mouvements d'eau dans un milieu qui est corrélé au coefficient de diffusion apparent (ADC). Quand il s'agit d'un milieu cellulaire dense, les molécules d'eau dans le tissu interstitiel (intercellulaire) diffusent mal : c'est donc une diffusion restreinte indiquant le haut grade des gliomes. En effet, les tumeurs gliales de haut grade se caractérisent par une densité cellulaire élevée responsable d'une restriction de la diffusion avec baisse de l'ADC. Ainsi, l'imagerie de diffusion permet d'approcher la composition macroscopique des tumeurs et de participer ainsi à la discrimination des composantes tissulaires, kystiques, nécrotiques et œdémateuses et de guider les biopsies stéréotaxiques [62][63].

La tractographie ou imagerie de tenseur de diffusion permet d'apprécier le degré d'organisation et la direction des faisceaux de fibres myélinisées grâce à une cartographie des principaux faisceaux de la substance blanche. Elle permet alors de

préciser les limites anatomiques de la tumeur par rapport aux faisceaux, élément important dans la prise en charge chirurgicale afin de réduire la morbidité postopératoire. Elle permet également de différencier les tumeurs cérébrales primitives des tumeurs secondaires, en distinguant l'œdème et l'infiltration péri lésionnelle [62][63].



**Figure 26 : IRM en séquence de diffusion, montrant un processus tumorale pariétal droit hypo intense.**

### **c. IRM en séquence de perfusion**

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

de perfusion augmentée. Elle permet aussi une approche du grade tumoral et le choix des sites de biopsie. Les valeurs de perfusion proches de la substance grise correspondent généralement au grade III de l'OMS [62]. Dans le suivi, l'apparition de zones de perfusion augmentée traduit la transformation anaplasique car elle est rapidement suivie de l'apparition d'une prise de contraste.

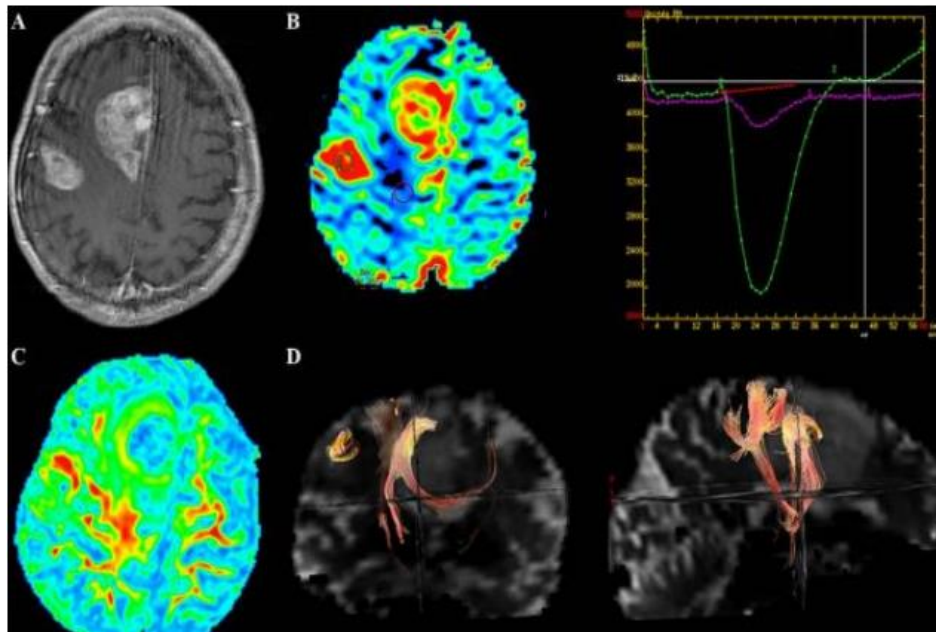


Figure 27: Glioblastome hémisphérique droit, se rehaussant de façon bifocale en T1 post-gadolinium (A) ; présentant une hyperperfusion importante (B). L'analyse de la cartographie d'anisotropie confirme la présence d'une seule et même lésion en montrant une plage d'isovaleur (vert) entre les deux zones de rehaussement (C). La tractographie montre un refoulement du faisceau corticospinal homolatéral et un envahissement du corps calleux (D).

#### d. IRM en séquence d'activation

L'imagerie d'activation utilise une séquence en échoplanar sensible au contenu en oxygène du sang. Cette technique repose sur l'existence d'une disproportion entre l'augmentation régionale du débit sanguin cérébral et l'extraction de l'oxygène du sang en réponse à une activation corticale. Une cartographie de l'activité corticale régionale pour les patients présentant des gliomes situés au niveau de certaines aires

fonctionnelles capitales pourrait faire partie de l'évaluation pré thérapeutique. Il existerait une bonne corrélation de cette technique avec les potentiels évoqués préopératoires. Combinée avec les données des potentiels évoqués préopératoires, l'imagerie d'activation peut aider le chirurgien à épargner des aires fonctionnelles, en particulier dans la résection des gliomes proches des aires motrices [14].

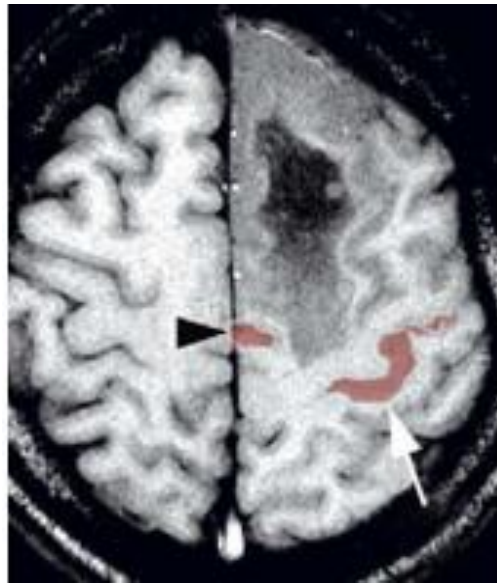


Figure 28 : Imagerie d'activation chez un patient porteur d'un glioblastome frontal gauche. Superposition d'une cartographie obtenue lors d'une séance de finger tapping (alternance de périodes de mouvements de tapotement de l'index droit et de repos) et d'une coupe axiale en spT1. L'aire motrice de la main (flèche) et une partie de l'aire motrice supplémentaire (tête de flèche) sont localisées et leur situation par rapport à l'infiltration tumorale permet de juger des possibilités d'exérèse [14].

e. IRM en séquence de spectroscopie par résonance magnétique :

Spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet de faire une étude métabolique du parenchyme cérébral, ce qui permet de distinguer les lésions tumorales et non tumorales, et de faire une approche du type histologique et du grade histologique du gliome [65], elle permet également d'aider à la planification

thérapeutique quand une radiothérapie est envisagée, en précisant les limites de l'extension tumorale et évaluer la réponse post-radio thérapeutique.

Les métabolites mesurés en spectroscopie du proton sur une IRM cérébrale sont des éléments importants de son métabolisme cellulaire. On cite :

- Le N-acétylaspartate (NAA) est un marqueur de la viabilité et de la densité axonale des neurones normaux. La diminution de sa résonance traduit une souffrance ou un remplacement neuroaxonal par du tissu pathologique en l'occurrence tumoral.
- La Choline (Cho) présente un intérêt capital dans l'exploration des tumeurs cérébrales. Elle reflète le renouvellement cellulaire membranaire et par conséquent est augmentée dans tous les processus conduisant à une hypercellularité.
- La Créatine (Cr) est un marqueur du pool énergétique des cellules cérébrales caractérisant l'état physiologique global du tissu cérébral. Le pic de créatine est souvent utilisé comme pic de référence car il est stable dans le temps.
- Le Myo-Inositol (ml) est un sucre, marqueur de la prolifération gliale. Il est particulièrement retrouvé dans les tumeurs gliales de bas grade et dans la gliose.
- Les lipides libres, ils sont présents en cas de nécrose.
- Les lactates (Lac), marqueurs de l'anaérobiose, témoins de l'altération fonctionnelle mitochondriale. Ils ne sont pas détectables dans le cerveau normal, sauf dans le LCR. Ils sont augmentés dans la plupart des processus pathologiques [65][66][8].

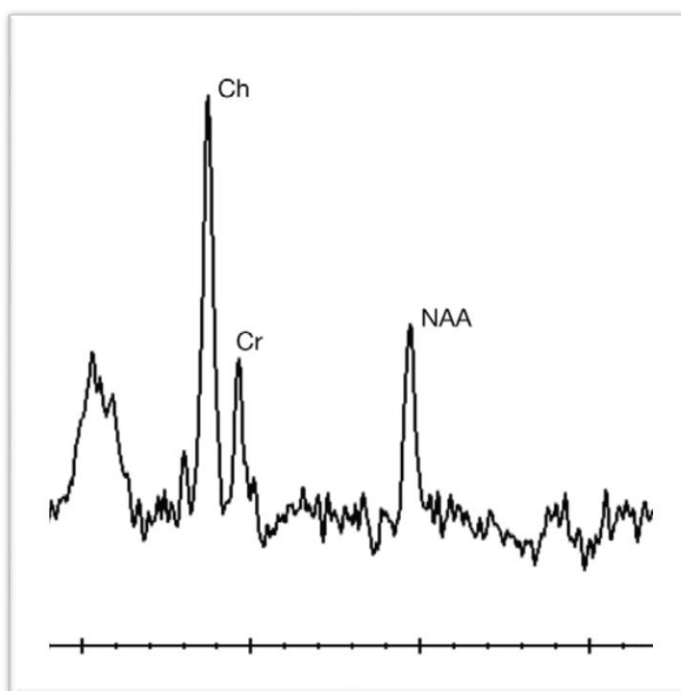


Figure 29 : Astrocytome grade III : spectrogramme en résonance magnétique nucléaire (RMN) caractéristique d'une tumeur gliale anaplasique : effondrement du pic de N-acétyl-aspartate, élévation des pics de choline [68].

## 6. Artériographie

Elle a perdu beaucoup de son intérêt du fait des renseignements fournis par le scanner et l'IRM. Néanmoins dans certains cas, on peut être amené à réaliser une artériographie de façon à préciser les rapports de la tumeur avec les vaisseaux artériels et veineux, le degré de vascularisation de la tumeur, éventuellement accompagnée d'un geste de radiologie interventionnelle à type d'embolisation pré-tumorectomie. Elle peut montrer un refoulement des vaisseaux normaux par la tumeur, la présence de néo-vaisseaux tumoraux et un shunt artério-veineux [4].

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié de cet examen.

## 7. Tomographie par émission de positons (TEP)

Il s'agit d'une technique d'imagerie métabolique permettant de suivre le métabolisme d'une molécule d'intérêt marquée par un isotope radioactif. Deux

traceurs sont principalement utilisés : un analogue du glucose marqué au fluor 18, 18-FDG 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose ou 18-FDG et un acide aminé, la méthionine marquée au carbone 11, L-méthyl-11C-méthionine ou 11C-MET qui est le traceur de référence en neuro-oncologie. La captation augmente avec le grade tumoral [69] et est inversement corrélée au pronostic [69], et elle permet ainsi de différencier les gliomes de bas grade de ceux de haut grade [69][70], elle permet également de mieux orienter la biopsie stéréotaxique, de préciser l'importance du résidu tumoral post-chirurgical, d'identifier la progression d'un grade vers l'autre au cours de l'évolution et de faire la différence entre une récurrence et un processus lésionnel post-radique [72][73]. La TEP permet, dans une certaine mesure, de prédire la réponse à la radiothérapie, et probablement à la chimiothérapie [74].

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

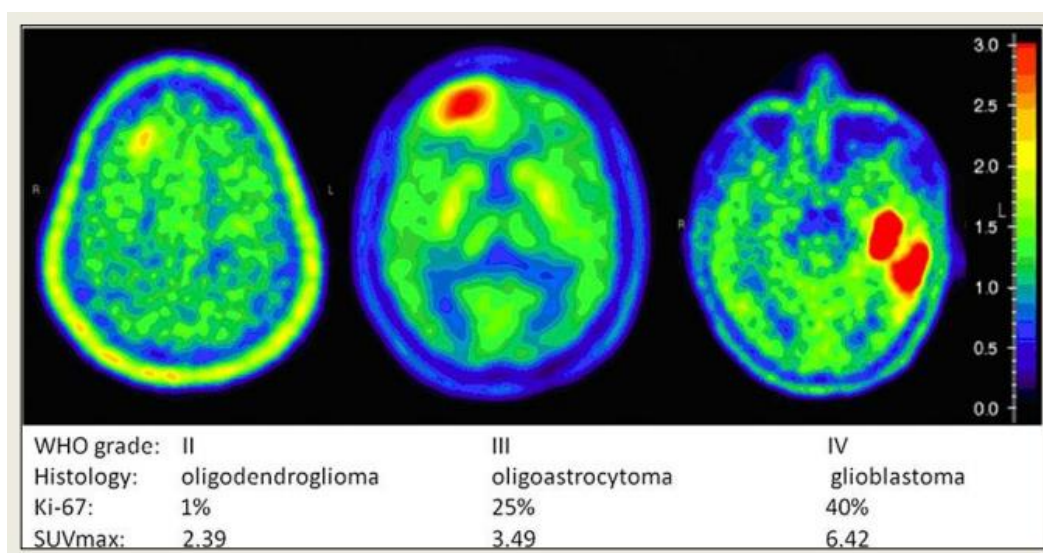


Figure 30 : Résultats du TEP des différents grades du gliome.

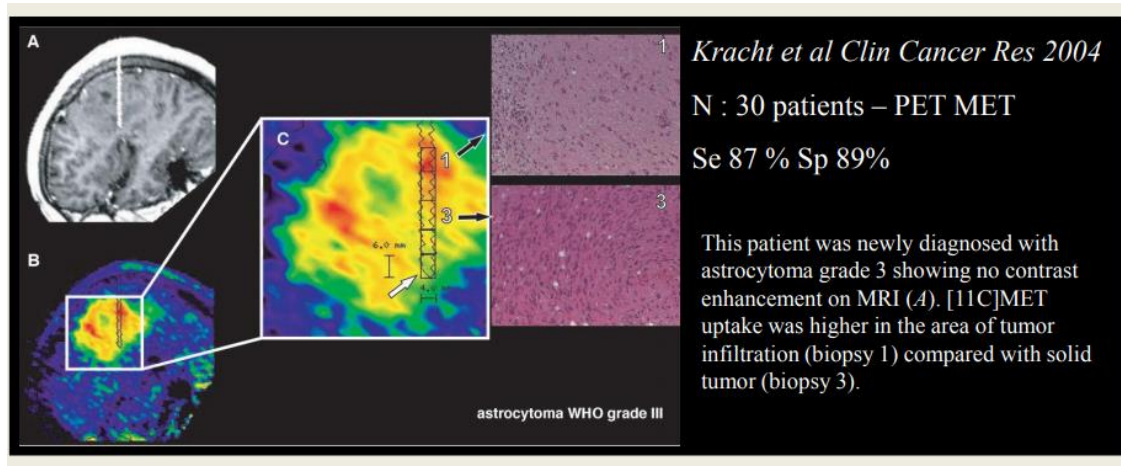


Figure 31 : Intérêt du TEP dans le diagnostic du gliome haut grade ciblage de la biopsie.

## VI. Localisation tumorale

Plusieurs classifications fondées sur l'observation microscopique et des hypothèses histogénétiques ont le défaut de ne pas tenir compte des données anatomocliniques et chirurgicales qui sont pourtant essentielles pour le pronostic surtout depuis la diffusion des méthodes d'imagerie permettant une localisation très précise de la plupart des processus tumoraux comme le scanner et l'IRM. Le siège de la tumeur a une importance non négligeable car des lésions de même nature histologique peuvent avoir une évolution tout à fait différente suivant leur localisation.

Les gliomes de haut grade se développent principalement à l'étage sus-tensoriel, le plus souvent dans la substance blanche des hémisphères surtout au niveau du lobe frontal, temporal et pariétal [75].

Selon les résultats de l'étude du DNOR la localisation préférentielle des gliomes de haut grade était frontal retrouver dans (33%) des cas suivi de la localisation temporal (30%), pariétal dans (18%) occipital dans (10%) cérébelleuse dans (0,6%) [8]. On remarque le même résultat également dans l'étude de Yi Yang avec (32,8%) au

niveau frontal et (26,9%) au niveau temporal, (18,7%) localiser au niveau pariétal et seulement (4,4%) au niveau occipital[75].

Ce qui concorde avec les résultats de notre série dont on trouve que la localisation tumorale était à prédominance temporo pariétale (37,9%), suivi de la région fronto-pariétal et frontale (20,7%), occipito-pariétal (10,3%), temporale (6,9%) pariétale (3,4%), fronto-temporale occipito-temporale (3,4%).

## VII. Métastases

Les gliomes de haut grade sont des tumeurs infiltrant touchant préférentiellement les hémisphères cérébraux. Ces lésions métastasent rarement dans les autres organes tels que le foie ou les poumons, en revanche des cas de métastases dans la neuraxis : la cavité intracrânienne ou en intra-axiales à distance (dissémination intrarachidienne dans le LCR) ou dans les nerfs périphériques, ont été décrits ; selon la série de Saito, les métastases intracrâniennes étaient plus fréquentes que la diffusion dans la colonne vertébrale avec une incidence déclarée de 25% et 8,8%, respectivement, mais cela reste exceptionnel [62].

Selon les résultats d'une étude faite par M. Fourtasi les métastases de 4 cas de gliomes malin intéressaient l'os, la moelle osseuse, le foie, le poumon et le rein et sont apparues 3 à 13 mois après le geste chirurgical. La survie globale après la survenue des métastases systémiques se situait entre 2 et 5 mois dans les cas de glioblastome, et était de 8 mois dans le cas de l'oligodendrogliome anaplasique : ce dernier, porteur d'une Co délétion des chromosomes 1p et 19q, avait bien répondu à la chimiothérapie [76].

Dans notre série aucun cas de métastase n'a été retrouvé.

## VIII. Facteurs pronostiques

Le pronostic pour les patients atteints de gliome de haut grade est souvent très pauvre, malgré les progrès récents dans le diagnostic et le traitement de la maladie ce qui rend l'étude des caractéristiques cliniques et des facteurs pronostiques, une étape crucial afin de fournir une approche et une base plus ciblée pour le traitement et la prise en charge des patients, et ceci en permettant l'estimation, en fonction de leur présence ou absence, de l'espérance de vie, et de déterminer le projet thérapeutique ainsi que les projets personnels du patient et Identifier les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements.

### 1. Facteurs pronostiques cliniques

#### a. Age

L'âge est le facteur pronostique le plus fréquemment cité dans la plupart des études concernant les gliomes de haut grade. L'âge du patient atteint du gliome haut grade joue un rôle crucial dans le pronostic et la survie de la maladie, il conditionne la prise en charge chirurgicale ainsi que les thérapies associées (radio-chimiothérapie), l'âge avancé est associé à une diminution de l'utilisation de ces trois modalités et à l'augmentation des soins de soutiens, du à la diminution de la tolérance des personnes âgées à l'opération en raison de leur mauvaise condition physique.

Plusieurs études ont confirmé que l'incidence du cancer a augmenté avec l'âge surtout après 65 ans vu le système immunitaire des personnes âgées mal ajusté et la fonction du système anti-tumorale ainsi que la capacité de réparation des cellules faible [75].

Selon les données du SEER l'âge supérieur ou égal à 65 est un facteur de mauvais pronostic pour HGG avec un taux de survie diminué et un taux de décès élevé et une chance de résection chirurgicale de la tumeur diminué également (tableau XII).

Dans notre série 8 cas (27,58%) de nos malades avaient plus de 65 ans.

**Tableau XII : résultat du taux de survie, nombre de décès et résection chirurgicale des gliomes de haut grade stratifié par âge [77].**

Tranches d'âge	20–39 ans	40–59 ans	>= 65 ans
Résection chirurgical	22,91	22,50	19,7
Survie	61,36	34,93	22,32
Décès	37,01	62,09	73,12

### **b. L'état clinique et cognitif**

L'état cognitif avant la chirurgie ou le traitement oncologique a été rapporté comme un prédicateur du temps de survie indépendamment de l'âge et de Karnofsky PS (KPS). Meyers a rapporté que la baisse de performances cognitives au fil du temps a précédé la preuve radiologique de la progression de la maladie HGG dans 85% des cas et était accompagnée d'une multiplication par cinq dans le risque de MP selon Armstrong et ses collègues. La détérioration cognitive dans le temps pourrait ainsi fournir des informations sur l'activité tumorale au cours de l'évolution de la maladie [57].

Le score de Karnofsky supérieur à 70 est corrélé à une longue survie. Dans notre série, le score médian de karnofsky était de 78,62.

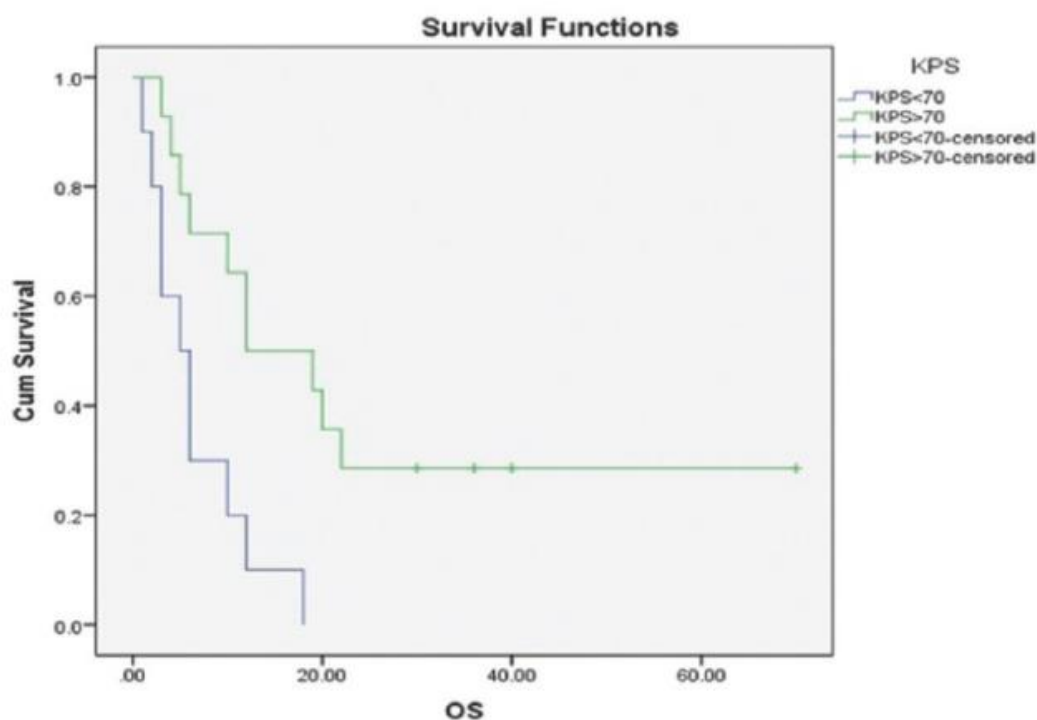


Figure 32 : Estimation Kaplan Meier de la survie globale KPS <70 versus KPS >70 [78].

Les symptômes révélateurs de la tumeur HGG influencent la survie qui est significativement supérieure chez les patients ayant une symptomatologie critique initiale par rapport à ceux qui ont présenté un syndrome d'HTIC ou un déficit neurologique au moment du diagnostic [79].

## 2. Facteurs pronostiques histologiques

Les critères histologiques retenus comme significativement corrélés à l'évolution sont le nombre de mitoses, la nécrose, les atypies nucléaires, l'hyperplasie endothéliale, et la densité du réseau capillaire, la survie médiane avec ou sans hyperplasie endothéliale était de : 3,5 contre 11 ans et elle passe de 10 à 51 semaines s'il existe plus de 70 micro-vaisseaux par champ ( $\times 200$ ) [79][80]. Le grade histologique a le plus grand impact en termes de survie cité dans la plupart des études

concernant les gliomes de haut grade avec une survie médiane ne dépassant pas les deux ans.

### **3. Facteurs pronostiques radiologiques**

La localisation tumorale est considérée comme un facteur pronostique puisque la localisation frontale est corrélée à un bon pronostic contrairement à la localisation temporale et pariétale [82], la prise de contraste est en faveur d'un haut grade de malignité et donc considérée comme un facteur pronostic péjoratif [83].

Dans notre série, la localisation frontale n'a été objectivée que chez 6 malades (20,7%).

La nécrose tumorale prend l'aspect d'une lésion centro tumorale, irrégulière, hypo dense en TDM, hypo intense en T1 et hyper intense en T2 en IRM sans rehaussement après injection de PDC, il s'agit d'un facteur pronostic important quel que soit son volume. Considéré également comme un facteur affectant le pronostic une tumeur supérieure à 6 cm, ou dépassant la ligne médiane du cerveau et la présence d'un œdème péri tumoral majeur [84].

### **4. L'étendue de la résection chirurgicale**

La résection chirurgicale influence significativement les résultats aussi bien à courts terme qu'à long terme. L'étendue de la résection chirurgicale évaluée par l'IRM postopératoire précoce est un facteur majeur de meilleur pronostic [84].

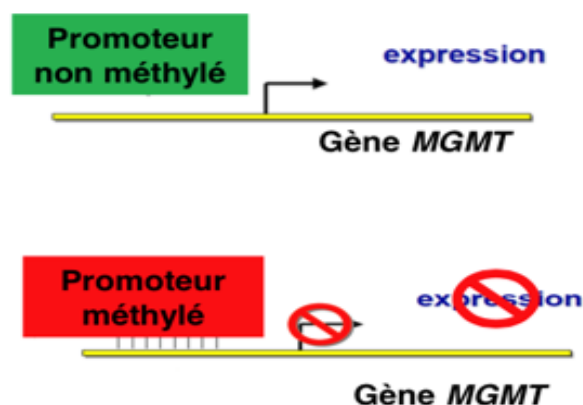
Dans notre série, La résection était totale chez 10 malades (34,5%), partielle chez 12 malades (41,4%), 7 (24,1%) malades ont bénéficié d'une biopsie.

## 5. Facteurs pronostiques biologiques

La mise en évidence de certaines altérations moléculaires permet de mieux définir le processus tumoral et son pronostic. Les bio marqueurs majeurs qui ont été décrits pour les gliomes de haut grade : délétion 1p / 19q, mutation du promoteur O6-méthylguanine-ADN méthyl transférase (MGMT), mutation IDH1 / IDH2.

### a. Méthylation du promoteur du gène de la MGMT (O6MethylGuanineMethylTransferase)

L'enzyme MGMT permet de retirer les groupements alkyles en position O6 de la guanine et induit une réparation de l'ADN éliminant ainsi les lésions mutagènes et cytotoxiques O6 alkylguanine. Une forte expression de la MGMT induit alors une résistance à la chimiothérapie. L'analyse moléculaire du statut de méthylation du promoteur de la MGMT représente donc un facteur pronostique dans les glioblastomes et possède également une valeur prédictive sur la réponse thérapeutique [85] ; la méthylation du promoteur inactive ce gène, il est alors incapable de réparer les dommages provoqués par une chimiothérapie alkylante telle que le témozolomide et rend ainsi ce traitement oncologique plus efficace.



**Figure 33 : Mutation du promoteur du MGMT [86].****b. Mutations IDH1 et IDH2 (Isocitrate déshydrogénase)**

Les mutations IDH1 et IDH2 présentent une valeur diagnostique importante et sont synonymes de gliomes diffus avec une valeur pronostique en terme de survie prolongée [86][87]. La détection est réalisée en immuno histochimie associée à la recherche de mutants rares en biologie moléculaire si l'immunohistochimie est négative.

Elle est pratiquement toujours présente chez les patients présentant une co-délétion 1p-19q, mais elle est inconstante chez les patients non co-délétés (32-35% des cas) [105]. Quand la mutation IDH est isolée, elle semble définir au sein des gliomes anaplasiques un groupe pronostique intermédiaire, entre les patients co-délétés 1p-19q-IDH mutés ayant le meilleur pronostic et les patients n'ayant ni co-délétion ni mutation IDH qui constituent le groupe le plus défavorable. Cette mutation est présente en majorité dans les gliomes de grade III (50-60% grade III, 5-10% des glioblastomes secondaires).

**c. Co-délétion 1p19q**

La co-délétion 1p19q est un facteur de survie prolongée et de chimio sensibilité au PCV (procarbazine, lomustine et vincristine) et au Témzolomide [89]. La découverte d'une co-délétion 1p-19q chez un patient pris en charge pour un gliome anaplasique indique un pronostic bien meilleur en comparaison avec les tumeurs ne possédant pas cette co-délétion avec une médiane de survie 3 à 5 fois plus longue [90].

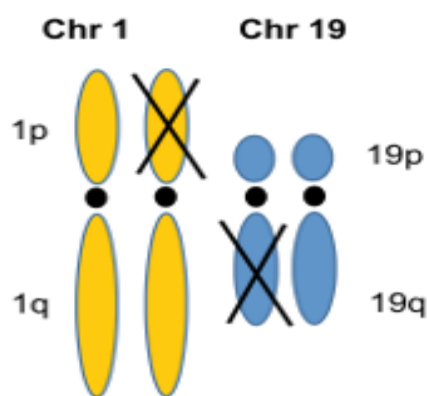


Figure 34 : Co délétion 1p19q [91].

#### **d. Mutation du promoteur du gène de TERT**

##### **(Telomerase reverse transcriptase)**

Cette mutation concerne 80% des glioblastomes et 95% des gliomes co-délétés 1p19q. La mutation du promoteur TERT induit un maintien de taille des télomères et de ce fait l'absence de sénescence cellulaire [92].

#### **e. Mutation des histones H3K27M**

La mutation H3K27M concerne environ 5-10% gliomes IDH Wild Type (non muté) et 90% des MGMT non méthylés, elle est ainsi prédictive d'un mauvais pronostic [92].

#### **f. Amplification de l'EGFR**

L'amplification de l'EGFR, d'intensité variable est corrélée avec une surexpression protéique et un mauvais pronostic [90][92]. La plupart des anomalies aboutissent à la formation d'un transcrit mutant appelé EGFRvIII qui s'observe dans des gliomes de haut grade. Les tumeurs sur exprimant l'EGFR présentent une chimiorésistance au traitement utilisé, PCV et/ou Témzolomide [93][94].

### **g. La mutation TP53**

La mutation TP53 correspondant à la perte du gène suppresseur de tumeur p53 qui permet l'arrêt de la propagation des cellules ayant un génome instable en entraînant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou en activant la mort cellulaire via l'apoptose [96]. La perte de ce gène suppresseur de tumeur est associée à une instabilité génomique qui favorise l'apparition de mutations génétiques successives responsables d'un accroissement entraînant une progression tumorale [97].

## **IX. Prise en charge thérapeutique**

Les gliomes de haut grade sont des tumeurs très agressives, leur prise en charge après confirmation histologique repose sur une stratégie thérapeutique associant une exérèse chirurgicale la plus complète possible, suivie d'une radiothérapie et une chimiothérapie, un traitement médical luttant contre l'œdème cérébral et assurer un bon état d'hydratation.

### **1. Traitement symptomatique**

L'objectif est de créer les conditions optimales pour la craniotomie et la résection tumorale avec un minimum de risque, en agissant sur deux facteurs : La réduction du volume intracrânien pour faire baisser la pression intracrânienne et une protection cérébrale pour assurer la tolérance à l'ischémie. Divers traitements peuvent s'avérer nécessaire.

#### **a. La corticothérapie**

Systématiquement utilisée en préopératoire vu son efficacité sur l'œdème tumoral [98], les corticoïdes (dexaméthasone et méthyle prédnisolone) entraînent une amélioration neurologique spectaculaire. Leur mécanisme d'action associe une

inhibition de certains enzymes notamment la phospholipase A2 responsable de la libération d'acide arachidonique, une action directe sur les capillaires tumoraux, une stabilisation des membranes cellulaires. Ainsi elle est réalisée pour la réduction de la perméabilité de la BHE [99]. Leur réaction est rapide, en quelques heures, particulièrement dans les tumeurs s'accompagnant d'un œdème important.

Le dexaméthasone est utilisé à raison de 1mg/kg ou plus si nécessaire en fonction de l'état clinique, avec adjonction d'un traitement protecteur gastrique bloqueur de récepteurs H2 [100].

Tous nos malades ont bénéficié d'une corticothérapie à base de méthylprednisolone, à la dose de 120 mg en pré et postopératoire.

### **b. Les diurétiques osmotiques**

Le mannitol améliore la compliance cérébrale par le biais d'une réduction de la teneur en eau du parenchyme cérébrale par création d'un gradient osmotique transcapillaire. Par ailleurs la baisse de la viscosité qu'il entraîne améliore la perfusion des zones cérébrales ischémiques. L'effet du mannitol utilisé en perfusion à la dose de 0,25 à 1g/kg en 15 à 20 minutes, débute 5 minutes après la fin de l'administration avec un effet maximum entre la 30ème et la 40ème minute et dure de 2 à 3 heures [101]. Le sérum salé hypertonique est aussi efficace que le mannitol il semble particulièrement indiqué dans les situations de choc hypovolémique avec hypertension intracrânienne.

### **c. Les anticonvulsivants**

Institués chez les malades présentant des crises épileptiques et également durant l'acte opératoire à titre prophylactique [102]. Le traitement dure 2 à 3 mois après la chirurgie, le levotiracetam est fortement recommandé [100].

Dans notre série, Un traitement anti-comitial à base de valproate de sodium était indiqué chez les patients présentant une comitialité.

#### **d. Les antalgiques**

Un traitement antalgique a été prescrit pour tous nos malades en pré et postopératoire. Il était généralement administré selon les paliers de l’OMS.

En association au moyen mentionné ci-dessus, la prise en charge globale des gliomes de haut grade comporte des soins de support complémentaires tels que la prise en charge par un psychologue, une assistante sociale, un diététicien, une rééducation physique à l’aide d’un kinésithérapeute et psychomotricien et une rééducation orthophonique. La mise en place d’appareillages en cas de perte d’audition ou de troubles visuels ainsi que des aides pour le maintien à domicile (lit médicalisé, fauteuil roulant, infirmier et aides à domicile) sont utilisés en fonction des déficits présentés par les patients. Des traitements par anxiolytiques et antidépresseurs peuvent également être prescrits.

## **2. Traitement spécifique**

### **a. Le traitement chirurgical**

La prise en charge thérapeutique du gliome de haut grade repose principalement sur la chirurgie qu’elle soit une résection chirurgicale ou simplement une biopsie. Elle permet de poser le diagnostic histologique de la tumeur, d’établir une stratégie thérapeutique, et d’obtenir une amélioration symptomatique immédiate par la diminution de la fréquence des crises, réduction de la pression intracrânienne et une disparition du déficit lié à la compression tumorale [120].

### i. La biopsie

La biopsie doit être réalisée chaque fois qu'un geste chirurgical radical ou subtotal n'est pas envisagé, en tout cas chaque fois avant qu'un traitement complémentaire par radiothérapie ou chimiothérapie ne soit entrepris, on distingue les biopsies à ciel ouvert, et les biopsies stéréotaxiques avec ou sans cadre, elle nécessite un repérage anatomique stricte (scanner cérébral, angiographie et IRM cérébrale préalable le plus souvent). La mortalité est inférieure à 1%, le risque principal est l'hémorragie intra tumorale.

Les indications de la biopsie dépendent des caractéristiques de la lésion :

- ❖ Zone fonctionnelle (motrice, zone de langage, visuelle...).
- ❖ Localisation profonde (noyaux gris centraux).
- ❖ Envahissement du corps calleux.
- ❖ Lésions multifocales [103].

#### ➤ **Biopsies chirurgicales simples :**

Elles ne se conçoivent qu'en cas de tumeur suffisamment volumineuse et de topographie superficielle, au niveau d'un lobe accessible (frontal ou temporal), à distance d'une région hautement fonctionnelle. Une simple craniotomie circulaire de 2 à 3 cm de diamètre au craniotomie permet un contrôle direct de la région biopsiée, une hémostase corticale et sous corticale sous contrôle visuel l'examen extemporané est indispensable et doit confirmer la présence de cellules tumorales dans les prélèvements avant la fermeture. L'anesthésie générale est préférable pour des raisons de confort.

#### ➤ **Biopsies guidées par l'imagerie :**

Elles se rapprochent des techniques d'exérèse guidées par l'imagerie et comprennent une imagerie de repérage (séquences IRM 3D, séquences spécifiques, transférée dans une console de traitement d'images) suivie du geste lui-même, le plus souvent sous anesthésie générale. Les instruments de neuronavigation ont alors l'avantage de localiser le point de projection sur le scalp de l'iso centre de la tumeur, ses contours et le point de réalisation des biopsies. La craniectomie est alors de diamètre réduit, de 2,5 à 3 cm, de façon à limiter l'exposition corticale inutile. Une fois la dure-mère ouverte, les prélèvements sont effectués sous contrôle visuel, et la même exigence d'examen anatomopathologique extemporané avant la fermeture de la voie d'abord est nécessaire. L'appareillage de neuronavigation permet de vérifier la position des biopsies par rapport au repérage initial.

➤ **Biopsies stéréotaxiques :**

La biopsie permet de prélever précisément, par trépanation après repérage radiologique et avec l'aide d'un cadre dédié dit « cadre de stéréotaxie », un échantillon de la lésion intracérébrale afin de la faire analyser au laboratoire d'anatomopathologie. Elle se passe selon suit :

❖ L'utilisation d'un cadre stéréotaxique qui :

- assure la contention reproductible du crâne.
- crée un espace tridimensionnel opératoire dans lequel s'intègre l'espace anatomique cérébral du patient.
- centre les visées radiologiques pour les contrôles opératoires.
- sert de fixation à différents instruments et porte-instruments.

Par la suite l'imagerie permet de calculer et simuler les trajectoires intracérébrales orientées selon l'anatomie individuelle et de calculer des coordonnées proportionnelles des structures anatomiques et des lésions cérébrales.

- ❖ Abord chirurgical instrumental par un orifice de craniotomie de petit diamètre.
- ❖ Vérification interactive du geste effectué avec, en premier lieu, contrôle radiologique de la position des instruments intracrâniens implantés.
- ❖ En matière de biopsies de tumeurs gliales cérébrales, c'est la réalisation de biopsies étagées selon une trajectoire qui intéresse les différentes composantes de cette tumeur. La topographie de la trajectoire et le nombre des biopsies doivent tenir compte de la localisation de la tumeur, notamment par rapport aux structures fonctionnelles, de son extension telle qu'elle apparaît sur l'imagerie. Les biopsies doivent être en nombre suffisant et effectuées en zone lésionnelle et péri-lésionnelle. Le taux de biopsies non contributives est de 4 à 9 % [104], [105].

L'examen extemporané demeure indispensable, les techniques cytologiques (technique des smears) ont prouvé leur fiabilité avec un taux de corrélation de 80 à 90% entre diagnostic extemporané et définitif [104], mais il ne fournit qu'une confirmation de la nature gliale de la tumeur. Ce n'est que l'examen anatomopathologique final qui déterminera les autres données nécessaires au grading, celles de biologie moléculaire et celles de marquage cellulaire. Il convient de rappeler l'intérêt de corréler les données anatomopathologiques à celles de l'imagerie, augmentant la fiabilité d'un échantillonnage biopsique nécessairement limité [104][105]. Les techniques de marquage cellulaire nous ont permis de montrer la présence de cellules tumorales isolées en cycle au-delà des limites tumorales visibles en imagerie conventionnelle, c'est-à-dire dans les séquences T2 et FLAIR. La très

faible proportion de cellules en cycle dans ces régions distantes des anomalies d'imagerie les rend difficiles à détecter. Des travaux récents sur l'utilisation des séquences de spectroscopie du proton H1 dans les tumeurs gliales suggèrent que la limite des anomalies du profil spectral tissulaire se situe au-delà de celle des anomalies visibles en T2 ou en FLAIR [106][107].



**Figure 35 : Réalisation d'un trou de trépan en condition stéréotaxique chez un patient au service de Neurochirurgie, hôpital Moulay Ismail de Meknès.**

Dans notre série, 24,1% des cas avaient bénéficié d'une biopsie.

## **ii. La chirurgie d'exérèse**

La chirurgie d'exérèse reste une option majeure dans la prise en charge thérapeutique des gliomes de haut grade, elle est considérée comme un facteur pronostic majeur. La résection tumorale est également utile pour réduire l'effet de masse et/ou le déficit neurologique ; elle peut aussi réduire le besoin en corticothérapie, et elle permet une diminution de la dose de radiothérapie,

d'augmenter l'effet de la chimiothérapie et de limiter l'erreur d'échantillonnage qui peut se produire dans le cas où une biopsie d'un seul échantillon est obtenue [109].

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

L'exérèse macroscopiquement complète peut se définir par l'impression du chirurgien d'avoir réséqué tout le tissu tumoral et que les marges de la résection sont passées en tissu cérébral d'aspect macroscopiquement normal [110]. La résection complète est défini par la disparition de toutes les prises de contraste sur l'imagerie postopératoire immédiate (48 heures après), TDM ou plus volontiers IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium [111].

➤ **Exérèse en conditions stéréotaxiques :**

Elle permet :

- planning opératoire orienté et soucieux de l'anatomie individuelle.
- choix d'une trajectoire et d'un abord chirurgical respectueux des régions et structures fonctionnelles.

- réalisation d'une craniotomie circulaire limitée et d'une voie transcorticale minimale.
- résection contrôlée par le couplage entre l'imagerie préopératoire et le microscope chirurgical [112].

➤ **Exérèse sous neuronavigation :**

Utilisés par un chirurgien entraîné et averti de ses limites, les outils de neuronavigation, pointeurs, microscopes s'avèrent très utiles dans l'exérèse des gliomes en région fonctionnelle ou sousinsulaire. Elles sont largement utilisées lors de l'exérèse des gliomes supratentoriels, en particulier en début d'intervention pour réaliser un volet osseux de taille réduite et adaptée à la localisation et au volume de la tumeur, mais aussi en cours et en fin d'exérèse où ils confortent ou corrigent le jugement du chirurgien sur l'étendue de sa résection.

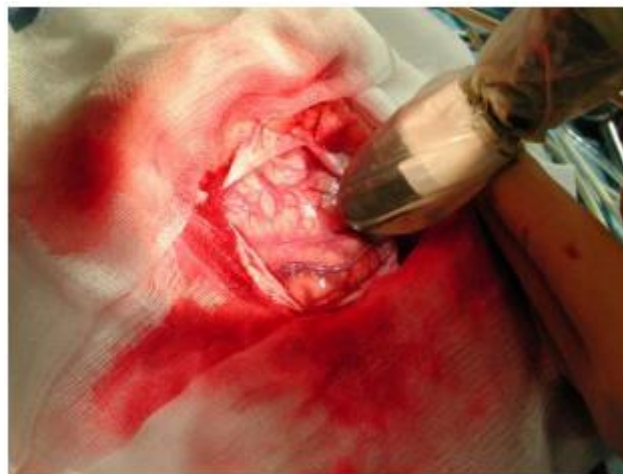
Une étude récente intégrant les images d'activation de l'IRM fonctionnelle dans un environnement de neuronavigation a montré l'utilité dans l'exérèse de tumeurs à proximité ou au niveau d'une région fonctionnelle, en permettant de prédire le risque de détérioration neurologique en fonction de la distance entre les limites lésionnelles identifiées pendant l'intervention et la position des signaux d'activation fonctionnelle [113].



**Figure 36 : La neuronavigation est un outil interactif permettant d'indiquer à tout moment au chirurgien la position de ses instruments (1) et de sa focale de microscope sur l'IRM trois plans du patient, elle-même affichée sur un moniteur (3). Des caméras infrarouges (2) positionnées dans la salle d'opération détectent plusieurs fois par seconde le positionnement millimétrique de chacun des éléments : tête du malade, focale du microscope, pointeur, instruments chirurgicaux (cliché Carpentier [114]).**

➤ **Exérèse sous échographie peropératoire :**

L'échographie peropératoire est un moyen supplémentaire pour vérifier à la fois la qualité de l'exérèse et l'importance du déplacement cérébral faussant progressivement les données de la neuronavigation au cours de l'intervention. Dans le but de réactualiser les données de la neuronavigation certaines équipes ont tenté de recalibrer les images de la neuronavigation sur celle de l'échographie [115].



**Figure 37: L'échographie peropératoire est un moyen supplémentaire pour vérifier à la fois la qualité de l'exérèse (bon nombre de tumeurs sont hyper échogènes) et l'importance du déplacement cérébral faussant progressivement les données de la neuronavigation au cours de l'intervention (cliché Carpentier) [114].**

➤ **Exérèse sous IRM opératoire :**

L'exérèse sous IRM opératoire permet en cours d'intervention de contrôler la qualité d'une exérèse tumorale et de pallier le problème du déplacement cérébral en

cours d'intervention. Mais elle se heurte à de nombreuses contraintes, à la fois techniques et économiques, qui limitent sa diffusion dans les blocs opératoires neurochirurgicaux. On distingue les imageurs RM de haut champ (1,5 T), installés dans une salle d'opération de dimension suffisante, et les imageurs compacts de bas champ (0,15 T), mobiles et ouverts, qui s'intègrent dans le champ opératoire.

Les imageurs de bas champ sont suffisants à l'évaluation de la qualité d'exérèse dans la majorité des cas [78], au moins en cas de tumeur prenant le contraste en IRM. Nimsky et al. ont récemment rapporté leur expérience chez 47 patients porteurs d'une tumeur gliale réséquée sous IRM opératoire de haut champ. Ils ont montré qu'au sein d'une équipe entraînée à la chirurgie tumorale, l'IRM opératoire incitait à une résection complète sur l'imagerie dans près de 40 % des cas de tumeur de bas ou de haut grade, sans morbidité additionnelle [116].



Figure 38 : IRM en préopératoire à l'hôpital Moulay Ismail.

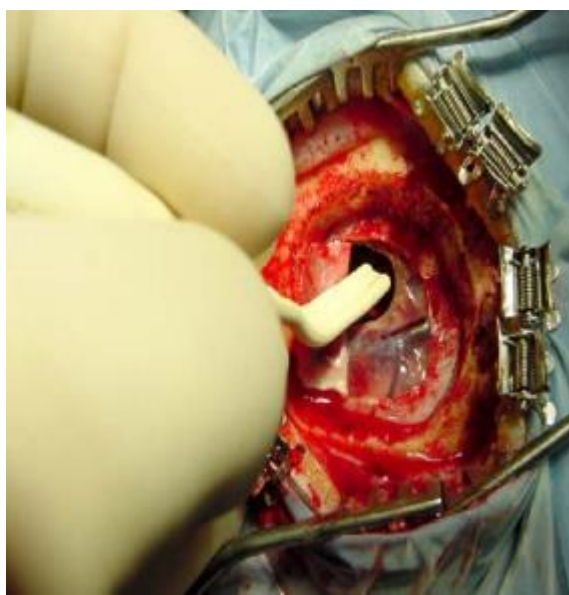
- **Exérèse en zone fonctionnelle : techniques de stimulation corticale directe (chirurgie éveillée) :**

Cette électrophysiologie peropératoire peut concerner soit les régions motrices (sur patients endormis), soit les régions sensibles, visuelles ou du langage (sur

patients réveillés). Elle se base sur le principe de stimulations électriques bipolaires sur le cortex ou sur le trajet des fibres sous-corticales [116][117], induisant une réponse périphérique. On définit ainsi de proche en proche une somatotopie corticale et sous-corticale pour chaque patient qui est matérialisée par des signets numérotés. Ces données sont comparées continuellement aux données de l'IRM fonctionnelle préopératoire. Un bilan cognitif préopératoire précis quantifiant les éventuels déficits neurologiques du patient est indispensable dans le but de connaître parfaitement son état clinique, en effet, une cartographie motrice n'est pas fiable si le patient ne peut lutter contre la pesanteur et est infaisable si le patient est complètement déficitaire. De même, la cartographie peropératoire des aires du langage n'est pas fiable si le patient présente un taux d'erreur supérieur à 25% dans l'épreuve de dénomination d'objets. L'utilisation de la corticothérapie avant l'intervention peut permettre d'améliorer le déficit et autoriser la cartographie peropératoire.

Techniquement, les conditions opératoires permettant une cartographie cérébrale nécessitent le maintien d'une normo thermie (couverture chauffante), l'absence de curare, une anesthésie locale de la sous peau et de la dure mère (pour les patients réveillés) et une prophylaxie antibiotique dès lors que l'intervention dure deux heures de plus. Le stimulateur bipolaire d'Ojeman, appliqué directement sur le parenchyme cérébral (cortex ou fibres) pendant deux à cinq secondes, envoie un train continu d'impulsions de 0,1 à 1,5ms chacune, d'intensité réglable (de 2 à 12mA) et ce au rythme de 20 à 60Hz (60Hz = 60 impulsions par minute). Il est habituellement reconnu qu'une stimulation de 10mA diffuse sur un rayon de 5mm autour de chacun des deux plots du stimulateur. Ainsi, la résection tumorale doit impérativement être stoppée dès que la stimulation des faces et des berges de la cavité opératoire

engendre une réponse motrice ou sensitive [119]. En fin d'intervention une nouvelle cartographie est réalisée puisqu'elle permet de prédire le potentiel de récupération neurologique dans les jours postopératoires. La stimulation des aires du langage utilise les mêmes paramètres. Afin d'explorer au maximum les fonctions primaires du langage, deux épreuves cognitives doivent au minimum être réalisées : dénomination d'objets présentés toutes les quatre secondes « cela est un... », épreuve de comptage (compter de 0 à 50). Afin d'être assuré d'un moindre risque d'aphasie postopératoire, il est reconnu qu'il faut laisser 10mm de marge de sécurité de cortex apparemment non fonctionnel autour des zones éloquentes (ce qui n'est pas le cas pour les régions motrices).



**Figure39 : Stimulation corticale et sous-corticale directe peropératoire par le stimulateur bipolaire d'Ojeman (cliché Carpentier [114]).**

Dans notre série, 22 de nos malades ont bénéficié d'une exérèse tumorale, chez 10 cas (34,5%) parmi eux la résection était totale et chez 12 cas (41,4%) elle était partielle.

### iii. Thérapies associées à l'acte chirurgical

#### ➤ Microscopie à fluorescence :

La microscopie à fluorescence est basée sur l'emploi d'un précurseur de l'hémoglobine qui permet l'accumulation de porphyrines fluorescentes dans les gliomes de haut grade. La détection de cette fluorescence au bloc opératoire via le microscope permet de visualiser certains îlots tumoraux persistants et donc en théorie leur meilleure résection. L'essai clinique de référence sur cette technique a été publié par le groupe ALA-Glioma Study Group en 2006 [120], dans cette étude, 161 patients avec un gliome malin ont reçu une dose d'acide 5-aminolévulinique dans l'eau de boisson (Gliolan), le précurseur qui conduit à l'accumulation des porphyrines fluorescentes dans les tumeurs. Parallèlement, 161 autres patients ont bénéficié d'une chirurgie conventionnelle. Après un suivi de plus de 35 mois, les auteurs expliquent que la résection a été jugée complète chez 65% des patients du groupe « fluorescence » comparé à 36% dans le groupe de référence ( $p < 0,0001$ ). Le taux de survie à six mois sans progression était de 41% dans le groupe acide 5-aminolévulinique et de 21% dans l'autre groupe. Malgré tous les biais inévitables de cette étude, il semblerait donc exister un allongement de la survie sans progression comparé à la microchirurgie classique.



**Figure 40 : Gliome de haut grade optimisation de la résection fluorescence ; vue opératoire en lumière blanche et Fluorescence rouge en lumière bleu (400nm), accumulation spécifique(x200).**

➤ **Thérapie photodynamique :**

La thérapie photodynamique (PDT) est un traitement en deux étapes impliquant l'administration intra veineuse d'un agent photosensible suivi de son activation à une longueur d'onde lumineuse spécifique pour le ciblage des cellules tumorales ; ce sensibilisant induit, via des mécanismes oxygène moléculaire dépendant, la mort des cellules par oxydation. Ainsi, des îlots tumoraux persistants en berge de la cavité de résection et invisibles au microscope opératoire peuvent être détruits. La PDT reste une approche thérapeutique prometteuse qui nécessite une étude plus approfondie sur les HGG [121].

➤ **Immunotoxine :**

Elle associe un ligand connu pour se lier à des molécules exprimées à la surface des cellules tumorales gliales (EGFR, TNFR...) et une toxine dérivée de bactéries. La

particularité de ces molécules est de nécessiter une administration par micro-perfusion au travers de cathéters placés dans le foyer opératoire, reliés à une pompe externe [122].

#### iv. Les complications de la chirurgie

Les complications opératoires sont rarement rapportées dans la littérature, et varient selon la procédure chirurgicale. On parle de morbidité transitoire (infections, hématomes, hydrocéphalies, déficits régressifs) et de morbidité permanente (déficits permanents).

Le taux global de complication post biopsique dans la littérature varie entre 0.6 et 7.2% ; Il s'agit principalement de crises convulsives, hématomes, œdème cérébral, et infections [122][123].

Dans notre série, les patients ayant bénéficié d'une BST ont été préalablement préparés (par des anticonvulsivants et des corticostéroïdes), et la procédure s'est réalisée en de bonnes conditions d'asepsie. Aussi, nous ne relevons aucune complication post-biopsique.

Dans le cas de la chirurgie d'exérèse les taux de complications rapportés sont de l'ordre de 6 à 21% et peuvent atteindre 28%. Les taux de mortalité sont de 0 à 5%. Dans une large revue de 400 craniotomies pour tumeurs cérébrales, Sawaya et al. [148] ont rapporté un taux global de morbidité transitoire de 19% et permanente de 13%, ainsi qu'un taux de mortalité global de 1.7% [124][125][126][127].

Dans notre série, on note une absence de mortalité opératoire. Le taux d'infections était de 3,4% (Pneumopathie), et le taux de déficits aggravés ou surajoutés était de 6,84%. Le taux d'hématome post opératoire et de fistule était de 3,44% et

d'œdème post opératoire était de 13,79%. Cependant, nous manquons de données pour estimer le taux réel de morbidité permanente ou transitoire compte tenu du nombre de patients perdus de vue.

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

Séries	Nombre de patients	Mortalité opératoire (%)	Complications infectieuses (%)	Déficit surajouté (%)
Ciric et al. [126]	42	0	2	7
Ammirati et al. [125]	31	0	3	6
Celli et al.[94]	105	9,4	0,3	-
Devaux et al. [129]	263	1,1	-	1,1
<b>Notre série</b>	29	0	3,4%	6,89

### **b. Radiothérapie**

La radiothérapie à une place centrale dans le traitement des gliomes de haut grade, sa réalisation adjuvante après chirurgie correspond actuellement au traitement standard. Etant donné le caractère souvent infiltrant des gliomes de haut grade, soit l'exérèse chirurgicale aussi large, ne peut être considérée comme carcinologiquement complète. Aussi, la radiothérapie a été largement utilisée en postopératoire dans le but théorique de stériliser d'éventuelles lésions tumorales, et de prolonger la durée de la rémission postopératoire. L'ensemble des données disponibles semble montrer un effet bénéfique de la radiothérapie dans le traitement des gliomes de haut grade.

La dose délivrée sera fonction de plusieurs facteurs tels que l'âge et l'état général du patient. Une analyse de la relation dose/efficacité a confirmé que dans les gliomes malins, la réalisation d'une dose de 60 grays par fraction de 1,8 à 2 grays est associée avec une meilleure survie par rapport à des doses de la radiothérapie plus faibles [130]. Le volume de la radiothérapie doit prendre en compte l'infiltration tumorale visible sur les séquences pondérées T2 ou FLAIR, et le risque des effets secondaires liés à un large volume d'irradiation.

#### i. Toxicité de la radiothérapie

- **Aiguë** : Plusieurs effets secondaires aigus sont décrits : une asthénie, une majoration de l'œdème péri tumoral, un érythème cutané et des crises d'épilepsie surtout en cas d'antécédent comitial au cours de l'histoire de la maladie [131].
- **Chroniques** : La toxicité tardive est importante à considérer puisque la survie des patients a été nettement allongée. L'hypopituitarisme, le changement d'humeur, les troubles de mémoire, la démence, les troubles de la coordination et/ou de l'équilibre, la nécrose postradique sont les principales complications décrites. La nécrose postradique survient classiquement 06 mois à 05 ans après la radiothérapie cérébrale et peut mimer une récurrence tumorale. La spectro-IRM, l'IRM de perfusion et surtout le PET scanner peuvent aider au diagnostic [132].

Une étude réalisée par Emami & al, IJROBP [133] a démontré que la probabilité d'apparition d'une complication sur l'encéphale augmente lorsqu'on dépasse 60Gy.

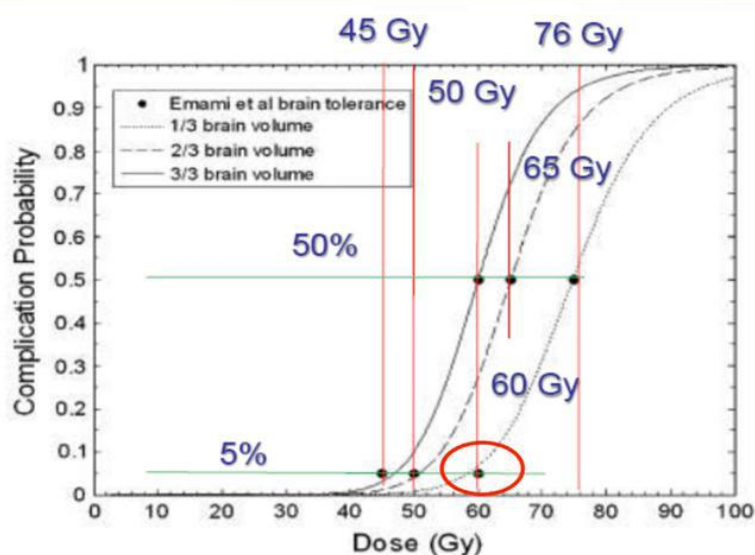


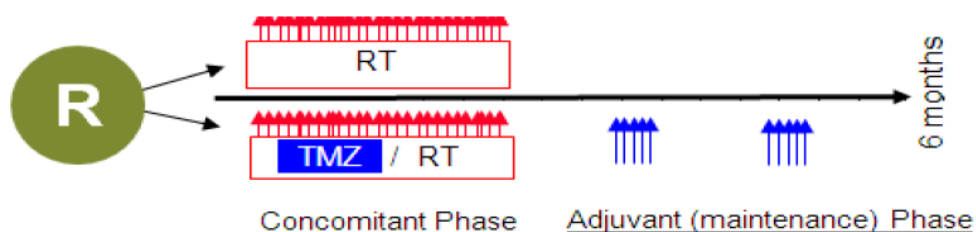
Figure 41 : la probabilité d'apparition des complications [133].

### c. Chimiothérapie

La chimiothérapie est entrée dans l'arsenal thérapeutique des gliomes de haut grade pour améliorer le pronostic du fait de ses succès dans d'autres pathologies cancéreuses. Son intérêt réside dans la réduction des volumes et des doses délivrées, améliorant ainsi la qualité de survie et le taux de guérison. Cette chimiothérapie peut être délivrée en pré, per ou post-radiothérapie. La voie de son administration peut être intraveineuse, intra-artérielle ou directement au niveau de la tumeur au moment de la résection chirurgicale ou via les procédures stéréotaxiques.

La médiane de survie des HGG à partir des séries est de 52 semaines, le pourcentage de survivants à 18 mois est de l'ordre de 20%. La stratégie varie selon la chronologie du traitement par rapport à la chirurgie et à la radiothérapie : chimiothérapie néo-adjuvante (après la biopsie), adjuvante (après une exérèse complète ou la radiothérapie), ou à la récurrence. Les critères d'évaluation sont cliniques (intervalle libre, taux de réponse objective de survie) et radiologiques, en pratique mesurés par la prise de contraste (réponse complète, partielle, stabilisation).

Associé à la chirurgie et la radiothérapie, la chimiothérapie augmente la médiane de survie à 12 mois pour les glioblastomes et à 2–3 ans pour les astrocytomes anaplasiques. Une amélioration significative de la médiane de survie a été observée pour les oligodendrogliomes et les astrocytomes anaplasiques avec le PCV (Procarbazine, Lomustine et Vincristine) [134], et avec l'association fotémustine–cisplatine–étoposide pour les gliomes de haut grade non opérables [135]. Pour les récurrences, le témozolomide [136][137], méthylant proche de la dacarbazine, et la fotémustine ont reçu l'AMM en France pour les glioblastomes après échec des traitements standard. L'essai de l'EORTC [138] a défini un nouveau standard pour les glioblastomes, reposant sur l'administration de témozolomide qui est une chimiothérapie par voie orale exclusive en traitement concomitant et au décours du schéma conventionnel de radiothérapie (Protocole de stupp). Sur une population de 573 patients randomisés, ce schéma a permis de porter la médiane de survie de 12,1 à 14,6 mois et le taux de survie à 2 ans de 8 à 26 %, par rapport à une radiothérapie exclusive. Le Temozolomide, est aussi efficace sur les oligodendrogliomes anaplasiques, utilisé en première ligne ou en récurrence, cette molécule est généralement préférée au protocole PCV pour sa facilité d'administration, sa meilleure tolérance et son efficacité prouvée. Il est généralement administré à la dose de 150–200 mg/m<sup>2</sup> de j1 à j5 pendant 4 semaines.

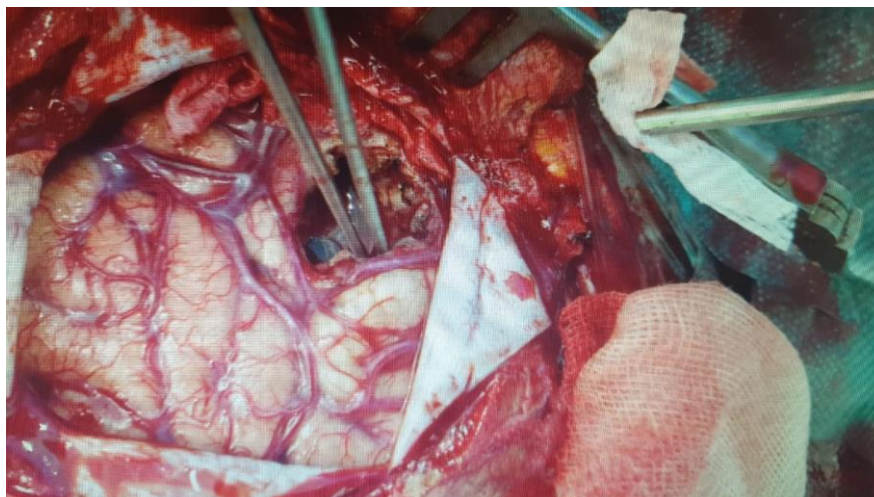


**Figure 42 : Schéma thérapeutique du Temozolamide concomitant à la radiothérapie et en adjuvant « Schéma de Stupp ».****i. Toxicité de la chimiothérapie**

La chimiothérapie à base de PCV a des effets secondaires multiples à type de nausées, vomissements, anorexie, fatigue, éruption cutanée, engourdissement ou paresthésie, douleurs abdominales, constipation, hépato toxicité, encéphalopathie, convulsions, hémorragies intracrâniennes, infections, neutropénie et thrombopénie. Le Temozolomide présente un taux d'hémato toxicité entre 8 et 23 % [101][138], ce qui est inférieur au taux du PCV [140]. Le temozolomide ne présente pas de toxicité cumulative contrairement au PCV [102], ce qui permet de l'administrer de façon prolongée.

**3. Indications****a. Chirurgie**

Lorsque les performances cliniques du patient sont satisfaisantes et que la tumeur est opérable la résection tumorale est le gold standard de première intention. Elle permet d'effectuer une ablation de la tumeur et d'améliorer ainsi la fonction neurologique du patient et de prolonger la survie. Lorsque l'une des conditions est absente, une biopsie sera réalisée afin de déterminer le type histologique de la tumeur qui peut être à ciel ouvert ou stéréotaxique.



**Figure 43 : Image peropératoire d'une exérèse chirurgicale d'un gliome de haut grade.**

### **b. Radio-chimiothérapie**

A propos des oligodendrogliomes anaplasiques : l'association radio-chimiothérapie après traitement chirurgical est préconisée chez les patients ayant une codélétion 1p/19q[141]. Cependant, pour les patients sans codélétion 1p/19q : l'option thérapeutique consiste en un traitement chirurgical suivi d'une radiothérapie. La chimiothérapie est de mise si récidive ou progression après radiothérapie [142].

En ce qui concerne les glioblastomes, les patients sont regroupés en classes pronostiques en fonction du score RPA (Recursive Partitioning Analysis) selon le référentiel des glioblastomes qui permet de choisir le protocole thérapeutique [143]. Cette classification repose sur l'âge, le score de Karnofsky, le Mini Mental State (MMS) et le compte rendu opératoire [144].

**Tableau XIV : Score RPA.**

<b>Classe</b>	<b>Description</b>	<b>Protocole thérapeutique</b>
<b>III</b>	Age < 50 ans, KPS 90-100 OMS = 0.	Protocole de traitement Stupp.

IV	Âge <50 ans et KPS <90 OMS 1-2 ou âge >50 ans et chirurgie complète ou partielle et MMS > 27.	Protocole de traitement Stupp.
V	Âge ≥ 50 ans et MMS <27 ou biopsie avec dose de radiothérapie >54,4 Gy et KPS ≥ 70, OMS 1-2 où Age ≥ 50 ans, KPS <70, MMS normal.	Radiothérapie en fractionnement Classique ou hypo fractionné Bénéfice marginal de l'association à la Chimiothérapie.
VI	Âge ≥ 50 ans et KPS ≥ 70, OMS 3- 4 biopsie avec dose De radiothérapie ≤ 54,4 Gy où Age ≥ 50, KPS <70, MMS anormal.	Soins palliatifs.

Pour le traitement d'astrocytome anaplasique l'étude NOA-04 a démontré que la chimiothérapie initiale (TMZ ou PCV) avec RT différée équivaut à RT seulement ce qui suggère que la chimiothérapie est un traitement biologiquement efficace dans les gliomes anaplasiques. L'étude a également montré que la mutation IDH1 est un facteur pronostique avec un impact positif supérieur à celui de la co-délétion 1p / 19q ou de la méthylation du promoteur MGMT. En outre, chez les patients atteints de gliomes anaplasiques de type sauvage IDH1, la détermination de la MGMT aide à l'attribution du traitement selon l'étude NOA-04 dans laquelle les tumeurs non méthylées sont mieux traitées avec RT uniquement [52].

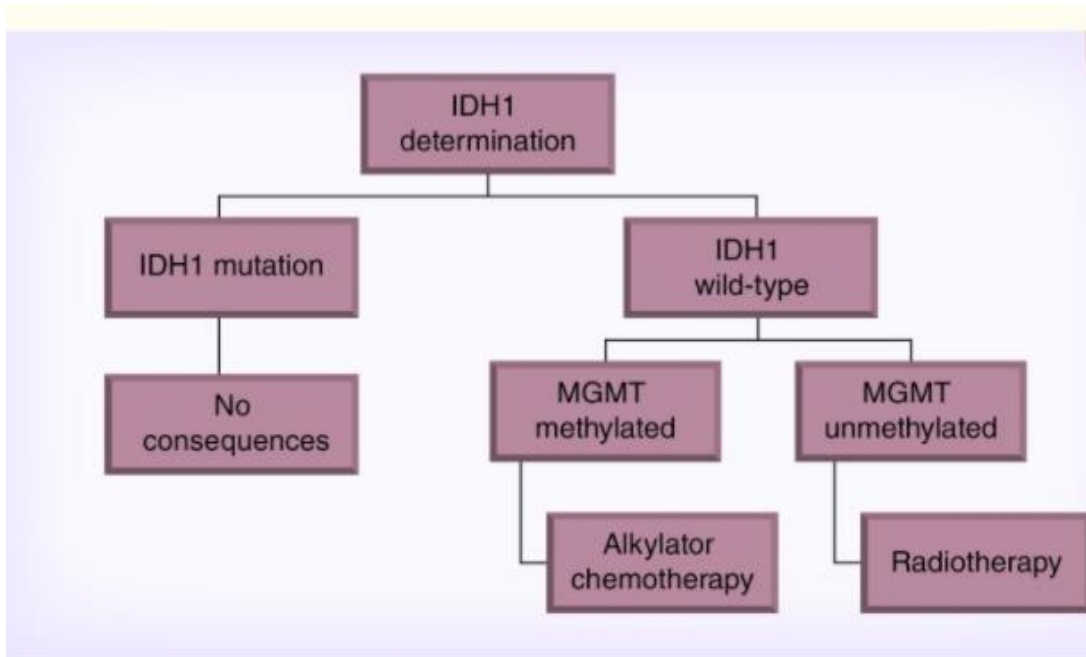


Figure 44 : Protocole de traitement de l'astrocytome anaplasique selon étude de NOA-04 [52].

## CONCLUSION

Les gliomes de haut grade sont des tumeurs cérébrales primitives représentant un groupe hétérogène de tumeurs malignes ayant un tableau clinique variable et un pronostic sombre, le type histologique le plus rencontré est l'astrocytome anaplasique grade VI « glioblastome ».

La symptomatologie clinique est dominée par l'association d'un syndrome d'hypertension intracrânienne et d'un déficit neurologique. Leur diagnostic est facilité grâce aux progrès de la neuroradiologie dont l'IRM est l'examen morphologique le plus performant pour l'étude de ce genre de tumeurs. Cependant la suspicion clinique et radiologique doit être confirmée par une histologie complétée par une analyse des marqueurs moléculaires.

Les progrès actuels dans le domaine de biologie moléculaire et l'étude des différents mécanismes moléculaires et cellulaires de ces tumeurs ont offert une approche plus ciblée de cette pathologie citant à titre d'exemple la méthylation du promoteur MGMT du glioblastome, les gliomes IDH-mutés associés à un meilleur pronostic.

Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés dont les plus importants sont les radiations ionisantes et la prédisposition génétique. Les principaux facteurs pronostiques liés au patient sont l'âge, l'indice de performance (Karnofsky) et la présence des déficits neurologiques.

La prise en charge est basée sur un traitement multimodal défini lors d'une discussion par une équipe multidisciplinaire composée de neurochirurgien,

radiologue, anatomopathologiste, oncologue. Des aides techniques (IRM fonctionnelle, aspirateur ultrasonique, microscope opératoire, neuronavigation, cartographie per opératoire, marqueur fluorescent acide 5-amino-lévulinique (5-ALA)) peuvent optimiser cette prise en charge en permettant une meilleure identification tumorale per opératoire, avec une augmentation du taux de résection et de la survie.

Le pronostic des patients présentant des gliomes de haut grade est complexe, en raison des profonds changements du fonctionnement neurocognitif, avec une fatigue et des toxicités induites par les traitements. L'évolution de ces tumeurs étant rapidement défavorable, les troubles s'installent précocement avec un impact majeur sur la qualité de vie des patients et sur leur entourage.

Un suivi rapproché de l'état clinique et psychique des patients, complications et toxicité induite par le traitement (radio chimiothérapie) est nécessaire afin de préserver un meilleur état de vie.

## RESUMES

## Résumé

Les gliomes de haut grade représentent les tumeurs malignes primitives les plus fréquentes et les plus agressives du système nerveux central. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) reste le standard actuel pour le diagnostic et le suivi de ces tumeurs. Le diagnostic et la classification de ces tumeurs s'appuient largement sur leurs caractéristiques histopathologiques.

Notre travail a consisté en une étude rétrospective chez 29 malades colligés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2020 au sein du service de neurochirurgie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès. Le but de cette étude est la mise en évidence des particularités épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique des gliomes de haut grade. L'âge de nos malades était compris entre 26 et 77 ans avec un âge médian de 57 ans, la tranche d'âge de 46-55 ans a été la plus touchée avec une prédominance masculine à 79,3% et un sexe Ratio de 3,8. Le délai moyen du diagnostic était de 13 semaines. Cette tumeur s'est manifestée par un syndrome d'hypertension intracrânienne dans 37,8%, un déficit moteur dans 55,2%, des crises convulsives dans 27,6% et des troubles des fonctions supérieures dans 41,7%. La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) était demandée chez 79,3% de nos malades, la localisation la plus fréquente était temporo-pariétale 37,9%. La taille tumorale moyenne était de 6,02cm. Le geste chirurgical avait consisté à une exérèse partielle chez 41,4%, une exérèse totale chez 34,5% et une biopsie chez 24,1%. L'examen anatomopathologique a permis le diagnostic

histologique des lésions pour toute notre série, le type histologique le plus fréquemment retrouvé était le glioblastome 69% suivi d'astrocytome anaplasique 17,2% et oligodendrogliome anaplasique 13,8%. Les suites postopératoires étaient simples chez 23 malades soit 79,3% des cas, tandis que chez 6 patients soit 20,7% des cas, elles étaient marquées par des complications variées.

**Mots clés : Gliomes de haut grade, IRM, Classification OMS 2016, Chirurgie.**

## **Abstract**

High-grade gliomas represent the most frequent and aggressive primary malignant tumors of the central nervous system. Magnetic resonance imaging (MRI) remains the current standard for the diagnosis and monitoring of these tumors. The diagnosis and classification of these tumors are largely based on their histopathological characteristics. Our work consisted of a retrospective study of 29 patients collected between January 1, 2015 and December 31, 2020 at the neurosurgery department of Moulay Ismail military hospital in Meknès. The aim of this study is to highlight the epidemiological, clinical, paraclinic and therapeutic features of high-grade gliomas. The age of our patients was between 26 and 77 years with a median age of 57 years, the age range 46–55 years was most affected with a male predominance at 79.3% and a sex Ratio of 3.8. The average time for diagnosis was 13 weeks. This tumor was manifested by intracranial hypertension syndrome in 37.8%, motor deficit in 55.2%, convulsive seizures in 27.6% and disorders of higher functions in 41.7%. La computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) was in demand in 79.3% of our patients, the most frequent localization was temporo-parietal 37.9%. The average tumor size was 6.02 cm. The surgical procedure consisted of partial excision in 41.4%, total excision in 34.5% and biopsy in 24.1%. The anatomopathological examination allowed the histological diagnosis of the lesions for our whole series, the most frequently found histological type was glioblastoma 69% followed by anaplastic astrocytoma 17.2% and anaplastic oligodendroglioma 13.8%. Postoperative follow-ups were simple in 23 patients or 79.3% of cases, while in 6 patients or 20.7% of cases, they were marked by various complications.

**Key words : High grade gliomas, MRI, Classification WHO 2016, Surgery.**

## ملخص

تمثل الأورام الدبقية العالية الدرجة الأورام الخبيثة الأولية الأكثر شيوعا والعدوانية في الجهاز العصبي المركزي. التصوير بالرنين المغناطيسي لا يزال المعيار الحالي لتشخيص ورصد هذه الأورام. تشخيص وتصنيف هذه الأورام يستند إلى حد كبير على الخصائص التشريحية والأنواع النسيجية.

تألف عملنا من دراسة بأثر رجعي لـ 29 مريضا تم جمعهم بين 1 يناير 2015 و 31 ديسمبر 2020 داخل قسم جراحة المخ والأعصاب في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس. الهدف من هذه الدراسة هو تسليط الضوء على السمات الوبائية والسريرية والإشعاعية، والعلاجية للأورام الدبقية العالية الدرجة. كان عمر مرضانا بين 26 و 77 سنة بمتوسط عمر 57 سنة، وكانت الفئة العمرية 46-55 سنة الأكثر تضررا مع هيمنة الذكور في 79.3%. لوحظ مع نسبة الجنس من 3.8. متوسط وقت التشخيص 13 أسبوعا. وقد تجلى هذا الورم من خلال متلازمة ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة في 37.8%، والعجز الحركي في 55.2%، والمضبوطات المتشنجة في 27.6% واضطرابات وظائف أعلى في 41.7%. استعمل التصوير المقطعي المحوسب مصاحبا الرنين المغناطيسي بنسبة قدرت ب 79.3% من مرضانا، وكان التوطن الأكثر شيوعا الصدغي الجداري 37.9%. كان متوسط حجم الورم 6.02 سم. يتكون الإجراء الجراحي من الاستئصال الجزئي بنسبة 41.4%، والاستئصال الكلي بنسبة 34.5% والخزعة بنسبة 24.1%. سمح الفحص التشريحي المرضي بالتشخيص النسيجي للأفات لسلسلة كاملة لدينا، وكان النوع النسيجي الأكثر شيوعا هو الورم الأرومي الدبقي 69% يليه الورم النجمي اللاستيكي 17.2% وورم الدبقيات القليلة التغصن اللاستيكي 13.8%. كانت المتابعة بعد العملية الجراحية بسيطة في 23 مريضا أو 79.3% من الحالات، بينما في 6 مرضى أو 20.7% من الحالات، تميزت بمضاعفات مختلفة.

الكلمات الأساسية: الأورام الدبقية العالية الدرجة، التصوير بالرنين المغناطيسي، الجراحة، تصنيف منظمة الصحة العالمية

.2016

## ANNEXES

## Annexe 1

### Fiche d'exploitation

Nom & prénom :

N° de dossier :

Age :

sexe : F  M

origine géographique :

ATCD :

ATCD médicaux :

ATCD chirurgicaux :

ATCD toxiques :

La clinique :

Délai d'évolution :

Date de consultation :

Syndrome d'HTIC : oui  non

Si oui, Céphalées  Nausées, vomissements  Troubles visuels

Troubles des fonctions supérieures : oui  non

Si oui, Langage  Mémoire  Comportement

Troubles moteurs : oui  non

Si oui, type : .....

Troubles sensitifs : oui  non

Crises comitiales : oui  non

AEG : asthénie , anorexie , amaigrissement

Examen clinique à l'admission du malade :

Score de Glasgow : .....

Troubles moteurs :

Monoplégie  Mono parésie  (siège :.....)

Paraplégie  Para parésie

Tétraplégie  Tétra parésie

Hémiplégie  Hémi parésie  (côté :.....)

Troubles des réflexes : oui  non

Si oui, type : .....

Troubles sensitifs : oui  non

Si oui, type : .....

Atteinte d'une paire crânienne : oui  non

Si oui, type : .....

Troubles des fonctions supérieures : oui  non

Si oui, type : .....

Syndrome cérébelleux : oui , non

Imagerie :

Topographie : Frontale  : fronto-pariétale  : pariétale  : Temporale  :  
frontotemporale  : temporo-pariétale  : Occipitale  : occipito-temporale  :  
occipitopariétale  : Vermis  :

TDM : oui  non

Volume tumoral : Hétérogénéité  : Mal limité  :

Nécrose tumorale  : Hémorragie  : Œdème  : Rehaussement par le produit de  
contraste  : Hydrocéphalie  Signe d'engagement  :

IRM : oui  non

Séquence T1 : Image hypo intense  Hétérogène  Nécrose  Mal limité

Séquence T2 : image Hyper intense  Hétérogène

Séquence flair : Image en hyposignal  Image en hypersignal

Séquence de diffusion : Image en hypointense  Image en hyperintense

Histologie :

Si oui le type histologique : .....

Immuno-histochimie :

Traitement :

**En urgence** :

Corticothérapie : oui  non

Mannitol : oui  non

Drainage ventriculaire : externe  : interne :

**Différé**

Chirurgie :

Résection totale :

Résection partielle :

Biopsie :

Complications : Déficit focal

Complications infectieuses

Complications hémorragiques

Œdème postopératoire

Mortalité post opératoire

TDM postopératoire : oui  non

Radiothérapie : oui  non

Chimiothérapie : oui  non

Si pas de CTH , la cause : AEG

Refus du patient

Toxicité

Décès

Cause financière

**Traitement symptomatique :**

Corticoïde : oui  non

Antiémétique : oui  non

Anticonvulsivant : oui  non

Prophylaxie de la pneumocystose : oui  non

Rééducation : oui  non

Evolution :

Clinique :

Par aclinique :

Prise en charge :

Stabilisation :

Aggravation :

**Annexe2 :**

Test	Question ou instruction	Cotation	Nombre maximum de points
<b>Orientation dans le temps</b>	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
<b>Orientation dans l'espace</b>	Demander : – nom du cabinet  – de la ville  du département  de la région  – étage	1 point par bonne réponse	5
<b>Répéter 3 mots</b>	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3
<b>Soustraction de 7</b>	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 score
<b>Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction</b>	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5 Retenir uniquement le meilleur score
<b>Répéter les 3 mots</b>	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3

<b>Nommer un objet</b>	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2
<b>Répéter une phrase</b>	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1
<b>Obéir à un ordre en 3 temps</b>	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3
<b>Lire et suivre une instruction</b>	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
<b>Ecrire une phrase</b>	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1
<b>Reproduire un dessin</b>	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
<b>TOTAL maximum 30 points</b>			

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.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] L. Taillandier, L. Bauchet, H. Duffau, J. Pallud, J. Y. Delattre, and C. Dehais, "Référentiel de l'Anocef pour les gliomes de l'adulte," 2012.
- [2] 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, no. suppl\_4, pp. iv1–iv62, 2015.
- [3] Q. T. Ostrom, H. Gittleman, G. Truitt, A. Boscia, C. Kruchko, and J. S. Barnholtz–Sloan, "CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015," *Neuro. Oncol.*, vol. 20, no. suppl\_4, pp. iv1–iv86, 2018.
- [4] G. Dutertre, K. Hoang–Xuan, and D. Ricard, "Tumeurs intracrâniennes de l'adulte." Elsevier Masson SAS, Paris, 2010.
- [5] B. K. Rasmussen *et al.*, "Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro–Oncology Registry," *J. Neurooncol.*, vol. 135, no. 3, pp. 571–579, 2017.
- [6] Q. T. Ostrom *et al.*, "The epidemiology of glioma in adults: a 'state of the science' review," *Neuro. Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 896–913, 2014.
- [7] A. Benider, K. Bendahhou, S. Afghar, B. Charrat, and I. K. Ahmadaye, "Registre Des Cancers de La Région Du Grand Casablanca Pour La Période 2008–2012." Casablanca, Foundation Lalla Salma, 2016.
- [8] C. Majós *et al.*, "Proton magnetic resonance spectroscopy (1 H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumour types and its applicability in brain tumour categorization," *Eur. Radiol.*, vol. 13, no. 3, pp. 582–591, 2003.
- [9] M. Delion, C. Moraru, F. Almayrac, D. Von Langsdorff, P. Paquis, and P. Menei, "Études des glioblastomes incidents de mai 2006 à mai 2007, Angers–Nice," *Neurochirurgie*, vol. 56, no. 6, pp. 499–502, 2010.
- [10] K. Gousias *et al.*, "Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005–2007," *Neuroepidemiology*, vol. 33, no. 2, pp. 89–95, 2009.
- [11] M. C. Turner *et al.*, "Allergy and brain tumors in the INTERPHONE study: pooled results from Australia, Canada, France, Israel, and New Zealand," *Cancer Causes Control*, vol. 24, no. 5, pp. 949–960, 2013.
- [12] A. Wöhrer *et al.*, "The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population–based brain tumour registry," *J. Neurooncol.*, vol. 95, no. 3, pp. 401–411, 2009.

- [13] J. Guillamo *et al.*, “Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1) A retrospective study of 104 patients,” *Brain*, vol. 126, no. 1, pp. 152–160, 2002.
- [14] S. Chanalet, C. Lebrun–Frenay, M. Frenay, M. Lonjon, and M. Chatel, “Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes,” *EMC–Neurologie*, vol. 1, no. 1, pp. 91–122, 2004.
- [15] R. T. Baldwin and S. Preston–Martin, “Epidemiology of brain tumors in childhood—a review,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 199, no. 2, pp. 118–131, 2004.
- [16] H. Loiseau, A. Huchet, M. Rué, A. Cowppli–Bony, and I. Baldi, “Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives,” *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 165, no. 8–9, pp. 650–670, 2009.
- [17] L.–E. Wang *et al.*, “Polymorphisms of DNA repair genes and risk of glioma,” *Cancer Res.*, vol. 64, no. 16, pp. 5560–5563, 2004.
- [18] Q. T. Ostrom, H. Gittleman, L. Stetson, S. Virk, and J. S. Barnholtz–Sloan, “Epidemiology of intracranial gliomas,” in *Intracranial Gliomas Part I–Surgery*, vol. 30, Karger Publishers, 2018, pp. 1–11.
- [19] S. Chanalet, C. Lebrun–Frenay, M. Frenay, M. Lonjon, and M. Chatel, “Clinical symptoms and imaging study diagnosis of intracranial tumours,” *Neurol. Jan*, vol. 1, no. 1, pp. 91–122, 2004.
- [20] J. P. Neglia *et al.*, “New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study,” *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, no. 21, pp. 1528–1537, 2006.
- [21] D. Provost *et al.*, “Brain tumours and exposure to pesticides: a case–control study in southwestern France,” *Occup. Environ. Med.*, vol. 64, no. 8, pp. 509–514, 2007.
- [22] B. Schlehofer *et al.*, “Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study,” *Int. J. cancer*, vol. 82, no. 2, pp. 155–160, 1999.
- [23] M. Wrensch, Y. Minn, T. Chew, M. Bondy, and M. S. Berger, “Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature,” *Neuro. Oncol.*, vol. 4, no. 4, pp. 278–299, 2002.
- [24] M. E. Scheurer, E. S. Amirian, S. L. Davlin, T. Rice, M. Wrensch, and M. L. Bondy, “Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies,” *Int. J. cancer*, vol. 129, no. 9, pp. 2290–2296, 2011.
- [25] K. Saika and Y. Hirabayashi, “Comparison of time trends in brain central nervous system cancer incidence (1973–97) in East Asia, Europe and USA, from Cancer

- Incidence in Five Continents Vols IV–VIII,” *Jpn. J. Clin. Oncol.*, vol. 38, no. 9, pp. 650–652, 2008.
- [26] M. Huncharek and B. Kupelnick, “A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors,” *Neuroepidemiology*, vol. 23, no. 1–2, pp. 78–84, 2004.
- [27] F. Lubin *et al.*, “The role of nutritional habits during gestation and child life in pediatric brain tumor etiology,” *Int. J. cancer*, vol. 86, no. 1, pp. 139–143, 2000.
- [28] N. Tedeschi-Blok, M. Lee, J. D. Sison, R. Miike, and M. Wrensch, “Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study,” *BMC Cancer*, vol. 6, no. 1, p. 148, 2006.
- [29] H. Chen *et al.*, “Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States,” *Cancer causes Control*, vol. 13, no. 7, pp. 647–655, 2002.
- [30] J. T. Efrid *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, no. 1, pp. 57–69, 2004.
- [31] S. A. N. Silvera, A. B. Miller, and T. E. Rohan, “Cigarette smoking and risk of glioma: a prospective cohort study,” *Int. J. cancer*, vol. 118, no. 7, pp. 1848–1851, 2006.
- [32] K. V Shah, “SV40 and human cancer: a review of recent data,” *Int. J. cancer*, vol. 120, no. 2, pp. 215–223, 2007.
- [33] M. Wrensch *et al.*, “Does prior infection with varicella-zoster virus influence risk of adult glioma?,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 145, no. 7, pp. 594–597, 1997.
- [34] M. Wrensch, A. Weinberg, J. Wiencke, R. Miike, G. Barger, and K. Kelsey, “Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 154, no. 2, pp. 161–165, 2001.
- [35] M. Wrensch *et al.*, “History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 161, no. 10, pp. 929–938, 2005.
- [36] D. W. Parsons *et al.*, “An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme,” *Science (80-. )*, vol. 321, no. 5897, pp. 1807–1812, 2008.
- [37] F. B. Furnari *et al.*, “Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment,” *Genes Dev.*, vol. 21, no. 21, pp. 2683–2710, 2007.
- [38] M. Sanson, J. Thillet, and K. Hoang-Xuan, “Molecular changes in gliomas,” *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 16, no. 6, pp. 607–613, 2004.

- [39] H. K. Gan, A. H. Kaye, and R. B. Luwor, "The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme," *J. Clin. Neurosci.*, vol. 16, no. 6, pp. 748–754, 2009.
- [40] A. Lièvre and P. Laurent–Puig, "La voie de signalisation RAS/MAPK," *Cancero Dig.*, 2010.
- [41] G. L. Gallia *et al.*, "PIK3CA gene mutations in pediatric and adult glioblastoma multiforme," *Mol. Cancer Res.*, vol. 4, no. 10, pp. 709–714, 2006.
- [42] J. M. Stommel *et al.*, "Coactivation of receptor tyrosine kinases affects the response of tumor cells to targeted therapies," *Science (80-. )*, vol. 318, no. 5848, pp. 287–290, 2007.
- [43] Y. Li *et al.*, "MicroRNA–34a inhibits glioblastoma growth by targeting multiple oncogenes," *Cancer Res.*, vol. 69, no. 19, pp. 7569–7576, 2009.
- [44] J. T. Huse *et al.*, "The PTEN–regulating microRNA miR–26a is amplified in high–grade glioma and facilitates gliomagenesis in vivo," *Genes Dev.*, vol. 23, no. 11, pp. 1327–1337, 2009.
- [45] H. Kim, W. Huang, X. Jiang, B. Pennicooke, P. J. Park, and M. D. Johnson, "Integrative genome analysis reveals an oncomir/oncogene cluster regulating glioblastoma survivorship," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 107, no. 5, pp. 2183–2188, 2010.
- [46] D. Figarella–Branger, F. Labrousse, and K. Mohktari, "Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV: anatomie pathologique et biologie," in *Annales de pathologie*, 2012, vol. 32, no. 5, pp. 318–327.
- [47] M. J. van den Bent, "Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective," *Acta Neuropathol.*, vol. 120, no. 3, pp. 297–304, 2010.
- [48] C. Colin *et al.*, "Relevance of combinatorial profiles of intermediate filaments and transcription factors for glioma histogenesis," *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, vol. 33, no. 4, pp. 431–439, 2007.
- [49] C. Daumas–Duport, F. Beuvon, P. Varlet, and C. Fallet–Bianco, "Gliomes: classifications de l'OMS et de l'Hôpital Sainte–Anne," in *Annales de pathologie (Paris)*, 2000, vol. 20, no. 5, pp. 413–428.
- [50] J. P. Brouland and A. F. Hottinger, "Nouvelle Classification OMS 2016 Des Gliomes: Quels Changements?," *Rev. Med. Suisse*, vol. 13, no. 579, pp. 1805–1809, 2017.
- [51] V. Mor, L. Laliberte, J. N. Morris, and M. Wiemann, "The Karnofsky performance status scale: an examination of its reliability and validity in a research setting," *Cancer*, vol. 53, no. 9, pp. 2002–2007, 1984.

- [52] S. A. Grimm and M. C. Chamberlain, "Anaplastic astrocytoma," *CNS Oncol.*, vol. 5, no. 3, pp. 145–157, 2016.
- [53] A. Alentorn, K. Hoang–Xuan, and T. Mikkelsen, "Presenting signs and symptoms in brain tumors," in *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 134, Elsevier, 2016, pp. 19–26.
- [54] A. Vazquez-Barquero, F. J. Ibanez, S. Herrera, J. M. Izquierdo, J. Berciano, and J. Pascual, "Isolated headache as the presenting clinical manifestation of intracranial tumors: a prospective study," *Cephalalgia*, vol. 14, no. 4, pp. 270–271, 1994.
- [55] Z. Pfund, L. Szapary, O. Jaszberenyi, F. Nagy, and J. Czopf, "Headache in intracranial tumors," *Cephalalgia*, vol. 19, no. 9, pp. 787–790, 1999.
- [56] T. Reithmeier, A. Kuzeawu, B. Hentschel, M. Loeffler, M. Trippel, and G. Nikkhah, "Retrospective analysis of 104 histologically proven adult brainstem gliomas: clinical symptoms, therapeutic approaches and prognostic factors," *BMC Cancer*, vol. 14, no. 1, pp. 1–8, 2014.
- [57] E. Butterbrod *et al.*, "Predicting disease progression in high–grade glioma with neuropsychological parameters: the value of personalized longitudinal assessment," *J. Neurooncol.*, vol. 144, no. 3, pp. 511–518, 2019.
- [58] S. M. Chang *et al.*, "Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma," *Jama*, vol. 293, no. 5, pp. 557–564, 2005.
- [59] J.–F. MINEO, I. Quintin–Roue, B. Lucas, V. BUBURUSAN, and G. Besson, "Les glioblastomes: Etude clinique et recherches de facteurs pronostiques," *Neurochirurgie (Paris)*, vol. 48, no. 6, pp. 500–509, 2002.
- [60] M. El Fane, "Les glioblastomes (A propos de 55 cas)," 2006.
- [61] N. Lonjon *et al.*, "Second surgery for glioblastoma. A 4–year retrospective study conducted in both the Montpellier and Nice Departments of Neurosurgery. A literature review," *Neurochirurgie.*, vol. 56, no. 1, p. 36, 2010.
- [62] W. H. Ng, T. T. Yeo, and A. H. Kaye, "Spinal and extracranial metastatic dissemination of malignant glioma," *J. Clin. Neurosci.*, vol. 12, no. 4, pp. 379–382, 2005.
- [63] M. Hamon, O. Coskun, P. Courthéoux, J. Théron, and X. Leclerc, "IRM de diffusion du système nerveux central: applications cliniques," *J. Radiol.*, vol. 86, no. 4, pp. 369–385, 2005.
- [64] O. Naggara, F. Bami, S. Rodrigo, C. Oppenheim, and J.–F. Meder, "Tumeurs cérébrales de l'adulte: quelle imagerie par résonance magnétique?," *Feuill. Radiol.*, vol. 46, no. 3, pp. 225–232, 2006.

- [65] N. Fayed, H. Morales, P. J. Modrego, and M. A. Pina, "Contrast/Noise ratio on conventional MRI and choline/creatine ratio on proton MRI spectroscopy accurately discriminate low-grade from high-grade cerebral gliomas," *Acad. Radiol.*, vol. 13, no. 6, pp. 728–737, 2006.
- [66] R. Guillevin, C. Menuel, and J. N. Vallée, "Imagerie multimodale par résonance magnétique des tumeurs cérébrales," *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 167, no. 10, pp. 704–714, 2011.
- [67] D. Galanaud *et al.*, "Spectroscopie par résonance magnétique des tumeurs cérébrales," *J. Radiol.*, vol. 87, no. 6, pp. 822–832, 2006.
- [68] M. Chatel, M. Frenay, C. Lebrun, V. Bourg, and F. Fauchon, "High grade gliomas: anaplastic astrocytomas and glioblastomas," *EMC-Neurologie*, vol. 2, pp. 257–278, 2005.
- [69] S. Kim *et al.*, "11 C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18 F-FDG PET," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 32, no. 1, pp. 52–59, 2005.
- [70] S. W. Coons, P. C. Johnson, B. W. Scheithauer, A. J. Yates, and D. K. Pearl, "Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas," *Cancer Interdiscip. Int. J. Am. Cancer Soc.*, vol. 79, no. 7, pp. 1381–1393, 1997.
- [71] J. M. Derlon *et al.*, "Non-invasive grading of oligodendrogliomas: correlations between in vivo metabolic pattern and histopathology," *Eur. J. Nucl. Med.*, vol. 27, no. 7, pp. 778–787, 2000.
- [72] L. Bauchet *et al.*, "Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients," *Neuro. Oncol.*, vol. 16, no. 11, pp. 1459–1468, 2014.
- [73] M. Rochette-Paris *et al.*, "Tumeurs cranioencéphaliques. Techniques d'imagerie et sémiologie," *EMC-Radiologie*, vol. 1, no. 6, pp. 604–620, 2004.
- [74] F. X. Roux and F. Nataf, "Cerebral oligodendrogliomas in adults and children. Current data and perspectives.," *Neurochirurgie.*, vol. 51, no. 3–4 Pt 2, p. 410, 2005.
- [75] Y. Yang *et al.*, "Prognostic Nomograms for Primary High-Grade Glioma Patients in Adult: A Retrospective Study Based on the SEER Database," *Biomed Res. Int.*, vol. 2020, 2020.
- [76] M. Fourtassi, D. Psimaras, F. Ducray, and M. Sanson, "Métastases systémiques des gliomes malins," *Bull. Cancer*, vol. 95, no. 5, pp. 522–525, 2008.
- [77] Y. Sun, Z.-Y. Xiong, P.-F. Yan, L.-L. Jiang, C.-S. Nie, and X. Wang, "Characteristics and

- prognostic factors of age-stratified high-grade intracranial glioma patients: A population-based analysis," *Bosn. J. basic Med. Sci.*, vol. 19, no. 4, p. 375, 2019.
- [78] M. Gupta, S. Bansal, D. S. Pruthi, M. Saini, N. Shirazi, and M. Ahmad, "Prognostic factors in elderly patients with high-grade gliomas: a retrospective analysis of 24 cases," *J. Neurosci. Rural Pract.*, vol. 9, no. 3, p. 312, 2018.
- [79] E. R. Laws *et al.*, "Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project," *J. Neurosurg.*, vol. 99, no. 3, pp. 467-473, 2003.
- [80] C. Daumas-Duport *et al.*, "Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria," *J. Neurooncol.*, vol. 34, no. 1, pp. 61-78, 1997.
- [81] P. C. Burger and B. W. Scheithauer, "Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 10," *Tumors Cent. Nerv. Syst. DC Armed Forces Inst. Pathol.*, 1994.
- [82] A. Allam, A. Radwi, A. El Weshi, and M. Hassounah, "Oligodendroglioma: an analysis of prognostic factors and treatment results," *Am. J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 2, pp. 170-175, 2000.
- [83] J. R. Perry, D. N. Louis, and J. G. Cairncross, "Current treatment of oligodendrogliomas," *Arch. Neurol.*, vol. 56, no. 4, pp. 434-436, 1999.
- [84] J. F. de Groot, "High-grade gliomas," *Contin. Lifelong Learn. Neurol.*, vol. 21, no. 2, pp. 332-344, 2015.
- [85] M. J. van den Bent *et al.*, "MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group Study 26951," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 35, p. 5881, 2009.
- [86] S. Turcan *et al.*, "IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype," *Nature*, vol. 483, no. 7390, pp. 479-483, 2012.
- [87] C. Hartmann *et al.*, "Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas," *Acta Neuropathol.*, vol. 118, no. 4, pp. 469-474, 2009.
- [88] M. Sanson *et al.*, "Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas," *J Clin Oncol*, vol. 27, no. 25, pp. 4150-4154, 2009.
- [89] M. J. Riemenschneider and G. Reifenberger, "Molecular neuropathology of gliomas," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 10, no. 1, pp. 184-212, 2009.

- [90] M. J. Van den Bent and J. E. C. Bromberg, "Anaplastic oligodendroglial tumors," *Handb Clin Neurol*, vol. 105, pp. 467–484, 2012.
- [91] U. Andersson *et al.*, "Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2–4) in gliomas and meningiomas," *Acta Neuropathol.*, vol. 108, no. 2, pp. 135–142, 2004.
- [92] H. Orliac, "Gliomes de haut grade traités par radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle versus arcthérapie dynamique: étude prospective bicentrique de la tolérance aiguë, des fonctions neurocognitives et de la qualité de vie." 2018.
- [93] S. Yip, A. J. Iafrate, and D. N. Louis, "Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers," *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, vol. 67, no. 1, pp. 1–15, 2008.
- [94] J. G. Cairncross *et al.*, "Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 90, no. 19, pp. 1473–1479, 1998.
- [95] M. J. Van Den Bent, M. E. Hegi, and R. Stupp, "Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours," *Eur. J. Cancer*, vol. 42, no. 5, pp. 582–588, 2006.
- [96] K. H. Vousden and X. Lu, "Live or let die: the cell's response to p53," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, no. 8, pp. 594–604, 2002.
- [97] S. Shiraishi *et al.*, "Influence of p53 mutations on prognosis of patients with glioblastoma," *Cancer Interdiscip. Int. J. Am. Cancer Soc.*, vol. 95, no. 2, pp. 249–257, 2002.
- [98] J. Skjoeth and P. K. Bjerre, "Effect of glucocorticoids on ICP in patients with a cerebral tumour," *Acta Neurol. Scand.*, vol. 96, no. 3, pp. 167–170, 1997.
- [99] J. Philippon, *Tumeurs cérébrales: du diagnostic au traitement*. Elsevier Masson, 2004.
- [100] P. Paquis and P. Menei, "Conclusions: Les glioblastomes. Standards, options, recommandations: Glioblastomes," *Neuro-chirurgie (Paris)*, vol. 56, no. 6, pp. 503–507, 2010.
- [101] L. Abdennour, Y. Samson, and L. Puybasset, "Stratégie thérapeutique initiale des accidents vasculaires cérébraux," in *Conférences d'actualisation. 44e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier*, 2002, pp. 683–694.
- [102] K. Hoang-Xuan *et al.*, "Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions," *J. Clin. Oncol.*, vol. 22, no. 15, pp. 3133–3138, 2004.
- [103] C. Balana *et al.*, "Clinical course of high-grade glioma patients with a 'biopsy-only'

- surgical approach: a need for individualised treatment,” *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 9, no. 12, pp. 797–803, 2007.
- [104] K. S. Firlik, A. J. Martinez, and L. D. Lunsford, “Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists,” *J. Neurosurg.*, vol. 91, no. 3, pp. 454–458, 1999.
- [105] T. Revesz, F. Scaravilli, L. Coutinho, H. Cockburn, P. Sacares, and D. G. T. Thomas, “Reliability of histological diagnosis including grading in gliomas biopsied by image-guided stereotactic technique,” *Brain*, vol. 116, no. 4, pp. 781–793, 1993.
- [106] J. Vaquero, R. Martínez, and M. Manrique, “Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary?,” *Surg. Neurol.*, vol. 53, no. 5, pp. 432–438, 2000.
- [107] A. Pirzkall *et al.*, “Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 53, no. 5, pp. 1254–1264, 2002.
- [108] A. Stadlbauer *et al.*, “Improved delineation of brain tumors: an automated method for segmentation based on pathologic changes of 1H-MRSI metabolites in gliomas,” *Neuroimage*, vol. 23, no. 2, pp. 454–461, 2004.
- [109] H. H. Engelhard and D. G. Groothuis, “The blood–brain barrier: structure, function, and response to neoplasia,” *The gliomas*, pp. 115–121, 1998.
- [110] P. Menei and P. Metellus, “Traitement chirurgical des glioblastomes,” *Neurochirurgie*, vol. 56, no. 6, pp. 477–482, 2010.
- [111] P. Menei *et al.*, “Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from biodegradable microspheres for the radiosensitization of malignant glioma: a randomized phase II trial,” *Neurosurgery*, vol. 56, no. 2, pp. 242–248, 2005.
- [112] P. J. Kelly, “Role of stereotaxis in the management of low-grade intracranial gliomas,” *Benign Cereb. Gliomas*, pp. 275–292, 1995.
- [113] R. Krishnan *et al.*, “Functional magnetic resonance imaging–integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome,” *Neurosurgery*, vol. 55, no. 4, pp. 904–915, 2004.
- [114] A. Carpentier, S. Lehericy, H. Duffau, P. Cornu, A. Krainik, and L. Hertz–Pannier, “Méthodes modernes d’aide à la chirurgie tumorale,” *Tumeurs cérébrales. Paris: Éditions Masson*, pp. 51–64, 2004.
- [115] C. Giorgi and D. S. Casolino, “Preliminary clinical experience with intraoperative stereotactic ultrasound imaging,” *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 68, no. 1–4, pp.

54-58, 1997.

- [116] C. Nimsky, A. Fujita, O. Ganslandt, B. von Keller, and R. Fahlbusch, "Volumetric assessment of glioma removal by intraoperative high-field magnetic resonance imaging," *Neurosurgery*, vol. 55, no. 2, pp. 358-371, 2004.
- [117] H. Duffau *et al.*, "Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpetriere experience with 60 patients," *Acta Neurochir. (Wien).*, vol. 141, no. 11, pp. 1157-1167, 1999.
- [118] H. Duffau, "Intraoperative direct subcortical stimulation for identification of the internal capsule, combined with an image-guided stereotactic system during surgery for basal ganglia lesions," *Surg. Neurol.*, vol. 53, no. 3, pp. 250-254, 2000.
- [119] H. Duffau, "Acute functional reorganisation of the human motor cortex during resection of central lesions: a study using intraoperative brain mapping," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 70, no. 4, pp. 506-513, 2001.
- [120] N. Sanai, Z. Mirzadeh, and M. S. Berger, "Functional outcome after language mapping for glioma resection," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 1, pp. 18-27, 2008.
- [121] K. Mahmoudi *et al.*, "5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of high-grade gliomas," *J. Neurooncol.*, vol. 141, no. 3, pp. 595-607, 2019.
- [122] D. S. Bidros, J. K. Liu, and M. A. Vogelbaum, "Future of convection-enhanced delivery in the treatment of brain tumors," *Futur. Oncol.*, vol. 6, no. 1, pp. 117-125, 2010.
- [123] P. J. Kelly, *Tumor stereotaxis*. WB Saunders Company, 1991.
- [124] F. Munding, "CT stereotactic biopsy for optimizing the therapy of intracranial processes," in *Lesions of the Cerebral Midline*, Springer, 1985, pp. 70-74.
- [125] M. Ammirati, N. Vick, L. Youlian, C. Ivan, and M. Mikhael, "Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas," *Neurosurgery*, vol. 21, no. 2, pp. 201-206, 1987.
- [126] I. Ciric, M. Ammirati, N. Vick, and M. Mikhael, "Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results gross total resection versus partial resection," *Neurosurgery*, vol. 21, no. 1, pp. 21-26, 1987.
- [127] J. H. Philippon, S. H. Clemenceau, F. H. Fauchon, and J. F. Foncin, "Supratentorial low-grade astrocytomas in adults," *Neurosurgery*, vol. 32, no. 4, pp. 554-559, 1993.
- [128] K. P. Vives and J. M. Piepmeier, "Complications and expected outcome of glioma surgery," *J. Neurooncol.*, vol. 42, no. 3, pp. 289-302, 1999.

- [129] B. C. Devaux, J. R. O'Fallon, and P. J. Kelly, "Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms: a retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome," *J. Neurosurg.*, vol. 78, no. 5, pp. 767-775, 1993.
- [130] S. A. Leibel, C. B. Scott, and J. S. Loeffler, "Contemporary approaches to the treatment of malignant gliomas with radiation therapy," in *Seminars in oncology*, 1994, vol. 21, no. 2, pp. 198-219.
- [131] S. Haberer, A. Assouline, and J.-J. Mazon, "Gliomes cérébraux," *Cancer/Radiothérapie*, vol. 14, pp. S14-S22, 2010.
- [132] D. Psimaras and J. Y. Delattre, "Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas," *Cancer Radiother. J. la Soc. Fr. Radiother. Oncol.*, vol. 12, no. 6-7, pp. 695-700, 2008.
- [133] B. Emami *et al.*, "Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 21, no. 1, pp. 109-122, 1991.
- [134] D. R. Macdonald, L. E. Gaspar, and J. G. Cairncross, "Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma," *Ann. Neurol. Off. J. Am. Neurol. Assoc. Child Neurol. Soc.*, vol. 27, no. 5, pp. 573-574, 1990.
- [135] M. Frenay, C. Lebrun, M. Lonjon, P. Y. Bondiau, and M. Chatel, "Up-front chemotherapy with fotemustine (F)/cisplatin (CDDP)/etoposide (VP16) regimen in the treatment of 33 non-removable glioblastomas," *Eur. J. Cancer*, vol. 36, no. 8, pp. 1026-1031, 2000.
- [136] M. Brada *et al.*, "Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse," *Ann. Oncol.*, vol. 12, no. 2, pp. 259-266, 2001.
- [137] M. J. Van den Bent, O. Chinot, and W. Boogerd, "EORTC study 26972: second line temozolomide chemotherapy in recurrent oligodendroglial tumors after PCV chemotherapy," in *Proc ASCO*, 2001, vol. 20, p. 52a.
- [138] O. Chinot, "Nouvelle place de la chimiothérapie des gliomes," *Bull. Cancer*, vol. 92, no. 4, pp. 343-354, 2005.
- [139] M. Brada *et al.*, "Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas," *Ann. Oncol.*, vol. 14, no. 12, pp. 1715-1721, 2003.
- [140] L. Kim *et al.*, "Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas," *J. Neurosurg.*, vol. 85, no. 4, pp. 602-607, 1996.
- [141] M. J. Van Den Bent *et al.*, "Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic

oligodendroglial tumors (AOD).” American Society of Clinical Oncology, 2012.

- [142] J. C. Buckner *et al.*, “Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 21, no. 2, pp. 251–255, 2003.
- [143] D. K. T. Tran and 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, no. Suppl 3, p. S129, 2013.
- [144] K. L. Chaichana *et al.*, “Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients,” *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, no. 1, pp. 239–245, 2011.