



UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

ANNEE 2014

THESE N° 10

Le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du glioblastome

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/03/2014

PAR

M^{lle}. **Salma Faiq**

Née le 11 Aout 1988 à MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Glioblastome – chirurgie – radiothérapie – chimiothérapie.

JURY

Mr. **H. GHANNANE**

Professeur de neurochirurgie

PRESIDENT

Mr. **S.AIT BENALI**

Professeur de neurochirurgie.

RAPPORTEUR

Mr. **M. LMEJJATI**

Professeur agrégé de neurochirurgie

Mr. **M. KHOUCHANI**

Professeur agrégé d'oncologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'hypocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je
m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont
dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes
malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les
nobles traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

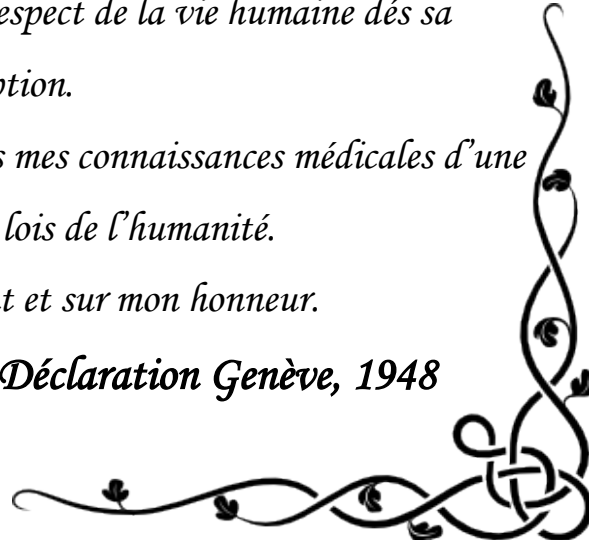
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et
mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une
façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo– phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale

ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie– pathologique	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	RAJI Abdelaziz	Oto–rhino– laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio– Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie– réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato– orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie– obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato– orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie– réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato– orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie– réanimation	ELFIKRI Abdelghani(Militaire)	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto– rhino– laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie– obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato– orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique

ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie-vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	QAMOUISS Youssef (Militaire)	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie – virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie

BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

DEDICACE

A Allah

Le tout miséricordieux,

Le très miséricordieux,

Le tout puissant,

Qui m'a inspiré,

Qui m'a guidé sur le droit chemin,

Je vous dois ce que je suis devenue,

Soumission, louanges et remerciements,

Pour votre clémence et miséricorde.

À mes très chers parents, Malika et Khalifa

Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers des parents exceptionnels dont j'ai la fierté d'être la fille.

Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que vous vous êtes imposés afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, vous préserve le sourire et vous assure une bonne santé et une longue vie.

À ma chère sœur Fadoua, mon cher frère Soufiane et ma belle-sœur Hasna

J'exprime pour vous fierté, amour, reconnaissance et attachement inconditionnels. Je vous souhaite plus de succès et beaucoup de bonheur.

À la mémoire de mes grands-pères Méhdi et Elmadani, mes grands-mères Elghalya et Fatna, et à la mémoire de mon cher oncle Mobarak et ma chère tante Zahra.

Que vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.

À mes chères nièces Riham et Doha et mes chers neveux Rayan et Jad

Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité. Que Allah vous bénisse et vous protège.

À mes chers oncles : Mohammed, Driss, Abdelkader, Abdellatif, Salem, Bouchaib, Brahim, Tounsi.

Et mes chères tantes : Khadija, Rachida, Zineb, Nezha, Aicha, Rkia et Aicha.

*Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos bénédictions.
Soyez assurés de ma profonde gratitude*

A mes chères cousines : Hind, Khawla, Karima, Bouchra, Ouafaa, Malika, Latifa, Ghaliya, Hajar, Hafsa, Loubna, Raouia, Hiba, Houda, Ghita, Rania,

A mes chers cousins : Faissal, Anas, Abdelmounaim, Chakib, Zakaria, Abdelmajid, Abdelhadi, Ayoub, Yassine, Reda, Marouane, Youssef, Moataz, Aimrane, Yahya, Ilias.

A mes chers amis d'enfance : Souad Amara, Lamiaa elgharbi, Imane Bouzid, Houceine Berguache, Fadoua Dhaissi, Wafaa Faiz,

A mes chers collègues : Soukaina Elyazal, Houyam Fikri, Sara Fassil, Kenza Elatigi, Hasna Elkhiraoui, Khadija Elboudadi, Meriem Eloutas, Salma Zenouaki, Soumaya Ousihal, Taoufik Sadok, Ahmed Ghazza, Houda Ouhamou, Leila et Loubna, Lina Saleh, Zouhair Ait Ouzdi, Abdelaziz Attar, Hajar Elyachkouri,

Aux membres de l'association « working together » : Mohamed Ait Hmid, Hajar Essaidi, Hind, Jihad, Faissal Lacheheb, Sarah.

Aux membres de l'association « les amis de CHU »: Issam, Ouafaa, Leila, Sara, Fadoua, Sanaa ...

A l'équipe du centre de santé El Hay Elhassani : Dr Meriem Touij, Dr Hanane Farricha, Dr Rachida Guenssi, Mme Touria, Mme Latifa, Mme Rahida.

REMERCIEMENTS

À notre maitre et président de thèse : pr H. Ghannane :

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury.

Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie. Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

À notre maitre et rapporteur de these : pr. S. Ait Benali

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en témoignant un vif intérêt pour ce travail. Vous nous avez guidé en nous conseillant et en consacrant une partie de votre temps précieux. Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.

Votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect de tous.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'assurance de notre admiration et de notre profond respect.

À notre maitre et juge : pr M. Lmejjati

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre
estime et notre profond respect.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE : Pr. M. Khouchani

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail. Soyez assuré de notre grand respect.

Nous vous remercions également de l'aide précieuse que vous nous avez apportée pour la conception de ce travail.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AINS	: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
Ang	: Angiopoïétine
ANOCEF	: association des neuro-oncologues d'expression française
ATCD	: Antécédents
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CSN	: Cellules Souches Normales
CST	: Cellules Souches Tumorales
CTH	: Chimiothérapie
DPDC	: Délai entre Première et Dernière Consultation
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	: l'European medicines agency
EP	: embolie pulmonaire.
ERCC	: excision repair cross-complementing
FDA	: le food and drug administration
FGF	: Fibroblast growth factors
GBM	: glioblastome
GFAP	: la protéine glionfibrillaire acide.
GIC	: glioma-initiating cells
HTA	: Hypertension artérielle
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IDH	: Isocitrate Déshydrogénases
INCa	: institut national du cancer
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	: Liquide Céphalo-rachidien
LIF	: leukemia inhibiting factor
MEC	: Matrice Extracellulaire
MGMT	: Méthyle Guanine Méthyle Transférase
MMP	: Matrix Metallo Proteases
NCAM	: Neural Cell Adhesion Molecule
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PDV	: Perdu De Vue
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
RANO	: Response Assessment in Neuro-Oncology

Rb	: rétinoblastome.
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire.
RPA	: recursive partitioning analysis
RTH	: Radiothérapie
SEP	: Sclérose En Plaque
SPECT	: spectroscopie
TDM	: Tomodensitométrie
TGF-β	: Transforming growth factor beta
TIMP	: tissue inhibitor of metalloproteinase
TNFR	: tumor necrosis factor receptor
TVP	: thrombose veineuse périphérique
UPA	: urikinase-type plasminogen activateur
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

PLAN

INTRODUCTION	- 1 -
PATIENTS ET METHODES	- 3 -
RESULTATS ET ANALYSES	- 5 -
I. Epidémiologie:	- 6 -
1. L'âge :	- 6 -
2. Le sexe :	- 6 -
3. L'origine :	- 7 -
4. Antécédents:	- 8 -
II. La clinique :	- 9 -
1. Le délai d'évolution :	- 9 -
2. Le motif de consultation :	- 9 -
3. Les signes cliniques :	- 9 -
III. La paraclinique :	- 13 -
1. La tomodensitométrie :	- 13 -
2. L'imagerie par résonnance magnétique :	- 14 -
IV. L'étude anatomopathologique :	- 15 -
V. Le traitement :	- 15 -
1. Le traitement symptomatique :	- 15 -
2. Traitement spécifique :	- 16 -
VI. Evolution :	- 18 -
1. A cours terme.....	- 18 -
2. A long terme :	- 18 -
3. La survie :	- 20 -
DISCUSSION	- 21 -
I. Epidémiologie :	- 22 -
1. Fréquence et incidence :	- 22 -

2. Age :	- 22 -
3. Sexe :	- 23 -
4. Facteurs de risque:	- 23 -
II. L'oncogénèse :	- 27 -
1. L'oncogénèse du glioblastome : cellules souches tumorales.....	- 28 -
2. Altérations génétiques :	- 30 -
3. Angiogenèse [49] :	- 33 -
4. Invasion tumorale :	- 34 -
III. La clinique :	- 35 -
1. Le délai d'évolution :	- 35 -
2. Le motif de consultation :	- 36 -
3. Les signes cliniques :	- 36 -
IV. Les données paracliniques :	- 40 -
1. Les différents examens paracliniques:	- 41 -
2. Localisation tumorale :	- 49 -
V. Les données anatomopathologiques :	- 50 -
1. L'aspect macroscopique :	- 50 -
2. L'aspect microscopique [90]:	- 51 -
3. Les marqueurs utilisés d'intérêt diagnostique et pronostic :	- 54 -
VI. Les métastases :	- 55 -
1. Délai d'apparition :	- 56 -
2. Sites métastatiques :	- 56 -
VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :	- 56 -
1. Le traitement symptomatique :	- 57 -
2. Traitement spécifique :	- 59 -
VIII. Facteurs pronostiques :	- 85 -

1. Facteurs pronostiques cliniques :.....	- 86 -
2. Les facteurs histologiques :.....	- 86 -
3. Facteurs pronostiques radiologiques :.....	- 87 -
4. L'étendue de la résection chirurgicale :.....	- 88 -
5. Facteurs pronostiques biologiques :.....	- 88 -
IX. L'évolution :.....	- 91 -
1. Evaluation et suivi post thérapeutique.....	- 91 -
2. La survie :.....	- 92 -
3. La probabilité de survie :.....	- 94 -
<i>CONCLUSION</i>	- 95 -
<i>ANNEXES</i>	- 98 -
<i>RESUMES</i>	- 107 -
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	- 111 -

INTRODUCTION

Les glioblastomes (GBM) (astrocytes de grade IV selon la classification de l'OMS) représentent de loin les tumeurs cérébrales les plus fréquentes et les plus agressives [1]. Leur malignité est locorégionale et les métastases systémiques sont exceptionnelles [2].

Ils peuvent survenir de novo (GBM primaire) ou résulter de la transformation maligne d'un astrocytome de grade inférieur préexistant (GBM secondaire) [3].

Les principales manifestations cliniques des tumeurs cérébrales comprennent l'hypertension intracrânienne, des crises convulsives et/ou des déficits neurologiques. Elles sont variables en fonction de la localisation et la taille tumorale [3].

Sur le plan diagnostique, la connaissance de ces tumeurs a considérablement avancé avec le développement de la précision des examens paracliniques, le scanner cérébral et plus particulièrement l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Certains facteurs semblent avoir un impact plus ou moins important sur le pronostic de ces tumeurs notamment l'âge, l'indice de Karnofsky, la présence de troubles cognitifs, le volume résiduel, pour ne citer que ces éléments. La classification des patients selon ces facteurs pronostiques, détermine des groupes pronostiques différents et dirige la stratégie thérapeutique [4].

Leur pronostic reste sombre, et l'arsenal thérapeutique n'a comme objectif que de ralentir l'évolution de la maladie.

Sur le plan thérapeutique, les glioblastomes semblent cumuler les handicaps et représentent un véritable défi pour les neuro-oncologues. Leur caractère diffus et infiltrant rend illusoire leur résection complète. Certes, la qualité du geste influence la survie mais la récurrence post-opératoire est la règle [5].

Les glioblastomes sont caractérisées par leur chimiorésistance et leur radio-résistance, ce qui explique relativement l'impact médiocre du traitement sur la survie. La radiothérapie focalisée en post-opératoire permet d'augmenter la médiane de survie [6]. Pour la chimiothérapie, les molécules actives les plus étudiées sont les agents alkylants, en particulier les nitro-urées et récemment le témozolomide [7].

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série consécutive de 62 patients atteints de glioblastome, sur une durée de 8 ans, étalée entre janvier 2003 et décembre 2010 au service d'onco-radiothérapie au centre hospitalier universitaire(CHU) Med VI Marrakech.

- **Critères d'inclusion :**

- Tous les glioblastomes prouvés histologiquement
- Sans limite d'âge

Les résultats ont été recueillis à partir des dossiers médicaux archivés au service à travers une fiche d'exploitation(Annexe 1).

Ces données ont été, par la suite, saisies et analysées à l'aide du logiciel (épi info).

L'objectif de l'étude est d'analyser le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif du glioblastome au service d'oncologie.

RESULTATS ET ANALYSES

I. Epidémiologie:

1. L'âge :

L'âge de nos malades était compris entre 9 ans et 76 ans avec un âge moyen de 52,2 ans, et la tranche d'âge la plus touchée était entre 60–70 ans.

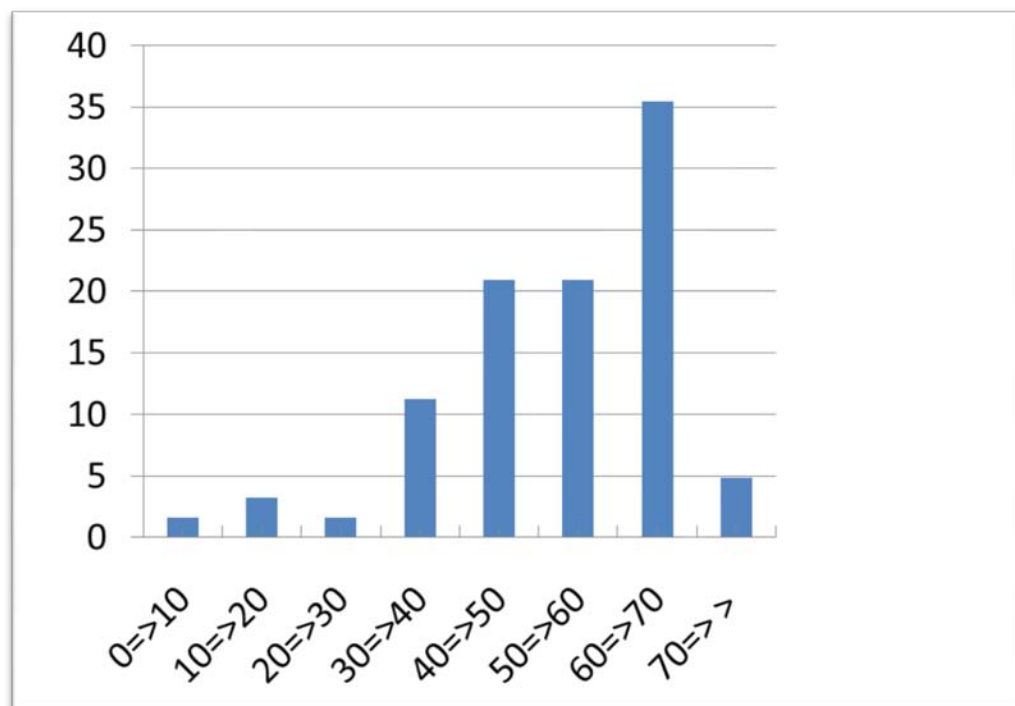


Figure 1: Répartition des malades en fonction des tranches d'âge.

2. Le sexe :

Dans notre série, 20 cas étaient de sexe féminin (32,25%) et 42 cas étaient de sexe masculin (67,75%) avec un sexe ratio de 2,1.

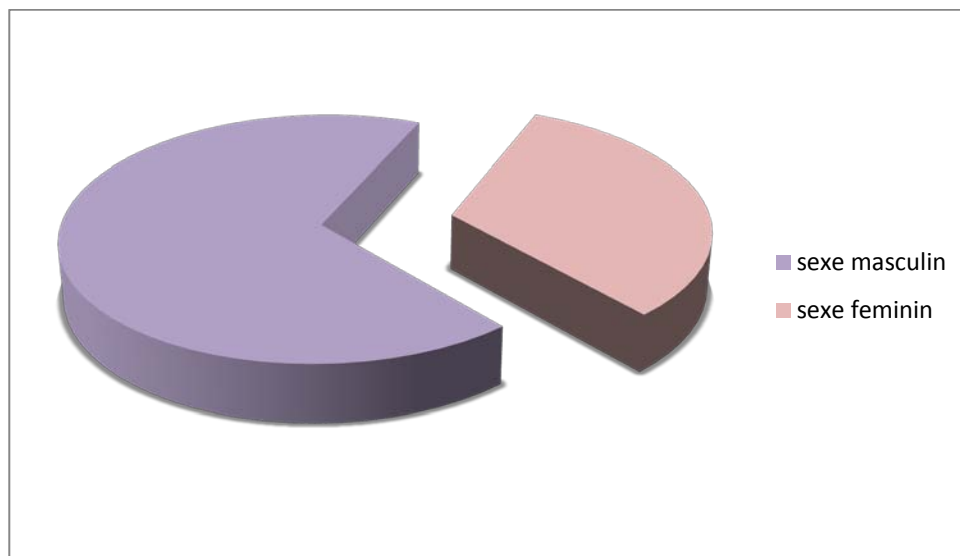


Figure 2: Répartition des malades en fonction du sexe.

3. L'origine :

La plupart de nos malades étaient originaire de la région de Marrakech-Tansift-Elhaouz 67,74%, suivi de la région Souss-Massa-Daraa 11,3%, puis la région Doukkala-Abda 8,2%.

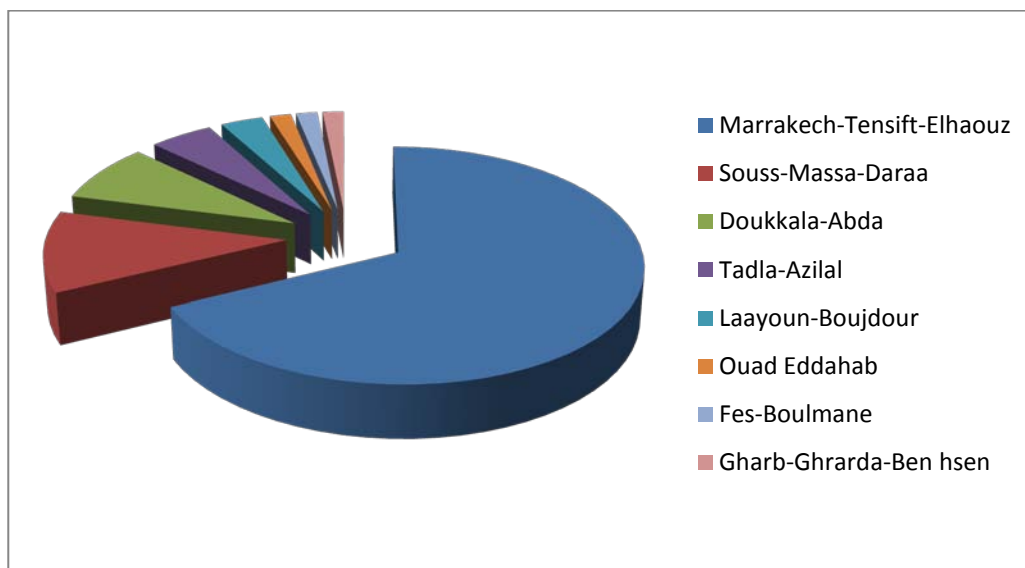


Figure 3 : Répartition des malades en fonction de l'origine géographique

4. Antécédents:

Les ATCD personnels n'ont été notés que chez 29 malades.

4.1. ATCD médicaux :

Chez nos malades, il n'y avait pas de notion de polype recto-colique, ni de cancer, ni lésions cutanées et les antécédents notés étaient :

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

ATCD MEDICAUX	NOMBRE	POURCENTAGE
HTA	5	8,06%
DIABETE II	7	11,3%
EPILEPSIE	1	1,61%

4.2. ATCD toxiques :

Aucun malade n'avait rapporté la notion d'exposition au plomb. L'exposition au pesticide était difficile à déterminer. 19,35% de cas étaient tabagiques et 4,83% avaient consommé de l'alcool pendant une longue période.

Tableau II : Répartition des malades en fonction des antécédents toxiques

ATCD TOXIQUES	NOMBRE	POURCENTAGE
TABAGISME	12	19,35%
ALCOOLISME	3	4,83%

4.3. ATCD chirurgicaux :

Aucun de nos malades n'a été opéré pour une pathologie tumorale.

4.4. ATCD familiaux :

Nos malades ne rapportaient aucun antécédent familial de glioblastome, ou d'autres cancers.

II. La clinique :

1. Le délai d'évolution :

Le délai d'évolution de la maladie dans notre étude était compris entre une semaine et deuxans avec un délai moyen de 25 semaines.

2. Le motif de consultation :

Le motif de consultation était représenté essentiellement par un déficit moteur dans 66,12%,suivi de Syndrome d'HTIC dans 53,22%, trouble de langage dans 20,9% et les crises convulsives dans 22,58%.

3. Les signes cliniques :

3.1. Le syndrome d'HTIC :

33 cas de notre série (53,22%) se présentaient pour un syndrome d'HTIC fait de céphalées en casque, vomissement en jet avec photophobie.

3.2. Les céphalées isolées :

16 malades (25,8%) se présentaient pour des céphalées isolées, rebelles au traitement antalgique.

3.3. Le déficit moteur :

41 patients (66,21%) présentaient un déficit moteur, 6 cas parmi eux (9,67%) avaient une monoparésie,1 cas (1,61%) une monoplégie ,12 cas (3,87%) une hémip légie, et un seul malade (1,62%) une paraparésie.

3.4. Le déficit sensitif :

Le déficit sensitif était noté chez 4 malades (6,45%).

3.5. Les crises comitiales :

Le glioblastome s'était manifesté par des crises convulsives. Ces crises étaient généralisées chez 12 malades (19,35%) et partielles chez 2 cas.

3.6. Les troubles des fonctions supérieures :

Une aphasie était remarquée chez 13 malades (20,96%). Chez 7 cas, une amnésie antérograde était notée (11,3%) et 3 malades (4,8%) avaient présenté un trouble de comportement à type d'agressivité avec une humeur dépressive.

3.7. Le syndrome vestibulaire :

Le syndrome vestibulaire était objectivé chez un seul malade (1,61%) par un vertige, un nystagmus, et un signe de Romberg positif, ce syndrome était dysharmonieux.

3.8. Le syndrome cérébelleux :

4 cas de notre série (6,45%) avaient présenté un syndrome cérébelleux.

3.9. L'atteinte des nerfs crâniens :

Le nerf optique était atteint chez 12 malades (19,35%), une paralysie faciale centrale était objectivée chez 9 malades (14,51%).

Le nerf vestibulaire était atteint chez 4 malades (6,45%) et l'atteinte du nerf pathétique était notée chez 2 cas (3,22%) responsable de strabisme divergent.

3.10. L'indice de Karnofsky :

Le score était à 100% chez 10 malades, à 80% chez 27 malades, à 70% chez 12 malades, à 60% chez 3 cas, à 40% chez 3 cas, à 30% chez 5 cas et à 20% chez 2 cas.

Tableau III : Répartition des malades en fonction des signes cliniques

Symptômes	Nombre	Pourcentage
HTIC	33	53,22%
Céphalée isolée	16	25,8%
Trouble des fonctions supérieures :	23	37,1%
Langage	13	20,9%
Mémoire	7	11,3%
comportement	3	4,8%
Déficit moteur	41	66,12%
Déficit sensitif	4	6,45%
Crises comitiales :	14	22,58%
Partielles	2	3,22%
généralisées	12	19,35%
Trouble sensoriel :	16	25,8%
Auditif	4	6,45%
Oculaire	12	19,35%
Vertige	3	4,83%
Trouble sphinctérien	2	3,22%
Altération de l'état général	10	16,12%
insomnie	4	6,45%

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

Signes cliniques	Nombre	Pourcentage
Score de glasgow :		
15 15	61	98,38%
14 15	1	1,61%
Indice de kornofsky :		
100%	10	16,29%
80%	27	43,55%
70%	12	19,35%
60%	3	4,83%
40%	3	4,83%
30%	5	8,06%
20%	2	3,22%
Trouble moteur :		
Monoparésie	6	9,67%
Monoplégie	1	1,61%
Hémiplégie	12	19,35%
Hémi-parésie	21	33,87%
paraparésie	1	1,61%
Trouble de reflexe	19	30,64%
Anesthésie	4	6,45%
Atteinte de nerfs crâniens :		
II	12	19,35%
IV	2	3,22%
VII	9	14,51%
VIII	4	6,45%
APHASIE DE BROCCA	13	20,96%
AMNESIE ANTEROGRADE	7	11,3%
Syndrome cérébelleux	4	6,45%
Syndrome vestibulaire	1	1,61%
Hypotonie	7	11,3%
Tremblement	1	1,61%

III. La paraclinique :

1. La tomodensitométrie :

La TDM était demandée chez tous les malades de notre série, l'aspect était typique, hétérogène, mal limité, réhaussé par le produit de contraste, avec œdème périlésionnel important responsable d'un effet de masse sur la ligne médiane.

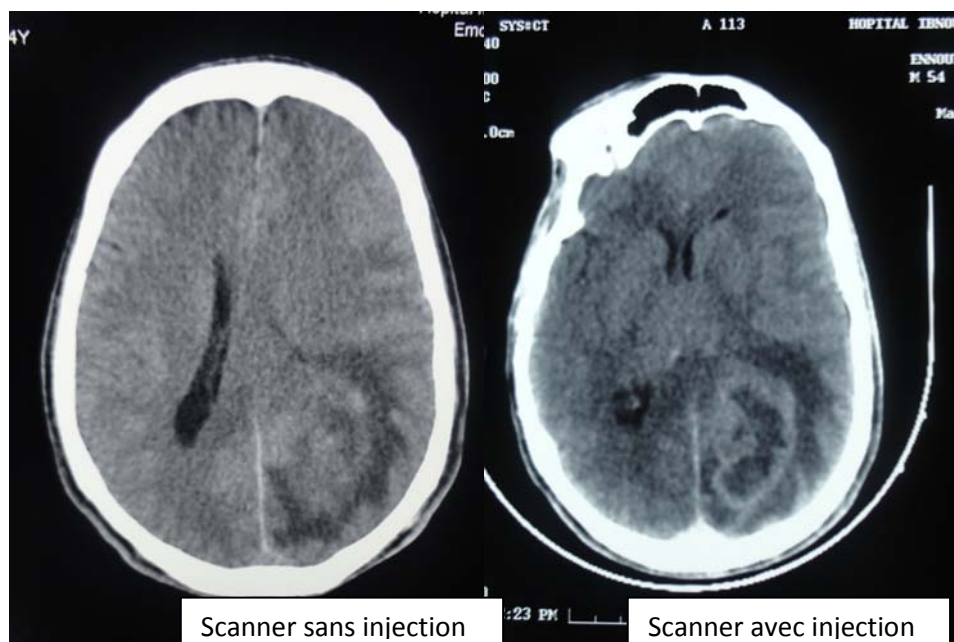


Figure 4: Coupe transversale d'une TDM cérébrale

La tumeur occupait le côté droit chez 32 malades (51,62%) et le côté gauche chez 30 malades (48,58%).

La taille tumorale dans le grand axe était comprise entre 3 et 9 cm avec une taille moyenne de 6,04 cm, un effet de masse important sur la ligne médiane était objectivé chez 29 malades (46,77%). La localisation privilégiée était pariétale.

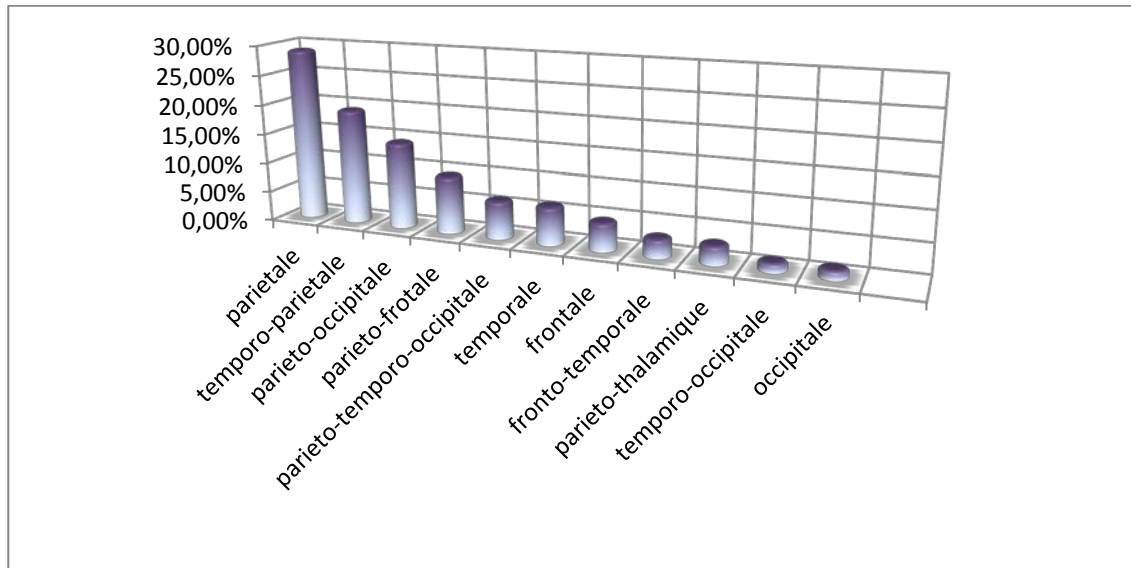
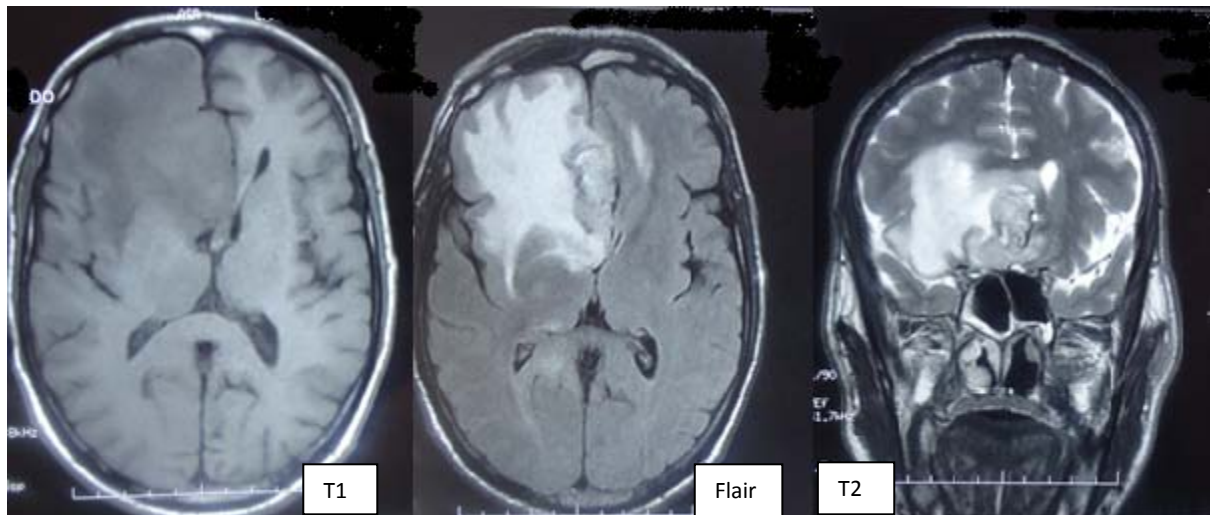


Figure 5: Localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux

2. L'imagerie par résonnance magnétique :

L'IRM n'a été faite que chez 4 malades de notre série. L'aspect était hétérogène mal limité, hypointense en T1 et hyperintense en T2 avec présence d'œdème périlésionnelle.



Processus tumoral occupant l'espace frontal droit, en isosignal en T1 avec de petites zones en hypesignal en rapport avec des suffusions hémorragiques, en hypersignal hétérogène en T2 avec réhaussement intense et hétérogène après injection de produit de contraste avec délimitation d'une large zone de nécrose.

Figure 6: coupe axiale et coronale d'une IRM cérébrale

IV. L'étude anatomopathologique :

Le diagnostic du glioblastome était confirmé par l'étude histologique. L'aspect était en faveur de glioblastome à cellule géante chez 60 malades 96,77%, et en faveur de gliosarcome chez 2 malades (3,23%).

L'aspect macroscopique était variable, grisâtre, blanchâtre, et jaunâtre.

L'aspect microscopique avait montré une hyperplasie endothéliale avec nécrose chez tous les malades avec un index de prolifération cellulaire élevé chez 59 malades et bas chez 3 malades.

L'immunohistochimie n'a été réalisée que chez 6 malades avec:

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

Les anticorps	Le pourcentage (des 6 malades)
Ac Anti-PS100	Positif dans 33,34%
Ac anti-GFAP	Positif dans 66,64%
Ac anti-Ki67	Positif dans 33,34%
Ac anti-vimentine	Négatif 100%
Ac anti-EMA	Négatif 100%
Ac anti-cytokératine	Négatif 100%

V. Le traitement :

1. Le traitement symptomatique :

Une corticothérapie pré et post-opératoire à base de méthylpredisolone, à la dose de 120 mg /j et une antibiothérapie prophylatique était prescrite chez tous les malades de notre série.

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

Le traitement antalgique en post-opératoire était systématiquement prescrit chez tous les cas.

Les malades, qui ont reçu une chimiothérapie, ont été mis sous antibioprophylaxie à base de cotrimoxazole (Bactrim®), à raison de 1 comprimé par jour.

2. Traitement spécifique :

2.1. Traitement chirurgical :

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'un traitement chirurgical. La résection était totale chez 19 malades (30,64%), partielle chez 30 cas (48,39%), et une simple biopsie était effectuée chez 13 cas (20,97%).

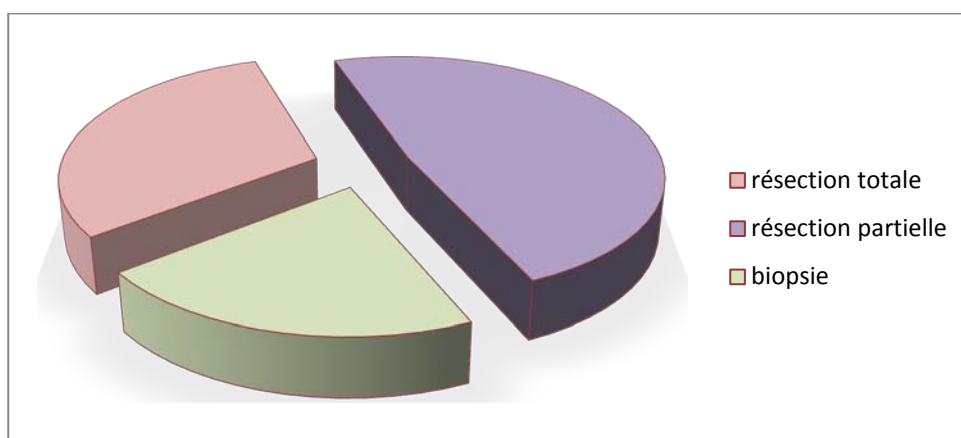


Figure 7 : Répartition des malades en fonction du type de chirurgie

Dans notre étude, 43 malades ont été suivis, quant aux autres, ils ont été perdus de vue après avoir reçu une lettre pour faire la RTH à Casablanca, à Rabat et à Agadir vu la non disponibilité de service de Radiothérapie au sein de CHU Med VI à cette époque(entre 2003 et 2010).

Chez 10 malades, aucun traitement spécifique n'a été indiqué vu leurs mauvais état général OMS 4 (leurs indices de Karnofsky étaient à 20% chez 2 malades, à 30% chez 5 malades et à 40% chez 3 malades).

2.2. La Radiothérapie :

33 malades de notre série avaient bénéficié de la radiothérapie après chirurgie, Le délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie était de 2 mois. La RTH était dosée à 60 Gy pendant

6 semaines, l'étalement était hypofractionné à 2,5X16 pendant 4 semaines suivi d'un complément 2,5X8 pendant 2 semaines.

Parmi les 33 patients, 12 malades avaient reçu uniquement la radiothérapie alors que les autres avaient bénéficié d'une association à la chimiothérapie.

La décision thérapeutique de traiter seulement avec la radiothérapie, était basée sur l'âge avancé (plus de 70 ans) chez 4 malades et le manque de moyen chez les autres.

2.3. La chimiothérapie :

a. La chimiothérapie concomitante :

Avant 2005 et avant l'instauration du protocole de Stupp, au cours de la radiothérapie chez 3 malades de notre série, une chimiothérapie concomitante était indiquée, elle était à base d'étoposide.

b. Le Protocole de Stupp :

Ce protocole représente le gold standard dans le traitement du glioblastome selon l'OMS. Il repose sur une radiothérapie à 60 Gy à 30 fractions, associée à une chimiothérapie concomitante à base de témozolomide à dose de 75 mg/m²/jour pendant 42 jours, suivie après un mois de chimiothérapie à base de la même molécule à dose de 150 ou 200 mg/m² une fois par jour, pendant 5 jours, pour chaque cycle de 28 jours et pendant 6 cycles.

Ce protocole n'était administré que chez 18 malades de notre série vu le coût cher de cette molécule.

Tableau VI: Répartition des patients selon le traitement administré

Traitement	Nombre	Pourcentage
Chirurgie seule	10	16,13%
Chirurgie+Radiothérapie seule	12	19,35%
Chirurgie+Radiothérapie + Chimiothérapie concomitante	3	4,84%
Chirurgie+Protocole de Stupp	18	29,03%
Perdus de vue	19	30,65%

VI. Evolution :

1. A cours terme

En post-opératoire, un malade de de notre série avait présenté un abcès du scalpe, qui était traité par un drainage et une antibiothérapie.

Au cours de la radiothérapie, nos malades n'avaient présenté aucune complication.

Chez les malades ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (21 cas), nous avons noté la présence d'une anémie chez 14,28%, une thrombopénie chez 14,28%, une neutropénie chez 4,76%, et une neuropathie périphérique chez 4,76%.

Tableau VII : Les effets indésirables de la chimiothérapie

Les effets indésirables	Nombre de malades	Pourcentage
Thrombopénie	3 malades	14,28%
Anémie	3 malades	14,28%
Neutropénie	1 malade	4,76%
Neuropathie périphérique	1 malade	4,76%

2. A long terme :

L'évolution de nos malades était déterminée par l'indice de Karnofsky, amélioration ou non des signes cliniques, ainsi les critères de Mac Donald qui définissent la réponse complète, incomplète, la stabilisation et la progression.

Tableau VIII : Critères de Mac Donald.

Critères	Définition
Réponse complète	-Disparition du rehaussement tumoral en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum. -Et absence de corticothérapie -Et état neurologique stable ou amélioré
Réponse partielle	-Réduction > 50% de la composante tumorale rehaussée en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum -Et corticothérapie stable ou diminuée -Et état neurologique stable ou amélioré
Maladie stable	Autres situations
Progression	-Augmentation > 25% de la composante tumorale rehaussée ou nouvelle localisation en TDM ou IRM. -Ou corticothérapie stable ou augmentée -Ou dégradation neurologique

Dans notre série, l'évolution à 3 mois était marquée par une stabilisation chez 14 malades (32,56%), une aggravation chez 4 malades (9,3%), une rémission complète chez 9 malades (20,93%), une rémission incomplète chez 9 malades (20,93%), une récurrence chez 3 malades (6,98%) et le décès chez 4 malades (9,30%).

Tableau VIII : Répartition des malades selon leurs évolutions

Evolution	Nombre	Pourcentage
Stabilisation	14	32,56%
Aggravation	4	9,3%
Rémission complète	9	20,93%
Rémission incomplète	9	20,93%
Récurrence	3	6,98%
décès	4	9,30%

Parmi les 10 malades chez qui un traitement palliatif était indiqué, 4 cas sont décédés suite à un engagement cérébral secondaire à un œdème important.

Chez les 3 malades qui ont récidivé, une chimiothérapie palliative était indiquée à base de témozolomide.

Le pourcentage des survivants était de 74,19% à 6 mois, 45,16% à 12 mois, 24,19% à 18 mois et 11,3% à 24mois.

3. La survie :

- La médiane de survie globale était à 8 mois et demi.
- Les malades chez qui un traitement palliatif était indiqué, avaient une médiane de survie à 3 mois.
- Chez les malades mis sous radiothérapie seule après chirurgie, leurs survies variaient entre 3 et 9 mois avec une médiane de 5 mois et demi.
- La médiane de survie chez les cas traités par chirurgie, radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante à base d'Etoposide, était de 10 mois et demi.
- Les malades ayant reçu le protocole de Stupp, avaient une médiane de survie à 13 mois et demi.

DISCUSSION

I. Epidémiologie :

1. Fréquence et incidence :

Les tumeurs primitives du système nerveux central représentent approximativement 1% des tumeurs de l'adulte, et le glioblastome constitue la tumeur primitive la plus fréquente, il représente 19 à 25% des tumeurs primitives du système nerveux central selon Bauchet [7], 20,3% selon Dutertre [8], 20,34% selon Atiqui [9] et 10,47% selon Elfane [10].

Son incidence est variée selon la géographie, elle est de 5/100000 en Suisse [11] et aux Etats Unis [12], en France, elle est de 7,2 /100000 à Paris [13], 2,6/100000 à Brest cedex [14], 4,96/100000 à Gironde, et 7/100000 à Nice [15].

2. Age :

Le glioblastome peut survenir à tout âge avec un âge médian compris entre 46 et 64,5. Sa fréquence augmente avec l'âge. Dans notre série, l'âge médian était de 52,2 et la tranche d'âge la plus touchée était entre (60 et 70 ans) ce qui concorde avec les données de la littérature.

Tableau IX : Age de survenue des glioblastomes dans la littérature

Auteurs	Nombre	Extrême d'âge	Age médian	Tranche d'âge la plus touchée
Delion [16]	94	22-81	64,5	----
Bauchet [7]	952	-----	63,9	----
Mineo [17]	340	16-81	55	----
Bartolomei [18]	73	29-77	52	----
Malkoun [19]	46	40-77	61	----
Lonjon [20]	20	19-64	52	----
Rogger stupp 2002 [12]	64	24-70	52	----
Rogger stupp 2005 [21]	573	18-70	56	----
Hiroaki shimizi [22]	26	24-79	46	----
Elfane [10]	55	11-84	59	50-69
Notre série	62	9-76	52,2	60-69

3. Sexe :

La majorité des études rapporte la prédominance masculine. Dans notre série, le sexe masculin était atteint dans 67,75% et le sexe féminin dans 32,25%.

Tableau X : Répartition des glioblastomes dans la littérature en fonction du sexe

Auteurs	Homme	Femme	Sexe ratio
Delion [16]	52,1	47,9	1,09
Bauchet [7]	61,7	38,3	1,6
Mineo [17]	61	39	1,57
Bartolomei [18]	67,13	32,87	2,04
Malkoun [19]	69,5	29,5	2,28
Lonjon [20]	55	45	1,2
Rogger stupp 2002 [12]	61	39	1,56
Rogger stupp 2005 [21]	62,83	37,17	1,69
Hiroaki shimizi [22]	57,7	42,3	1,36
El fane [17]	58,18	41,81	1,39
Notre série	67,75	32,25	2,1

4. Facteurs de risque:

4.1. Les facteurs intrinsèques:

a. Ethnie:

Il existe une différence de répartition des glioblastomes selon l'ethnie. Le risque relatif de développer cette tumeur est de 1,7% chez les blancs caucasiens comparativement aux non caucasiens [23]. Quant à l'incidence de survenue du glioblastome au Japon, il reste diminué [24]. Elle est de 3,99/100000 chez les blancs en Californie contre 1,91/100000 chez les noirs [25].

b. Prédisposition génétique :

Certains syndromes génétiques sont connus pour prédisposer les individus à des cancers. Il est estimé que 1% des gliomes seraient liés à des maladies génétiques [26] [27].

Les syndromes de susceptibilité héréditaire aux glioblastomes décrits sont :

- La neurofibromatose de type 1.
- Le syndrome de Li-Fraumeni.
- La sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Le syndrome de Turcot [15].

Des études faites ont montré que l'incidence de glioblastome est estimée de 1/4000 chez les patients atteints de NF type 1 et elle est de 1/100000 chez les patients porteurs de NF type 2. Une augmentation de l'incidence du glioblastome était aussi remarquée chez les patients atteints de syndromes de Turcot [28].

La présence d'un glioblastome dans la famille multiplie par facteur de 2 à 3 le risque de survenue de cette tumeur [29].

Dans d'autres études, il est mentionné qu'il y a une augmentation du risque de survenue de glioblastome chez les patients dont un membre de la famille est porteur d'un cancer de l'estomac, du colon, de la prostate ou de la maladie d'Hodgkin [29].

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

c. Allergie :

Plusieurs études cas témoin et cohorte ont confirmé de manière homogène la réduction du risque du glioblastome chez les sujets ayant un terrain d'atopie [24] [30], ainsi que chez les patients ayant une maladie auto-immune (PR, SEP ...) [31].

d. Polymorphisme génétique :

L'identification de traits génétiques individuels susceptibles d'interagir avec des facteurs extrinsèques constitue une voie de recherche pleine d'avenir. Différents systèmes ont été étudiés généralement à cause de leurs implications dans le métabolisme des toxiques et autres carcinogènes et leurs propriétés de réparation de l'ADN, mais les résultats ont été contradictoires [24].

Concernant les systèmes de réparation de l'ADN et principalement les XRCC. Une association du polymorphisme du groupe XRCC1 et XRCC3 serait associée à une augmentation du risque de survenue du glioblastome [32].

Pour des études faites sur ERCC/acronyme anglo-saxon pour excision repair cross-complementing, les résultats étaient contradictoires [33].

En revanche les ERCC2 sont significativement impliqués dans la survenue de glioblastome [34].

Différents gènes impliqués dans le métabolisme des folates, de l'asthme, et dans certains polymorphismes de métalloprotéase de la matrice (acronyme anglo-saxon) ont été étudiés [24].

4.2. Facteurs extrinsèques :

a. Composé nitrosé, habitudes alimentaires et de vie :

Plusieurs hypothèses concernant l'incrimination des composés nitrosés provenant de sources alimentaires (viande, fumée, modalité de traitement de l'eau...), ou non alimentaire (tabac, exposition professionnelle...) dans l'apparition du glioblastome ont été étudiées, les résultats étaient soit négatifs, peu significatifs ou contradictoires [24].

Une méta-analyse a objectivé une augmentation du risque de survenue de glioblastome chez les tabagiques actifs [35] ou passifs [23].

Dans notre série, le pourcentage des tabagiques était de 16%.

Il est à noter que la consommation de carotène, certaines fibres alimentaires et certains phytoestrogène réduirait le risque [36].

b. Infection :

Plusieurs virus ont été étudiés pour confirmer ou infirmer leur causalité dans l'apparition de glioblastome.

Les résultats ont montré qu'il y a une relation inverse entre la survenue du GBM et les infections liées au virus varicelle-zona en particuliers et aux autres herpes [37].

c. Métaux :

L'exposition au plomb était le sujet de plusieurs études à la recherche de son incrimination dans l'apparition du GBM. Ces études ont confirmé la relation entre l'exposition au plomb et l'augmentation du risque de survenue de glioblastome [38] [39].

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

d. Pesticide :

Des études épidémiologiques, menées aux Etats Unis, en France et en Scandinave, ont objectivé un excès de survenue de GBM au milieu rural et cet excès est estimé à 30% suite à l'usage de pesticides [40] [41].

La causalité de pesticide dans l'apparition de tumeurs cérébrales était confirmée dans des essais cliniques chez l'animal [24].

Neglia a parlé de l'augmentation du risque de survenue de GBM de plus de 50% suite à une radiothérapie cérébrale, en relation très significative avec la dose reçue [42].

Les champs électromagnétiques ont été aussi étudiées mais les résultats étaient contradictoires [43].

La relation entre l'usage du téléphone portable et la survenue du glioblastome n'est pas significative, cependant, une étude récente suggère une augmentation du risque de survenue de gliome de 50% pour une utilisation supérieure à 10 ans [44].

e. Médicaments :

Des études sur les AINS ont objectivé que la prise de 600 comprimés d'AINS (aspirine, ibuprofène), réduit le risque de survenue de glioblastome [45] [46]. L'administration des antihistaminiques à long terme au cours d'un asthme ou allergie augmente aussi, par un facteur de 3,5 le risque de survenue de glioblastome [46].

La consommation pour une longue durée des anti-oxydants alimentaires réduit le risque de survenue de cette tumeur avec un index élevé de certains phytoestrogène en particulier daidzeine [47].

L'usage d'un traitement hormonal substitutif pour diminuer les symptômes de la ménopause réduit le risque de survenue de glioblastome [48].

II. L'oncogenèse :

Le GBM est une tumeur de haut grade de malignité qui peut survenir de novo ou secondairement à un astrocytome de bas grade de type II ou III préexistant [49,50]. Les travaux en matière de biologie moléculaire ont permis la détermination d'un certain nombre d'altérations génétiques, intéressant les voies de signalisation cellulaire, pouvant intervenir dans la survenue des deux formes de la tumeur.

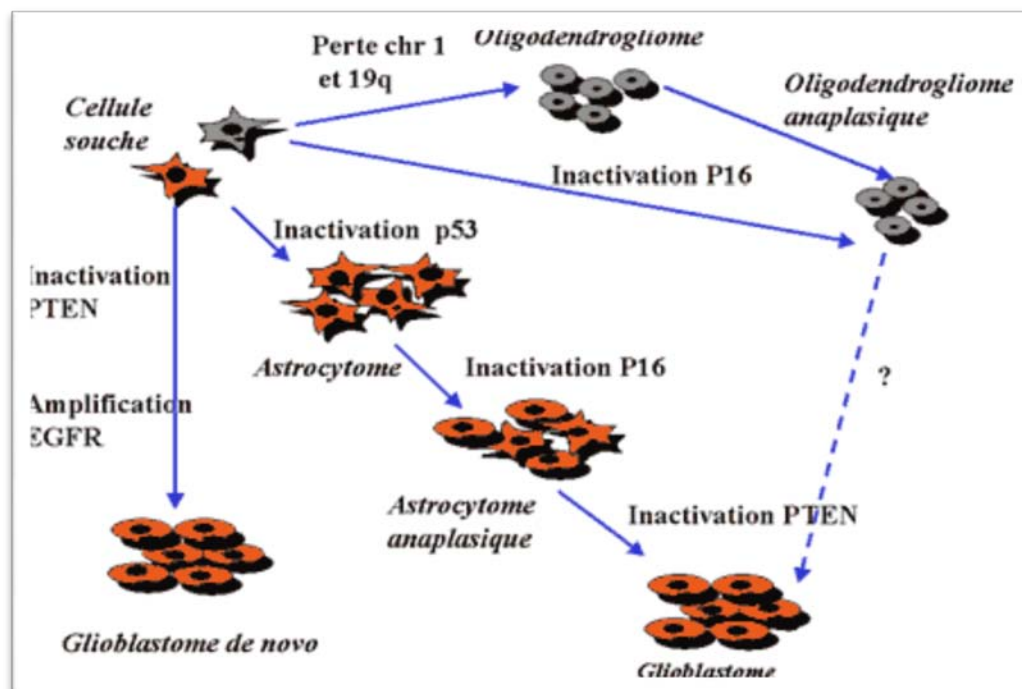


Figure 8 : Modèle hypothétique d'histogénèse des gliomes et altérations moléculaires récurrentes observées [49]

L'intérêt de l'étude moléculaire est:

- l'attribution d'altérations spécifiques à des catégories définies de GBM.
- la caractérisation des origines cellulaires de chaque catégorie tumorale et des relations significatives avec les durées de survie.

- une connaissance précise de la validité thérapeutique selon la catégorie et un cadre unifié pour entreprendre l'étude de thérapies raisonnées.

1. L'oncogenèse du glioblastome : cellules souches tumorales.

Les GBM primitifs seraient issus d'un contingent de cellules souches neurales qui auraient acquis un potentiel tumorigène à la faveur d'événements moléculaires de plusieurs natures (aberrations chromosomiques, mutations, dérégulation d'expression par événements épigénétiques, etc.) leur conférant un phénotype malin. Ces CST, ainsi que des cellules progénitrices déjà engagées dans un lignage (et donc ayant plus ou moins perdu leur capacité d'auto-renouvellement, tout en acquérant un statut « prédifférencié »), seraient capables de reconstituer la tumeur [49].

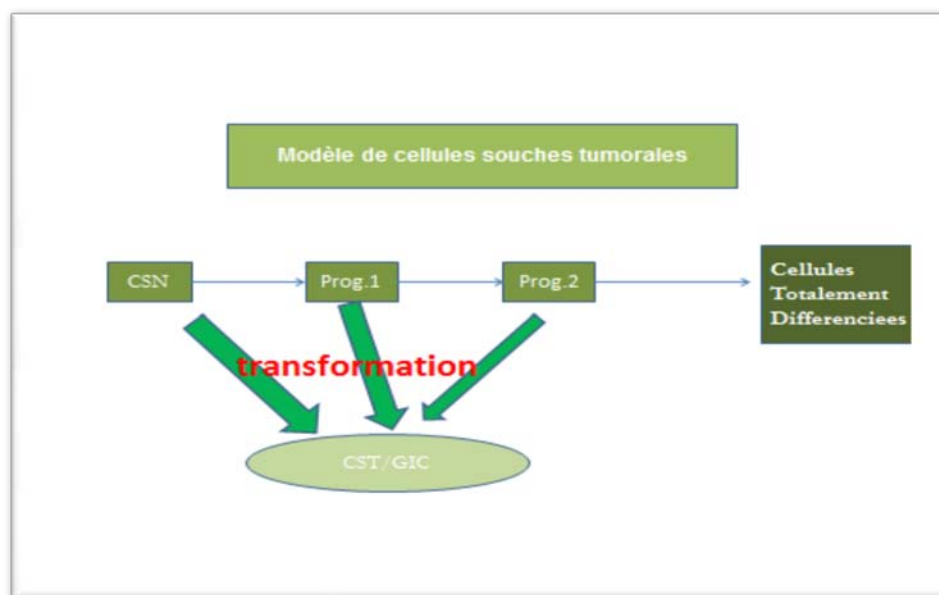


Figure 9 : Modèle de gliomagenèse par les cellules souches tumorales (GST) [49].

Un travail d'un groupe espagnol a apporté des arguments en faveur de la notion de CST ou GIC (glioma-initiating cells) selon leur terminologie [46]. Il démontre le rôle joué par la TGF- β qui est une cytokine aux effets pléiotropes directement impliqué dans l'auto-renouvellement de cellules souches embryonnaires. Il est surexprimé dans les gliomes de haut grade et dans les

neurosphères de GIC, et la LIF (leukemia inhibiting factor), qui est une cytokine qui intervient également dans l'autorenouvellement de cellules souches. La LIF est surexprimé dans les gliomes de haut grade et dans leurs neurosphères[49].

Le mécanisme moléculaire de ces événements a été établi (figure16). En fait, il existe un axe TGF- β -LIF qui active la voie JAK-STAT. Dans le détail, TGF- β se lie à son récepteur et le couple ainsi formé induit la phosphorylation des facteurs SMAD 2 et 3 qui se lient à SMAD 4. Les complexes SMAD sont transloqués dans le noyau où ils stimulent directement le promoteur de LIF par le biais d'un SBE (smad-binding element). À son tour, LIF induit la phosphorylation de sa cible STAT3 (Y705) via la voie JAK-STAT. Cette cascade est responsable de la stimulation des CST/GIC (autorenouvellement et blocage de la différenciation) et de la propagation tumorale [49].

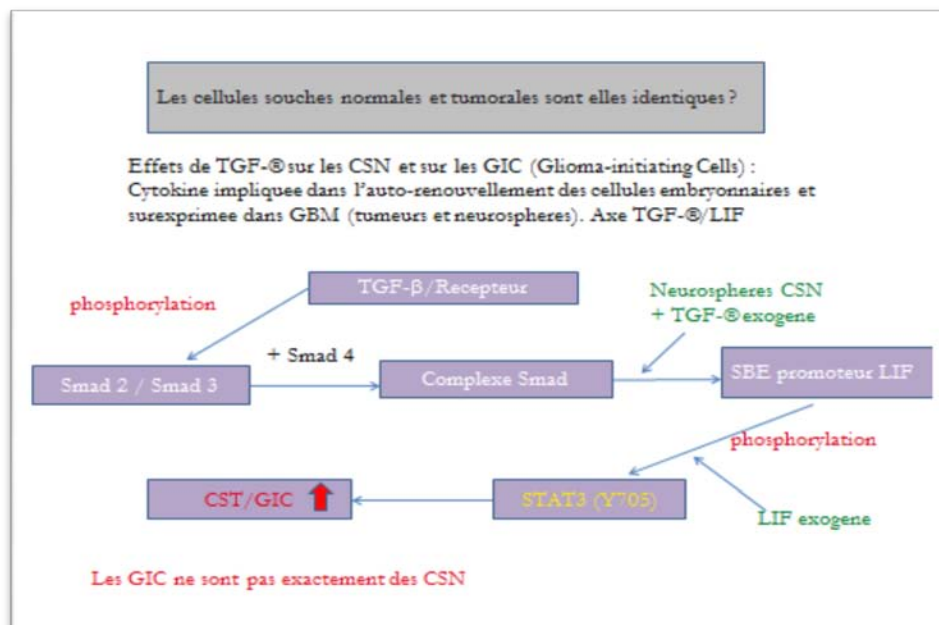


Figure 10 : Rôle de la voie TGF- β dans la croissance des GIC (Glioma Initiating Cells) [49].

Un autre travail publié en avril 2010 vient d'apporter des éléments qui démontrent le caractère hétérogène des CST. Les auteurs ont établi dans des conditions adéquates des cultures de neurosphères à partir d'une série de GBM. Ils ont tout d'abord constaté que toutes les cultures réussies provenaient de tumeurs où une perte d'expression du gène PTEN était présente. Un tri cellulaire par FACS sur le critère de l'expression/absence d'expression de

CD133, tant sur les tumeurs fraîches que sur les cultures de neurosphères, a révélé la présence d'au moins trois types de populations capables de s'auto-renouveler (ce qui traduit un caractère de cellule souche): le type I constitué de cellules CD133⁻ et exprimant le marqueur FABP7/BLBP (une protéine gliale qui a été associée au potentiel invasif et à un mauvais pronostic) et la nestine (marqueur de cellules souches neurales); le type III également constitué de cellules CD133⁻ mais exprimant des marqueurs retrouvés dans des progéniteurs plus avancés dans une différenciation tels TBR2, DLX2, CUTL2 ; enfin, le type II contient des cellules CD133⁻ et des cellules 133⁺[49].

2. Altérations génétiques :

Les études moléculaires faites sur le glioblastome ont mentionné l'altération conjointe des 3 grandes voies de contrôle du cycle cellulaire qui sont :

- La voie des récepteurs de la tyrosine-kinase aux facteurs de croissance.
- La voie de P53
- La voie du retinoblastome RB1

2.1. Voie RTK/RAS/PI3K :

D'après Les données du Cancer Genome Atlas Research Network (2008) l'altération de cette voie est retrouvée dans 88 % des GB [50]. Il s'agit d'altérations génétiques induisant l'activation du PI3K responsable d'une cascade d'événements conduisant à la prolifération cellulaire et à l'inhibition de l'apoptose. Le mécanisme de ces altérations est secondaire soit à une mutation ou délétion homozygote de trois gènes suppresseurs de tumeurs : NF1, PTEN, PIK3RI, soit à une mutation ou amplification de récepteurs de facteurs de croissance EGFR (epidermal growth factor receptor), ERBB2, PDGFRA, MET, PI3KCA, AKT.

Cette voie est altérée dans le glioblastome primaire ainsi que dans le glioblastome à composition oligodendrogliale [51].

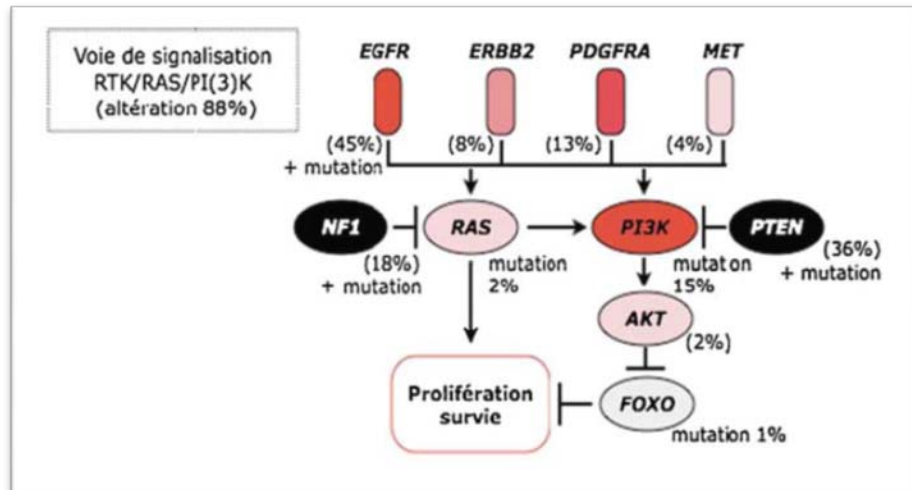


Figure 11 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation EGFR/RAS/NF1/PTEN/PI3K [52].

2.2. Voie TP53/MDM2/MDM4/p14 :

Cette voie est altérée dans 87 % des GB [50]. La voie de p53 joue un rôle primordial dans la régulation de la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN en entraînant l'arrêt du cycle cellulaire. Elle peut être inactivée par différents mécanismes soit une mutation ou délétions homozygotes de p53, amplification de MDM2 qui entraîne la dégradation de p53 ou l'inactivation de p14ARF, produit du locus CDKN2A, qui inhibe MDM2.

Cette voie est altérée surtout dans le glioblastome secondaire [51].

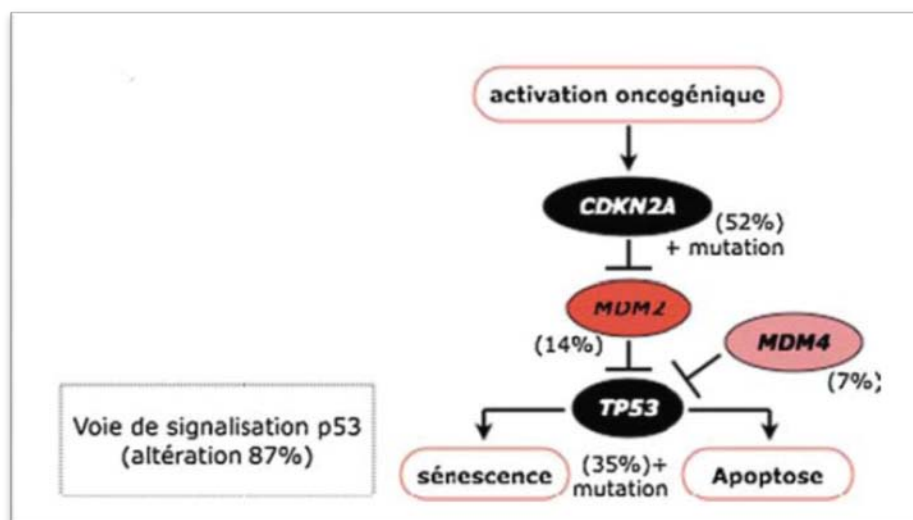


Figure 12 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation TP53/MDM2/MDM4/p14 [52].

2.3. Voie p16INK4a/CDK4/RB1 :

La protéine Rb, dans sa forme hypophosphorylée, est une protéine dont le rôle est le contrôle négatif sur la prolifération cellulaire en se liant au facteur de transcription E2F. La phosphorylation de Rb par le complexe cycline D1-CDK4-CDK6 entraîne la libération de E2F qui promeut l'entrée dans le cycle cellulaire. L'altération de cette voie est observée dans 78 % des glioblastomes [50], elle peut se faire soit par inactivation du gène RB1 codant pour la protéine Rb (délétion, mutation ou méthylation), soit par amplification de CDK4 qui entraîne la phosphorylation de Rb, soit par inactivation (délétion ou méthylation) de p16/CDKN2A qui inhibe CDK4.

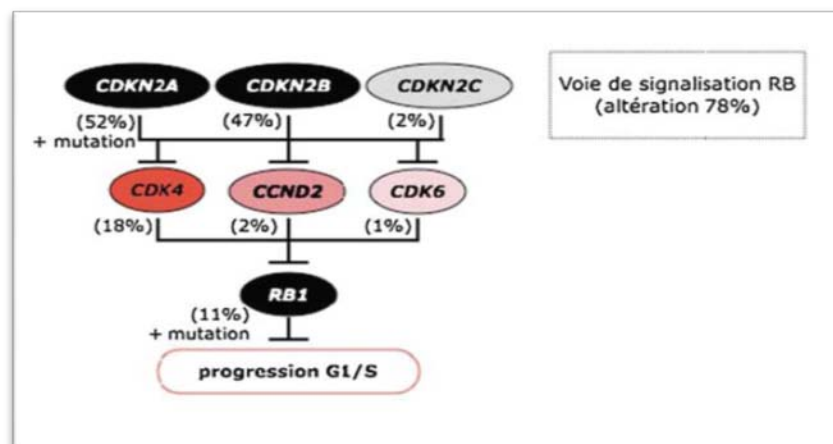


Figure 13 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation p16INK4a/CDK4/RB1 [52].

2.4. Autres :

- Délétions chromosomiques 1p/19q : Les tumeurs qui présentent des délétions combinées et complètes des bras 1p et 19q sont des oligodendrogliomes qui sont plus aptes à répondre à la chimiothérapie et dont les porteurs ont une plus longue survie sans réapparition de la tumeur, mais rechutent finalement en développant un GBM secondaire [53].
- Mutations des gènes métaboliques isocitrates déshydrogénases 1 et 2 (IDH1 et IDH2 ; bande chromosomique 2q33) : les mutations d'IDH1 étaient quasiment absentes dans les GBM primitifs, mais présentes dans 88 % des GBM secondaires et dans une majorité des oligodendrogliomes (69 %) et de tumeurs astrocytaires mixtes (68 %) [54].

- Méthylation du promoteur du gène codant pour l'enzyme MGMT : MGMT est une enzyme de réparation qui élimine les adduits alkylés liés à l'O6 (et parfois l'O4) de la guanine. L'enzyme protège les cellules normales contre les carcinogènes, mais aussi les cellules tumorales contre les agents alkylants tel le témozolomide (Temodal®) [49].

3. Angiogenèse [49] :

Dans le cerveau sain, la barrière hémato-encéphalique est formée de trois types de cellules (endothéliales, péricytes, astrocytes) constituant une sorte de corridor par où transite un flot de molécules placé entre la circulation générale et le tissu cérébral. Au cours du développement tumoral, les exigences de ce développement créent un état hypoxique qui induit un switch angiogénique, lequel induit une prolifération endothéliale, une nécrose et une dislocation des réseaux vasculaires existants et la création de néovaisseaux caractérisés par un diamètre élargi, une perméabilité accrue, une prolifération endothéliale intense. L'expression accrue de VEGF est associée à ces événements. L'élévation de la perméabilité vasculaire est responsable d'une augmentation de la pression interstitielle conduisant à des œdèmes.

L'angiogenèse tumorale passe par 3 étapes :

1er étape : Il implique l'angiopoïétine (Ang-1) et son récepteur Tie-2 dont le rôle est de conditionner la stabilité de la vasculature. Dans un contexte d'hypoxie, c'est Ang-2 qui est « up-régulé » dans les cellules endothéliales, ce qui provoque la régression initiale des vaisseaux observée au cours de l'angiogenèse tumorale précoce ainsi que l'augmentation des matrix métalloprotéases 2 (MMP2), en conjonction avec VEGF, promeut la poursuite du processus angiogénique.

2ème étape : cette étape est caractérisée par une dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire locale (MEC) dans laquelle les collagénases MMP-2 et MMP-9 sont directement impliquées. Les facteurs VEGF, FGF interviennent également pour potentialiser le processus angiogénique.

3ème étape : Les cellules endothéliales prolifèrent et migrent vers des cellules tumorales qui expriment des facteurs proangiogéniques. Cette activation des cellules endothéliales stimule l'expression de molécules d'adhésion localisées à la surface cellulaire : intégrines et CD44.

4. Invasion tumorale :

L'invasion tumorale des GBM fait intervenir plusieurs mécanismes moléculaires se déroulant schématiquement en trois étapes :

4.1. Adhésion à la matrice extracellulaire :

Une surexpression des molécules d'adhésion cellulaire sur la surface des cellules tumorales, permet à ces dernières de se fixer sur la matrice extracellulaire, se préparant ainsi à interagir avec elle. Parmi les principales molécules d'adhésion surexprimées sur la surface des cellules du glioblastome ont retrouvé les intégrines de la famille des $\beta 1$ ayant pour ligands la fibronectine, la laminine et la tenacine [55], la NCAM de la superfamille des immunoglobulines et la glycoprotéine N-cadhérine ayant pour ligands respectivement la protéine NCAM et la cadhérine [56] et la molécule CD44s ayant pour ligands l'acide hyaluronique, l'ostéopontine, la laminine et la fibronectine [57].

4.2. Lyse de la matrice extracellulaire :

Après adhésion à la matrice extracellulaire, les cellules tumorales procèdent à la destruction de cette dernière en sécrétant des enzymes protéolytiques, en association avec les cellules endothéliales et les cellules du stroma, des enzymes protéolytiques [49].

L'urikinase-type plasminogen activateur (UPA) et son inhibiteur PAI 1, les métalloprotéinases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs tissulaires TIMP ainsi que les peptidases de la famille des cystéines lysosomales appelées cathépsine, sont surexprimés par les cellules tumorales du GB et constituent les principales protéases responsables de la lyse de la matrice extracellulaire [58]. Leur expression a un impact pronostic suggéré par certaines études [59].

Après destruction de la matrice extracellulaire, elle subit un large remodelage par rapport à celle du tissu cérébral normal : l'acide hyaluronique, la laminine, la fibronectine et l'ostéopontine sont surexprimés [60].

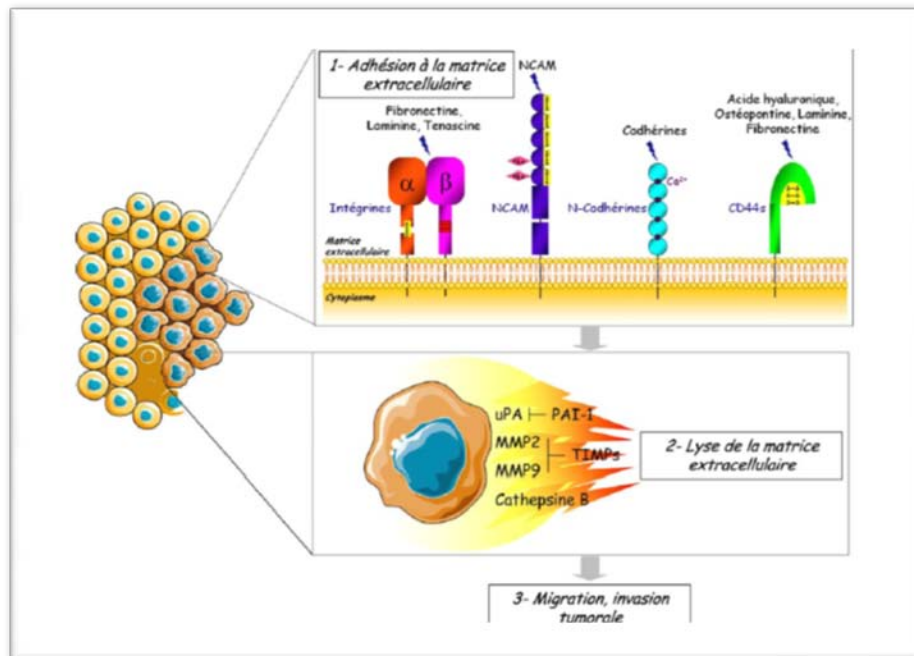


Figure 14 : Les trois étapes de l'invasion tumorale par les cellules du glioblastome [52]

4.3. Migration tumorale :

Après adhésion, lyse et remodelage de la matrice extracellulaire, les cellules du GBM se créent un micro-environnement propice et idéal pour la migration d'autres cellules tumorales envahissant ainsi le tissu cérébral normal.

III. 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 3 mois dans plusieurs études [9] [10] [61], inférieur à 4 mois chez

89% des cas selon Bauchet [7]. Dans notre série, le délai d'évolution était compris entre une semaine et 2 ans, avec un délai moyen de 25 semaines.

2. Le motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent était le déficit moteur dans 66,12%, suivi de syndrome d'HTIC dans 52,22%, puis les crises convulsives dans 22,58%, et enfin le trouble de langage dans 20,9%.

3. Les signes cliniques :

Le mode d'expression d'un processus expansif intracrânien procède de deux mécanismes physiopathologiques essentiels : l'infiltration tumorale du parenchyme cérébral et les phénomènes compressifs liés à l'œdème péri lésionnels, aux compressions veineuses péri tumorales, ou au blocage des voies du LCR. L'énoncé de ces 2 mécanismes physiopathologiques élémentaires laisse présager des symptômes et signes possible que l'on classe sous 3 rubriques :

- Symptômes de dysfonctionnement encéphalique.
- Symptômes liés au caractère expansif de la lésion.
- Syndrome lésionnels focalisé. [62]

3.1. Etat général :

L'indice de Karnofsky est un outil d'évaluation des capacités fonctionnelles couramment utilisé en cancérologie comme indicateur pronostic et moyen de surveillance thérapeutique. Il doit être précisé en pré et en post-opératoire. [Annexe2]

Dans notre série, cet indice variait entre 20 et 100% avec une moyenne de 72,42.

Tableau XI : Indice de karnofsky selon les études

Auteurs	Variation de l'indice de karnofsky	Indice moyen
Chang [63]	----	79
Lonjon [20]	----	82
Delion [16]	40 ---100	76,5
Bauchet [7]	10 ---100	80
Notre série	20 ---100	72,42

Le score de l'OMS est un autre outil qui permet l'évaluation de l'état général, elle joue un rôle primordial dans la décision thérapeutique. [Annexe 3]

Le Mini Mental State Examination (MMSE) est un instrument d'évaluation des fonctions cognitives qui constitue un facteur pronostique. Sa facilité d'administration, sa rapidité ainsi que l'étendue des fonctions explorées l'ont rapidement imposé parmi les instruments d'évaluation brève des fonctions cognitives et il est largement répandu dans le monde entier [Annexe 4].

Dans notre série, cet instrument n'était pas utilisé pour l'évaluation de nos malades.

a. Symptômes liés au caractère expansif de la lésion:

• Syndrome d'hypertension intracrânienne :

Ce syndrome traduit l'augmentation du contenu crânien secondaire soit au volume tumoral en lui-même, à l'œdème peritumoral et l'hémorragie intra tumorale.

Il est fait de céphalée à prédominance matinale bilatérale lancinante avec renforcements paroxystiques apparaissant lors du changement de position, lors de la toux et de l'éternuement, associé à une tendance nauséuse voire des vomissements faciles en jet.

Le syndrome d'HTIC était retrouvé chez 10,6% des patients chez Delion [16], 18% chez Bauchet [7], 18,3% chez Gregory [61] et 60% chez Lonjon [20]. Dans notre série il était de 53%.

a-1 Les céphalées :

Les céphalées constituent un symptôme majeur dans le glioblastome qu'elles soient isolées ou associées au vomissement ou au trouble de conscience.

Dans notre série les céphalées isolées étaient présentes chez 25,8% des cas en comparaison avec 28% chez Bauchet [7] et 57,3% chez Chang [63].

a-2 Les Vomissements :

Ils sont caractéristiques du syndrome d'HTIC quand ils sont faciles, en jet, indépendant au repas, associés à des céphalées qu'ils peuvent calmer.

Dans notre série, 53% de nos malades présentaient des vomissements.

a-3 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 voir un coma profond avec une rigidité de décérébration et des troubles neurovégétatifs en rapport avec un engagement.

Dans notre étude, 8,06% des malades présentaient des troubles de la conscience.

a-4 Le trouble de la vision:

Qu'il soit d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une cécité ou d'une altération du champ visuel.

Dans notre série, on a signalé une baisse de l'acuité visuelle chez 16,12% de nos malades, une cécité chez 3,22% et un strabisme divergent chez 3,22%.

a-5 Le Syndrome cérébelleux :

Ce syndrome semble inhabituel dans les GBM hémisphériques, mais une tumeur volumineuse occasionnant une HTIC importante peut comprimer le cervelet [64].

Dans notre série, nous avons noté un syndrome cérébelleux chez 4 patients (6,45%).

b. Le syndrome lésionnel focalisé.

b-1 le déficit moteur :

Le déficit moteur constitue un symptôme majeur qui traduit l'atteinte corticale par envahissement, compression ou par un biais vasculaire.

Dans plusieurs études, le déficit moteur était le révélateur de la maladie, il était estimé à 38% selon Delion[16], 35,9% selon Chang [63], 45% selon Lonjon[20] et 66,16 dans notre série.

b-2 Le déficit sensitif :

D'intensité variée, il peut aller d'une hypoesthésie voire une anesthésie.

Dans notre série, le pourcentage des malades ayant ce trouble était de 6,45%.

b-3 Les crises comitiales :

Les crises comitiales traduisent l'irritation corticale. Elles peuvent être généralisées comme partielles.

La fréquence de ce symptôme varie selon les études.

Tableau XII : La fréquence des crises comitiales selon les études

Auteurs	Pourcentage
Délion [16]	18%
Bauchet [7]	26%
Lonjon [20]	25%
Mineo [14]	22%
Elfane [10]	21,81%
notre série	22,58%

b-4 Atteinte des nerfs crâniens :

L'atteinte des nerfs crâniens n'est pas négligeable, parmi les nerfs les plus touchés, on cite le nerf optique, le nerf pathétique, le nerf facial, et le nerf cochléo-vestibulaire. Les autres paires crâniennes peuvent être touchées.

Dans notre série, nous avons noté l'atteinte du nerf optique dans 19,35% de nos patients présentant une cécité, le nerf pathétique dans 3,22% présentant un strabisme divergent, le nerf facial dans 14,51% de nos malades ayant une paralysie faciale et le nerf cochléo-vestibulaire chez 6,45% qui ont présenté une hypoacousie.

c. Les Symptômes de dysfonctionnement encéphalique :**• Le Trouble des fonctions supérieures :**

Ils regroupent les troubles de langage, les troubles de mémoire et les troubles de comportement. Ils constituent un facteur pronostic majeur d'où l'importance de sa précision à l'admission.

Dans notre série, nos malades avaient présenté un trouble de langage dans 20,9%, un trouble de mémoire dans 11,3% et un trouble de comportement dans 4,8%.

Tableau XIII : Répartition des troubles de langage selon les études

Auteurs	Trouble de langage
Délion [16]	24,4%
Chang [63]	36,2%
Lonjon[20]	10%
Elfane[10]	20%
Notre série	20,9%

IV. Les données paracliniques :

L'imagerie reste le seul moyen à demander devant tout syndrome d'HTIC ou un syndrome de localisation ou atteinte des fonctions supérieures. Elle a comme objectifs de :

- Porter le diagnostic d'une tumeur cérébrale et éliminer les lésions non tumorales.
- Préciser la localisation de la tumeur.
- Décrire les caractéristiques morphologiques (structure, limite, volume, extension)
- Guider l'indication et la planification du geste chirurgical.
- Assurer la surveillance post-thérapeutique.

1. Les différents examens paracliniques:

1.1. La tomodensitométrie :

La TDM est encore très utilisée du fait de son moindre coût et de sa plus grande disponibilité. Elle a comme avantage de caractériser les calcifications de petite taille non visible en IRM et de mieux analyser les structures osseuses.

Les patients chez qui l'IRM est contre indiquée, la TDM spiralée, grâce à la reconstruction multiplan, permet l'appréciation de la localisation et des limites tumorales.

Malgré tout, elle reste moins performante que l'IRM en matière du glioblastome [62].

L'aspect du GBM en TDM sans injection de produit de contraste est sous forme d'image hypodense, parfois isodense ou hyperdense, souvent mixte. Ses contours sont irréguliers, la tumeur est entourée d'une hypodensité correspondant à l'oedème périlésionnel. Des calcifications peuvent être mises en évidence, traduisant l'ancienneté et la transformation maligne d'un gliome bénin [65]. Un effet de masse, responsable d'engagements cérébraux et d'hydrocéphalie, est souvent visualisé.

Après l'injection, la prise de contraste est hétérogène, proportionnelle au degré de néovascularisation.

Typiquement le GBM apparaît sous forme d'une hypodensité centrale, correspondant à la nécrose ou à une composante kystique, entourée d'une prise de contraste en anneau généralement de faible épaisseur à limites interne et externe irrégulières correspondant à la partie charnue de la tumeur. Cette prise de contraste est entourée d'un oedème péri-tumoral révélant un aspect en doigt de gant.

Dans notre série, la TDM a été demandée chez tous les malades et elle a permis d'évoquer le diagnostic chez tous les cas.

La taille tumorale dans le grand axe était comprise entre 3 et 9 cm, avec une moyenne de 6,04cm, avec la présence d'un effet de masse important sur la ligne médiane chez 46,77% de nos malades.

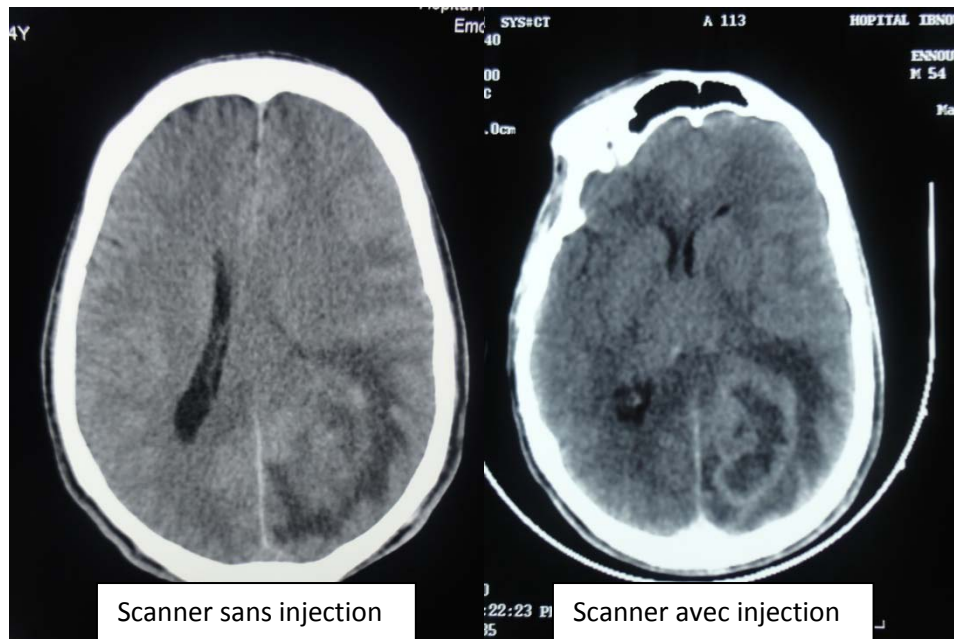


Figure 15 : Aspect scannographique du glioblastome

1.2. L'imagerie par résonance magnétique :

C'est l'examen clé pour le diagnostic des tumeurs cérébrales. Indiquée en première intention, l'IRM pourrait permettre d'éliminer les autres diagnostics différentiels [66,67, 68].

Elle est réalisée en séquences conventionnelles (T1, T2 et Flair), en séquence de diffusion, séquence de perfusion et en séquence de spectroscopie par résonance magnétique (SRM). Les résultats permettent d'évoquer le diagnostic, de guider l'attitude thérapeutique et d'établir le pronostic.

a. L'IRM en séquence conventionnelle:

L'IRM permet d'obtenir des coupes de tous les plans de l'espace et sa sensibilité bien supérieure dans l'évaluation des gliomes n'est plus à démontrer. De plus, elle permet de réaliser une exploration de la totalité du névraxe, nécessaire dans le bilan des tumeurs ayant une propension à disséminer aux méninges ou à la moelle.

Il faut réaliser au moins un plan en spT1 sans injection, au moins un plan en spT2, puis 3 plans de l'espace après injection de produit de contraste systématiquement. Pour les tumeurs non rehaussées par l'injection, un plan de coupe supplémentaire en spT2 orthogonal au premier est nécessaire.

L'injection de produit de contraste (chélate de gadolinium) doit être réalisée dans des conditions rigoureuses. La dose utilisée doit être toujours la même chez un patient donné, avec le respect d'un délai minimal de 10 min entre le moment de l'injection et la réalisation des séquences.

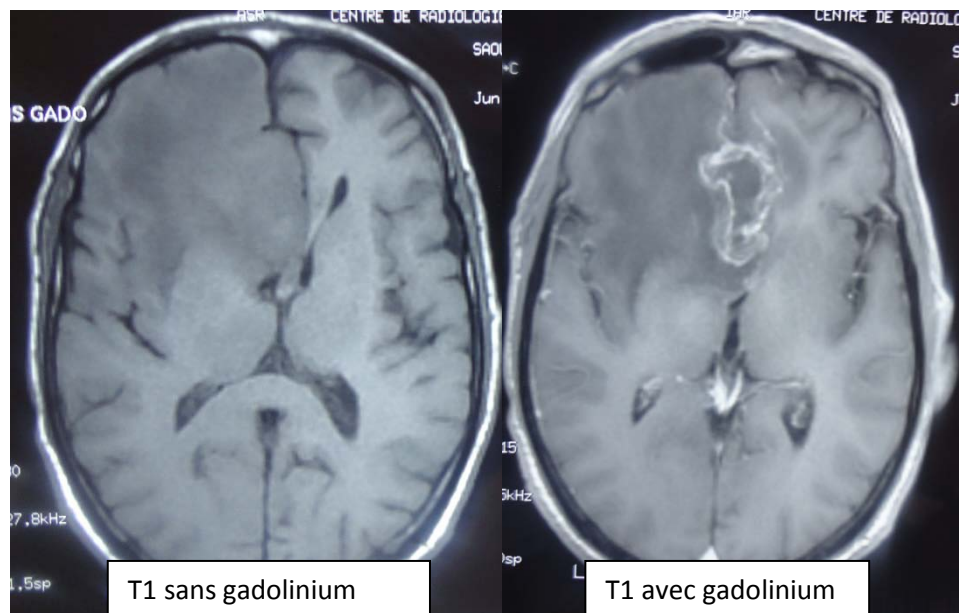
Les séquences fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) permettent d'obtenir des images fortement pondérées en T2 tout en annulant le signal du LCR.

Cette séquence permet une meilleure différenciation de la tumeur et de l'œdème, et une meilleure caractérisation des portions kystiques ou nécrotiques des tumeurs [69].

Le GBM apparaît généralement comme une masse de signal hétérogène, liée à la présence de foyers nécrotiques et/ou de formations kystiques aux contours irréguliers, en hyposignal T1, hypersignal T2 et Flair. Après injection de gadolinium, un rehaussement hétérogène nodulaire et/ou annulaire est retrouvé dans 98% des cas [70]. En périphérie de la lésion existe une plage en hyposignal T1, hypersignal T2, correspondant à l'œdème vasogénique réactionnel associé à un infiltrat tumoral le long des fibres de la substance blanche [66].



Dans notre série, l'IRM n'a été faite que chez 4 malades par manque de moy



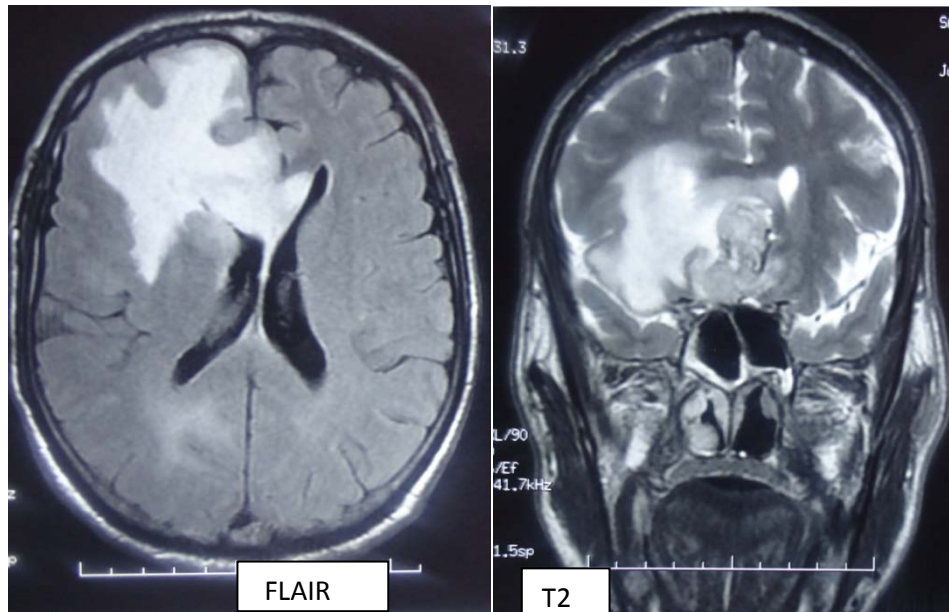


Figure 16 : L'aspect du glioblastome à l'IRM

b. IRM en séquence de diffusion :

Cette technique repose sur l'usage des gradients de diffusion appliqués dans les 3 directions de l'espace pendant les acquisitions ultrarapides en échoplanar.

On calcule un coefficient apparent de diffusion qui peut être retranscrit sur une cartographie couleur superposée à l'image anatomique d'origine. Ce coefficient de diffusion est plus élevé dans les tumeurs que dans le parenchyme sain.

L'imagerie de diffusion permettrait de différencier l'œdème de l'infiltration tumorale et de distinguer les portions nécrotiques et kystiques au sein des tumeurs. Elle apporterait des arguments pour différencier les gliomes des métastases [71]. Elle permet également de prédire le grade histologique des tumeurs astrocytaires [72].

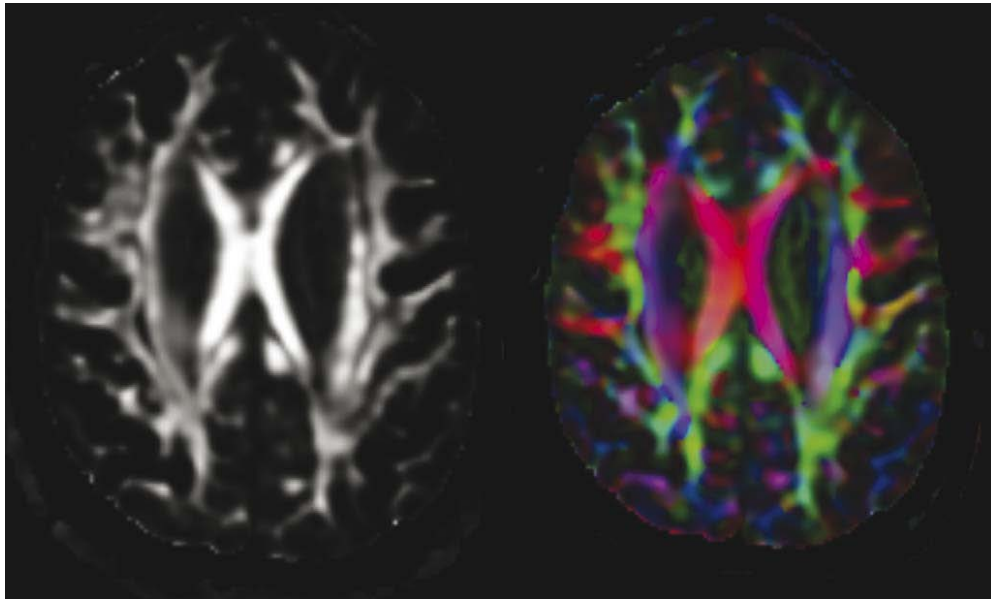


Figure 17 : IRM en séquence de diffusion [235]

c. IRM en séquence de perfusion :

Cette technique utilise des acquisitions dynamiques en échoplanar avec une injection de produit de contraste. Elle permet d'obtenir des courbes de l'évolution temporelle de la concentration du produit de contraste et d'évaluer ainsi le volume sanguin cérébral relatif (rCBV) dans chaque voxel. Dans les gliomes, il existe, d'une part, une bonne corrélation entre rCBV et la vascularisation des tumeurs, d'autre part leur grade histologique [73]. Cette technique paraît efficace pour quantifier la réduction du volume sanguin régional dans les tumeurs et le parenchyme sain après radiothérapie [74] et donc d'évaluer l'impact de cette thérapeutique sur ces structures.

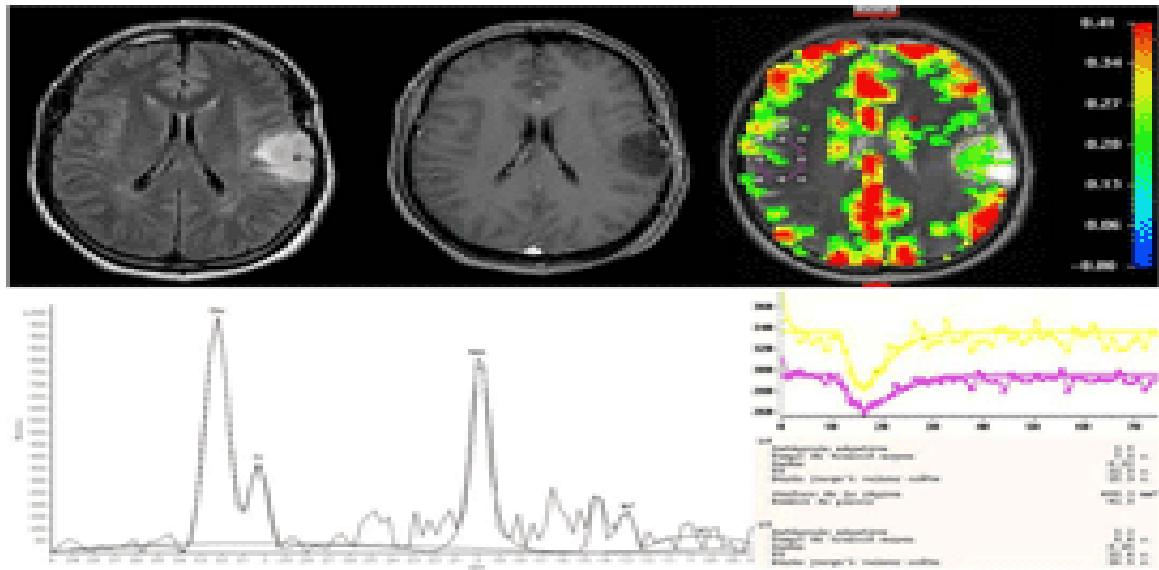


Figure 18 : L'imagerie morphologique (FLAIR, T1 après gadolinium), spectroscopie et courbe de perfusion du glioblastome [17]

d. IRM en séquence d'activation :

L'imagerie d'activation utilise une séquence 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.

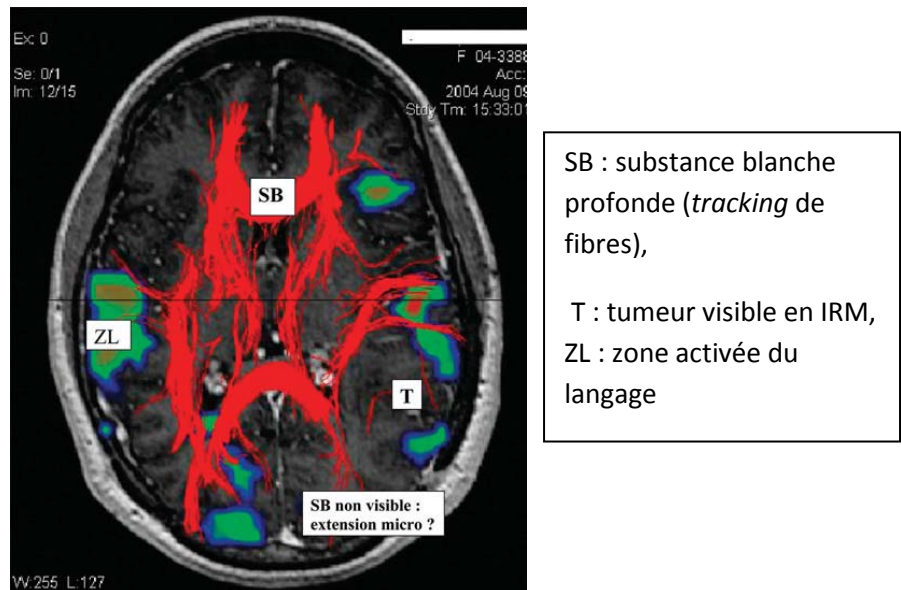


Figure 25: IRM d'activation et de tenseur de diffusion[17].

e. IRM en séquence de spectroscopie par résonance magnétique :

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique d'exploration du métabolisme cérébral qui peut être réalisée au cours d'un examen d'IRM conventionnel. Elle consiste à utiliser l'appareillage d'IRM (aimant, gradients, impulsion de radio-fréquence) pour quantifier certains métabolites dissous, présents au sein du parenchyme cérébral

Les principaux métabolites observables en SRM sont [75]:

- le N-acétyl-aspartate (NAA) est un acide aminé présent uniquement au sein des neurones : il diminue donc en cas de souffrance ou de mort neuronale ou en cas d'infiltration tumorale.
- la créatine/phosphocréatine (Cr) est un témoin du métabolisme énergétique : sa concentration est plus basse dans les cellules tumorales.
- la choline (Cho) est un marqueur de la synthèse et du catabolisme membranaire : c'est le marqueur le plus classique de la prolifération tumorale.
- le myo-inositol (ml) est un sucre présent uniquement dans la glie normale ou peu différenciée: sa concentration est souvent augmentée dans les tumeurs gliales de bas grade.

- les lipides libres (Lip) témoignent de la nécrose et de la mort cellulaire : leur concentration est souvent élevée dans les tumeurs de haut grade même en l'absence de nécrose radiologiquement visible
- le lactate (Lac) témoigne de la présence de processus ischémiques: c'est la principale espèce biochimique retrouvée dans les kystes tumoraux.

Dans le GBM, on aura également la présence d'un doublet de lactate et d'un pic de lipides libres, reflète, respectivement, de l'augmentation du métabolisme anaérobie et de la nécrose cellulaire [76]. La SRM permet également de prédire le grade histologique de la tumeur [22].

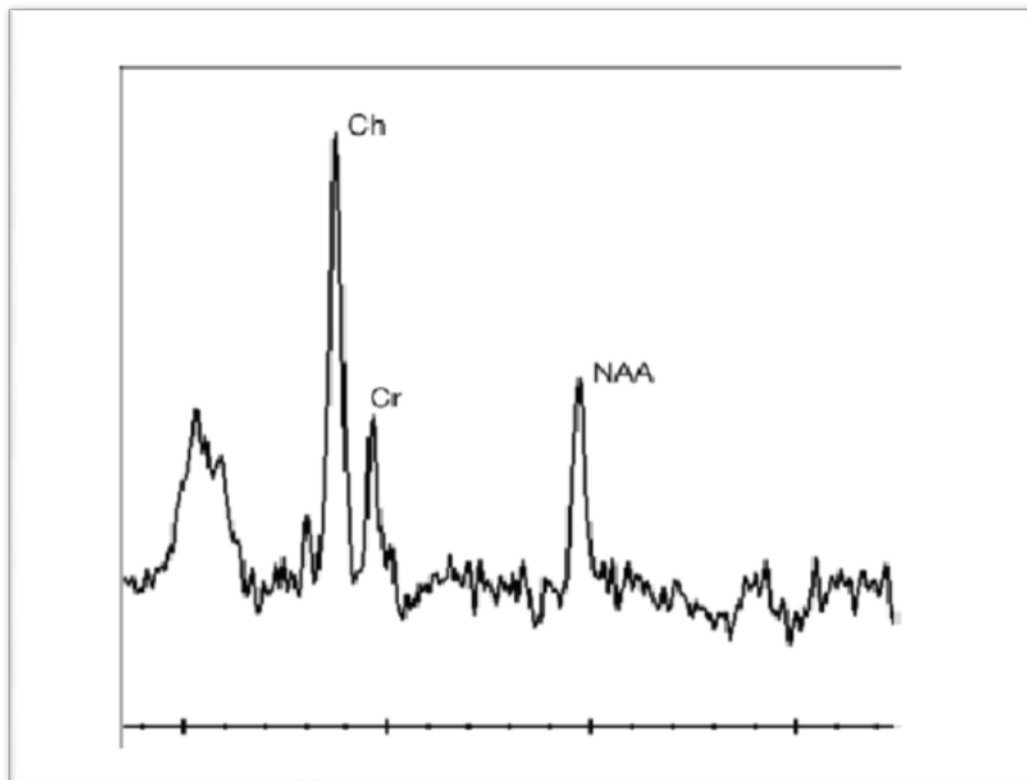


Figure 19 : Spectrogramme par résonance magnétique caractéristique d'une tumeur gliale de haut grade : effondrement du pic de N-acétyl-aspartate, élévation des pics de choline [75].

1.3. Tomographie par émission de positons (TEP) :

La TEP permet de suivre in vivo, avec une résolution spatiale de 1 à 5 mm dépendant de l'isotope utilisé, 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.

La captation du 18-FDG augmente avec le degré de malignité tumorale et peut avoir une valeur pronostique. Cependant, cet examen reste limité du fait de l'importance du métabolisme glucidique au sein du parenchyme cérébral normal, ce qui rend la différenciation entre tissu sain et tissu tumoral problématique [77].

La méthionine marquée au carbone 11 ou 11C-MET est actuellement le traceur de référence en neuro-oncologie.

La sensibilité diagnostique de la TEP 11C-MET varie entre 76 et 95% selon les études. La captation augmente avec le grade [78] et est inversement corrélée au pronostic [79].

1.4. Artériographie :

Elle sert uniquement dans la phase préopératoire pour étudier la néo-vascularisation intracrânienne. Elle peut montrer un refoulement des vaisseaux normaux par la tumeur, la présence de néo-vaisseaux tumoraux et un shunt artério-veineux [80].

Un seul malade de notre série a fait une artériographie préopératoire.

2. Localisation tumorale :

La classification topographique des tumeurs du SNC est aussi importante que la classification histologique tant sur le plan du diagnostic que sur celui du 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 [80,81,82,83].

Le GBM se développe principalement à l'étage sus-tentorial, le plus souvent dans la substance blanche des hémisphères surtout au niveau du lobe frontal, temporal et pariétal [84].

Le siège des GBM est généralement unilatéral et unique. La localisation préférentielle se révèle avec un taux de 40% au niveau du lobe temporal dans l'hémisphère dominant. Ils siègent rarement au niveau du tronc cérébral et du cordon spinal [84].

Le GBM cérébelleux représente moins de 1% de tous les GBM intracrâniens, il a un mauvais pronostic par sa diffusion locale rapide surtout vers le tronc cérébral et les méninges adjacentes [85].

Dans notre série, la localisation la plus préférentielle était pariétale, suivie de la région temporo-pariétale qui était atteinte dans 19,35% des cas. L'atteinte de l'hémisphère gauche était prédominante dans 51,62% par rapport à 48,38% à l'hémisphère droit.

Tableau XIV : Localisation du glioblastome dans les différentes séries

Auteurs	La localisation la plus fréquente	Côté droit	Côté gauche	Atteinte multifocale
Bauchet [7]	—	48,6%	46,1%	5,3%
Helseth [86]	—	45%	40,3%	—
Chang [87]	—	48,4%	47,1%	11,7%
Elfane [10]	Temporo-pariétale 25,45%	29,1%	43,63%	7,27%
Atiqui [9]	Temporo-pariétale 32,39%	45,07%	54,93%	5,63%
Notre série	Pariétale 29,03%	48,38%	51,62%	6,45%

V. Les données anatomopathologiques :

Les glioblastomes sont classés par l'OMS 2007 dans le groupe des tumeurs astrocytaires dont ils représentent la forme la plus maligne [88].

1. L'aspect macroscopique :

Macroscopiquement, le GBM apparaît sous forme de masse tissulaire, de coloration grisâtre, violacée, de consistance granuleuse molle. La tumeur peut être le siège de remaniements kystiques, hémorragiques et nécrotiques [89].

2. L'aspect microscopique [90]:

Il reflète la structure solide et infiltrante du glioblastome.

2.1. La composante solide :

C'est une composante formée de cellules tumorales en contact les unes avec les autres accompagnées d'une microangiogenèse se traduisant par la prise de contraste à l'imagerie et de nécrose, conduisant à l'aspect en cocarde caractéristique du glioblastome.

En plus de la densité cellulaire élevée, cette composante se caractérise par un polymorphisme cellulaire et nucléaire et de fréquentes mitoses.

Les cellules tumorales sont souvent difficiles à caractériser :

- Cellule avec cytoplasme eosinophile abondant évoquant des astrocytes.
- Cellules parfois multinuclées ou géantes avec aspect granulaire ou lipidisé des cytoplasmes(A).
- Cellules plus régulières à noyau arrondi et membrane nucléaire nette pouvant évoquer des oligodendrocytes (B).
- Cellules fusiformes agencées en faisceau (C).
- Cellules indifférenciées de petite taille dépourvue de cytoplasme.

La vascularisation se caractérise par une prolifération microvasculaire (endothéliocapillaire) (D).

Les foyers de nécrose sont visibles, il peut s'agir de large foyer représentant dans certains cas plus de 80% de la tumeur (E).

La nécrose palissadique est caractéristique du glioblastome.

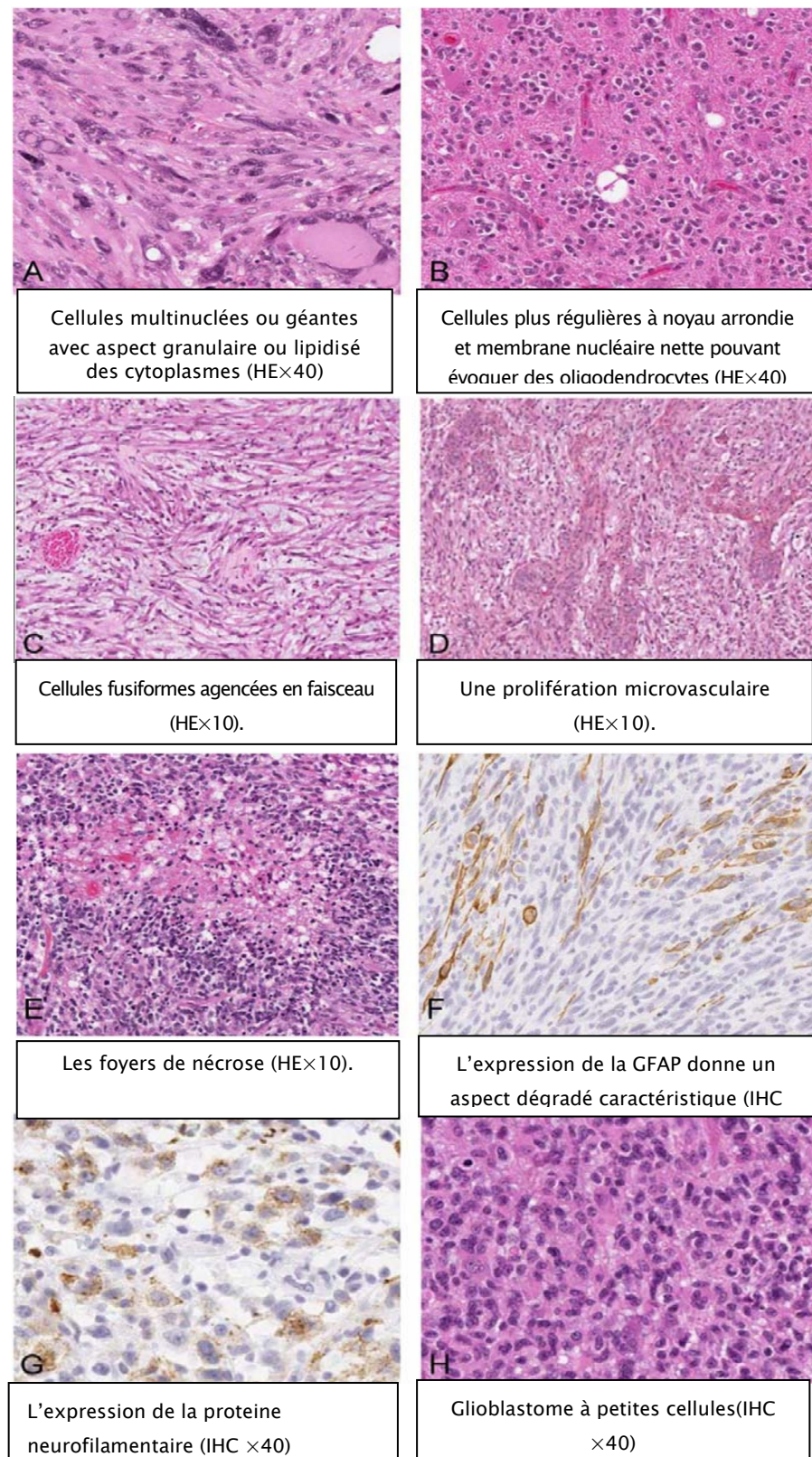


Figure 20 : Polymorphisme cellulaire du glioblastome

2.2. La composante infiltrante :

Cette composante est constituée de cellules qui infiltrent le parenchyme morphologiquement et fonctionnellement intact en absence de micro-angiogenèse.

Ces cellules peuvent apparaître sous forme de noyau nus souvent ovoïdes ou très atypiques dans un parenchyme cérébral présentant par ailleurs peu d'altération et absence de néoangiogenèse, et qui doit être confronté aux données morphologiques à l'imagerie.

2.3. La classification OMS 2007 :

Les glioblastomes et leurs variants :

- GBM à cellules géantes
- Gliosarcome

Les GBM avec aspects histologiques particuliers qu'il faut reconnaître et posent souvent des problèmes de diagnostic différentiel:

- GBM à petites cellules (H).
- GBM avec cellule lipidisées
- GBM avec contingent oligodendrogiale.

a. Les variants du glioblastome :

Un « variant » représente un sous-groupe de tumeurs qui présente, d'une part, des particularités histologiques, et d'autre part, un comportement biologique ou des altérations génétiques peu différentes du groupe dont il est issu.

Glioblastomes à cellules géantes : Ce sont des tumeurs de topographie corticale, survenant essentiellement chez le sujet jeune. Elles se caractérisent par des cellules de grande taille, pléiomorphe, à noyaux atypiques souvent multiples. Leur pronostic est meilleur.

Dans notre série, il s'agissait de glioblastome à cellules géantes dans 96,77%

Gliosarcomes : Cette tumeur a un aspect biphasique avec alternance de cellules globuleuses à cytoplasme éosinophile et de cellules plus fusiformes d'aspect mésenchymateux.

Le gliosarcome présente un profil génétique plus proche des GB secondaires que des GB primaires.

Dans notre série, le gliosarcome représentait 3,23% de l'aspect histologique.

b. Les patterns :

Un « pattern » se limite à des aspects histologiques particuliers, souvent plus rares ou inhabituels

Glioblastomes à petites cellules : Ils se caractérisent par une prolifération monomorphe de cellules arrondies ou ovoïdes à haut rapport nucléocytoplasmique. Les noyaux sont hyperchromatiques et les mitoses sont nombreuses. Ils posent un problème de diagnostic différentiel avec les oligodendrogliomes anaplasiques et les tumeurs neuroectodermiques primitives(H).

Glioblastomes avec cellules lipidisées : Ils renferment un nombre important de cellules de grande taille, parfois multinucléées avec des cytoplasmes surchargés en lipides. Ils posent un problème de diagnostic différentiel avec les xanthoastrocytoma pléomorphes.

Glioblastomes avec structures épithéliales et hétérologues : Ils se caractérisent par la présence de structures épithéliales adénoïdes d'aspect glandulaire ou encore épidermoïde exprimant la kératine. Le diagnostic différentiel se pose avec une métastase par un carcinome.

Glioblastome avec contingent oligodendrogial : La classification de l'OMS 2007 regroupe sous ce terme les GBM qui comportent deux territoires distincts associant des foyers typiques de GBM et d'autres similaires à un oligodendrogliome anaplasique. Ces tumeurs doivent être distinguées des authentiques oligodendrogliomes anaplasiques avec nécrose qui reste de grade III.

3. Les marqueurs utilisés d'intérêt diagnostic et pronostic :

3.1. Protéines du cytosquelette :

Les GBM se caractérisent par une expression constante des marqueurs astrocytaires, telle que la protéine gliofibrillaire acide (GFAP). L'expression de la GFAP est variable d'une cellule tumorale à autre, ce qui donne des aspects de <dégradés> caractéristiques (F).

D'autres protéines, moins utilisées en pratique courante, peuvent être recherchées : la protéine Olig2 ; la protéine neurofilamentaire (G) et la synaptophysine.

Dans notre série, l'anticorps anti-GFAP était positif chez 66,64% des 6 malades qui faisaient une étude immunohistochimique de leurs pièces opératoires.

3.2. Protéines du cycle cellulaire et récepteur de facteurs de croissance :

La fraction de prolifération évaluée avec l'anticorps anti-ki67/Mib1 est généralement élevée dans les GBMs. Cependant, elle peut varier d'un territoire à l'autre et n'élimine pas le diagnostic si elle est basse [91].

Une forte expression d'EGFR conforte le diagnostic de GBM [90]. En revanche, cette corrélation n'existe pas dans les gliomes à composante oligodendrogiale [92]. Il existe une excellente corrélation entre une forte expression de l'EGFR et l'amplification du gène, mais sa valeur pronostic est inconstante [93].

Certains glioblastomes expriment fortement P53 mais là encore la valeur pronostic est controversée [94].

La présence de mutations d'IDH1 est un facteur important de bon pronostic.

Plusieurs techniques différentes ont été utilisées pour détecter l'expression de la protéine MGMT en immunohistochimie qui joue un rôle primordial dans la décision thérapeutique.

Dans notre série, l'anticorps anti-Ki67 était positif chez 33,34% des 6 malades qui avaient bénéficié d'une étude immunohistochimie.

VI. Les métastases :

Le glioblastome est une tumeur locorégionale, avec toutefois, de façon non exceptionnelle, un essaimage à distance dans le névraxe, que ce soit par migration le long des fibres de la substance blanche [95] à l'origine des glioblastomes multifocaux ou par

dissémination méningée. Si de rares cas de métastases ganglionnaires cervicales ont été rapportés, les métastases systémiques sont, elles, tout à fait exceptionnelles [96].

Maryam FOURTASSI a rapporté quatre cas de gliomes malins (deux glioblastomes, un gliosarcome et un oligodendrogliome anaplasique) avec métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires et rénales [97].

1. Délai d'apparition :

Le délai d'apparition des métastases systémiques par rapport aux premiers symptômes de la tumeur primitive est variable. Elles surviennent entre 3 et 18 mois [96] [97]. Elles apparaissent toujours après crâniotomie. La chirurgie semble permettre la pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques [98].

2. Sites métastatiques :

Les métastases peuvent intéresser plusieurs sites dont les ganglions lymphatiques (30–56 %), poumons et plèvres (43–60 %), os surtout les vertèbres (14–30 %) et le foie (13–22 %) [98,99].

Dans notre série, deux malades avaient présenté des métastases. Les sites concernés étaient les méninges et les ventricules.

VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

Le GBM est parmi les tumeurs les plus agressives et son traitement reste un défi pour la thérapie moderne [100].

L'attitude thérapeutique habituelle après la confirmation histologique du GBM implique de suivre une stratégie thérapeutique multimodale associant la résection chirurgicale, la radiothérapie et la chimiothérapie (101,102) et un traitement médical pour assurer l'état d'hydratation et lutter contre l'œdème cérébral [18].

Cette stratégie thérapeutique permet d'obtenir des rémissions parfois durables, mais dans les principales séries publiées, la médiane de survie n'excède pas 18 mois [84].

1. Le traitement symptomatique :

1.1. Les mesures de réanimation :

Elle consiste essentiellement à rétablir un équilibre hydro-électrolytique et calorique correct par un apport généralement par perfusion du sérum glucosé, de plasma ou simplement par gavage si l'état du malade ne permet pas une alimentation normale.

1.2. Lutte contre l'HTIC :

La morbidité et la mortalité des tumeurs cérébrales sont généralement liées à l'œdème péritumoral à l'origine d'une hypertension intracrânienne (HTIC). Cet œdème de type vasogénique est caractérisé par l'augmentation du contenu en eau et en sodium entraînant une augmentation du volume du tissu cérébral.

La lutte contre l'HTIC consiste à administrer les corticoïdes, les diurétiques et les solutés hypertoniques.

a. La corticothérapie :

Depuis plusieurs années, la corticothérapie a pu montrer son efficacité sur la réduction de l'œdème cérébral au cours de la survenue du glioblastome qui se manifeste cliniquement par l'amélioration de l'indice de Karnofsky.

Aucune des études réalisées n'a permis de déterminer le choix de glucocorticoïde, la dose et la durée du traitement [103]. Des doses de charges de 120 mg de méthylprednisolone sont couramment utilisées en cas de déficit focal ou d'hypertension intracrânienne [104].

Les nouvelles recommandations proposent le dexaméthasone 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 [105].

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 :

Ils viennent renforcer l'action des corticoïdes.

Les diurétiques de l'anse (Furosémide) et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Acétazolamide) sont les plus utilisés.

- L'acétazolamide accentue et prolonge l'action des thérapeutiques osmotiques par inhibition de la sécrétion du LCR.
- Le furosémide entraîne en plus de la diminution de la sécrétion du LCR une résorption trans-épendymaire de l'œdème.

c. Solutés hypertoniques

Le sérum glucosé hypertonique à 30 ou 15%.

Le mannitol, agent osmotique, entraîne un appel d'eau du milieu extracellulaire vers le sang, favorisant ainsi la résorption de l'œdème. Il est d'utilisation délicate en cas d'urgence extrême, par exemple en cas d'engagement, en attendant un bilan radiologique, ainsi son action est relativement de courte durée et s'accompagne de phénomènes rebond ainsi que des complications hémorragiques en cas d'intervention chirurgicale [84].

1.3. Les anticonvulsivants :

Ils sont indiqués chez les malades présentant des crises épileptiques en évitant si possible les médicaments inducteurs enzymatiques (Phénitoïne, valproate de sodium, carbamazépine) vu le risque d'interférence avec les molécules de chimiothérapie, des nouvelles recommandations proposent le levotiracetam [105].

La couverture durant l'acte opératoire est souvent proposée à titre prophylactique [106]. Le traitement va durer 2 à 3 mois après la chirurgie [84].

Selon l'Académie américaine de neurologie il y n'a pas d'indication d'un traitement anti-épileptique prophylactique au long cours chez les patients qui n'ont jamais présenté de crises [107].

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

1.4. 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.

1.5. Les anticoagulants :

Les patients atteints du glioblastome risquent de présenter des accidents thrombo-emboliques d'où l'intérêt de la prévention à base d'HBPM et bas de contention [108].

Mais les risques d'hémorragie post-opératoire sont à mettre en balance avec les risques thrombo-emboliques pour la prescription et le début d'une thrombo-prophylaxie[109].

1.6. L'antibiothérapie :

Le risque infectieux est élevé lors des crâniotomies et majeur à la suite des dérivations ventriculaires externes. Les facteurs favorisants sont l'urgence, l'ouverture de sinus, la présence de matériel étranger et les interventions dépassant cinq heures.

2. Traitement spécifique :

2.1. Le traitement chirurgical :

La chirurgie est souvent le premier temps thérapeutique, qu'elle soit une exérèse ou une simple biopsie. Son but est d'obtenir un diagnostic histologique précis, de décompresser le cerveau et de pratiquer une exérèse tumorale aussi large que possible quand les conditions le permettent[110].

a. La biopsie :

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[111].

Actuellement, les biopsies sont réalisées selon 3 principales modalités :

- La biopsie stéréotaxique dite avec cadre (utilisant scanner ou IRM)
- La biopsie stéréotaxique dite sans cadre (sous neuronavigation)
- La biopsie à ciel ouvert sous neuronavigation (éventuellement associée à l'exérèse de la lésion en fonction des données préopératoires) pour les lésions corticales [110].

Les 2 dernières techniques imposent une anesthésie générale, voire la réalisation d'un volet osseux ce qui rend le geste, lourd. Elles exposent donc au risque de brain Shift, modification de l'état du parenchyme cérébral entre le moment où l'IRM est réalisée et le moment où la dure-mère est ouverte. Ce phénomène est lié à la position opératoire et à l'utilisation des drogues anesthésiques. Il peut entraîner des décalages de trajectoire et un échec de la biopsie qui est alors dite (blanche).

La biopsie avec cadre permet de s'affranchir de l'anesthésie générale. Par ailleurs, la brièveté de la procédure la rend facilement tolérable. La mortalité liée à cette technique reste faible à 0,7% et la morbidité est à 3,5%.

Dans notre série, 20,97% des cas avaient bénéficié d'une biopsie.

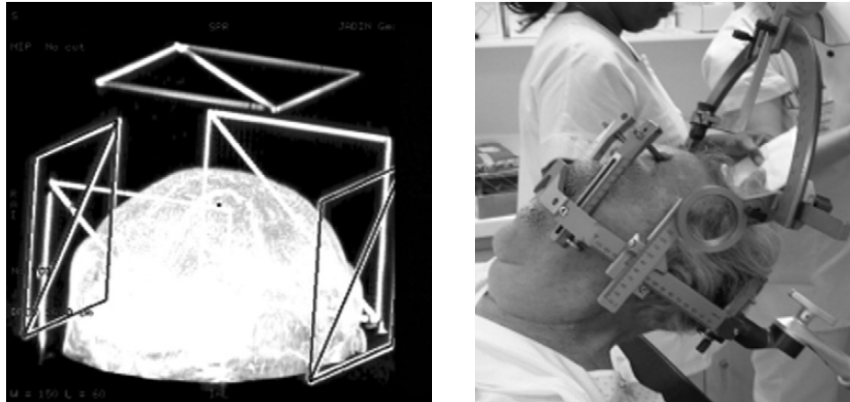


Figure 21 : La mise en place du cadre de la stéréotaxie sous anesthésie locale [110].

b. La chirurgie d'exérèse :

Elle s'intègre dans la prise en charge optimale des glioblastomes [112]. Elle peut se pratiquer de façon (classique), mais également sous neuro-navigation. Là encore, le déplacement des structures cérébrales (ou brain shift) peut gêner l'appréciation des repères au cours de la résection tumorale.

Le traitement optimal associant la chirurgie d'exérèse suivie d'une radiothérapie et la chimiothérapie, améliorerait la survie. Il convient cependant de rappeler que la possibilité d'un geste chirurgical (large) dépend en premier lieu de la localisation et de la taille de la lésion ; en d'autres termes, de la faisabilité d'un geste lourd et en termes de rapport (bénéfices/risques) [112,113].

Le risque chirurgical général n'est pas clairement établi dans la littérature [114,115]. La morbi-mortalité ne serait pas négligeable chez le sujet de plus de 65 ans de l'ordre de 4 à 5%.

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 [104].

Les nouvelles recommandations définissent la résection complète sur l'imagerie postopératoire immédiate (48 heures après), TDM ou plus volontiers IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium, par la disparition de toutes les prises de contraste [116].

Dans notre série, 49 de nos malades ont bénéficié d'une exérèse tumorale, chez 19 cas (30,64%) parmi eux la résection était totale et chez 30 cas (48,39%) elle était partielle.

Tableau XV : Type de chirurgie du glioblastome dans la littérature

Auteurs	Exérèse chirurgicale		Biopsie
	Complète	Partielle	
Delion [16]	50	18,1	31,9
Helseth [86]	91,1		8,9
Mineo [14]	42	52	6
Malkoun [19]	48	34	23
Rogger Stupp 2002 [12]	42	34	23
Rogger Stupp 2005 [21]	39,44	44,33	16,23
Notre série	30,64	48,39	20,97

c. Le traitement local :

c-1 La chimiothérapie locale :

La première chimiothérapie intratumorale était enregistrée par le Food and Drug Administration (FDA), l'European Medicines Agency (EMA) et bien sûr l'Afssaps, il s'agit d'un implant biodégradable de proliférone contenant chacun 7,7 mg de carmustine (Gliadel®).

Le Gliadel a été approuvé en France en décembre 1998 pour le traitement des récurrences de glioblastome suite à une étude de phase III randomisée avec un bras contrôle placebo. Dans cette étude, le taux de survie à six mois était respectivement de 36 et 56% pour les patients traités par placebo et Gliadel avec une survie modestement augmentée (de 20 à 28 semaines) [117]. Une médiane identique a été objectivée chez les patients traités par Gliadel pour récurrence par la société française de neurochirurgie.

En 2005, une extension d'indication en association avec la chirurgie et la radiothérapie a été obtenue, suite à une nouvelle étude de phase III randomisée en double bras. La médiane de survie était significativement augmentée de 13,9 mois versus 11,6 [118].

Une étude phase II sur l'association Gliadel-Radio-chimiothérapie par témozolomide est actuellement en cours. Les premiers résultats confirment la bonne tolérance de cette association

et une avance de survie à 18,5 mois [119], et vu l'absence d'étude randomisée de phase III l'association Gliadel avec radiochimiothérapie par témozolomide ne peut être considérée comme un standard.

En termes de toxicité, plusieurs études rétrospectives ont objectivées des effets secondaires de cette technique comme l'installation d'un abcès cérébral, une fuite de LCR et le problème de cicatrisation.

c-2 Immunotoxines :

Ce nouveau type de molécules associe un ligand connu pour se lier à des molécules exprimées à la surface des cellules tumorales (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 [120]. Ces molécules sont encore en cours d'évaluation.

c-3 Thérapie génique :

Elle repose sur l'administration locale de virus ou de cellules manipulées génétiquement. Seules deux études randomisées de phase III ont été réalisées :

- La première, avec résection chirurgicale suivie de radiothérapie, associée à un traitement local par rétrovirus porteur d'un gène suicide. Malheureusement, cette étude n'a pas démontré un gain de survie significatif [121].
- La seconde, associait au traitement de référence des GBM, l'administration locale d'adénovirus porteur de gène suicide. Deux cent cinquante patients ont été inclus et les résultats définitifs sont toujours en attente [122].

c-4 Radiothérapie locale :

Les essais cliniques les plus récents utilisent des implants ou ballons gonflables moulant la cavité de résection, combiné à l'Iode125. Mais aucune étude randomisée récente de phase III n'a été réalisée, et une revue récente de la littérature a confirmé l'absence de données solides concernant l'utilisation de la brachythérapie dans le GBM [123].

d. Les complications de la chirurgie :***d-1 La mortalité :***

La mortalité opératoire des GBM se situait autour de 25% jusqu'aux années 1965–1970, Elle est passée à 5 % dans les années 1980 et à moins de 2% dans les séries modernes [104].

d-2 La morbidité :***➤ Complications infectieuses :***

Infection de la plaie opératoire : C'est une complication précoce entre le 7^{ème} et le 12^{ème} jour en post-opératoire. Elle régresse sous simple traitement antibiotique, ailleurs, elle est responsable d'un lâchage des points de suture avec retard de cicatrisation [124]. Cette complication a été notée chez un patient de notre série.

Méningites post-opératoires : Elles sont rencontrées dans trois situations étiologiques [124]. Au cours d'une infection de la plaie opératoire, après mise en place d'une dérivation interne du LCR ou de façon apparemment isolée. Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de méningite post-opératoire.

➤ Complications non infectieuses :

Hématomes sous durs : Ils résultent de la libération du blocage de la circulation du LCR. Les ventricules se vident brusquement et le cerveau en s'affaissant, altère alors quelques veines cortico-durales, l'hématome ainsi crée. Dans notre série, aucun cas d'hématome sous dural n'a été noté.

Les complications thrombo-emboliques : Les patients ayant des GBM ont un risque élevé de développer une thrombose veineuse périphérique (TVP) à cause de hypercoagulabilité généralisée, avec un risque de 3 à 60% de TVP après la chirurgie. L'incidence avec laquelle l'embolie pulmonaire (EP) se produit est de 5% après l'exérèse chirurgicale avec un taux de mortalité entre 5 et 50% [125].

L'hydrocéphalie : L'hydrocéphalie communicante post-opératoire chez les patients ayant un gliome malin supra-tentoriel est une complication relativement rare qui se produit un mois après l'exérèse chirurgicale. Elle semble être due à la diffusion leptoméningée de cellules tumorales où à la diminution de la résorption du liquide céphalo-rachidien [126]. On doit y penser chez les patients présentant une détérioration clinique retardée après une amélioration initiale. Dans notre série, on n'a noté aucun cas qui a présenté une hydrocéphalie.

2.2. La radiothérapie :

La radiothérapie doit être débuter dans un délai de 4 à 6 semaines après le geste chirurgical sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue. Elle peut débuter plus rapidement en cas de simple biopsie. L'influence du délai entre la chirurgie et l'instauration de la radiothérapie sur la survie fait l'objet de controverses. Elle serait délétère [127], ou sans influence, voire bénéfique [128]. En pratique, cette période doit être comprise entre 4 et 6 semaines car un délai plus long ou plus court n'a pas été évalué.

Dans notre série, la radiothérapie était faite dans un délai entre 6 et 8 semaines après le geste chirurgical.

Pour éviter les retards de prise en charge, le rendez-vous auprès du radiothérapeute doit être anticipé dès l'intervention [129].

La radiothérapie doit être précédée par un bilan radiologique (TDM ou IRM post-opératoire), un bilan biologique récent, compte rendu opératoire et anatomopathologique[130].

a. La simulation :

Le scanner de dosimétrie avec injection de produit de contraste et IRM FLAIR avec T1 Gadolinium refaite au moment du centrage pour la fusion d'image doivent être faites en coupes axiales transverses de 3 mm; format DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie (avis d'experts)[129, 131].



Figure 22 : Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé [234].

En cas d'association radiothérapie/chimiothérapie concomitante, la radiothérapie débute le jour même du début de la chimiothérapie.

b. Le contourage :

En se basant sur la TDM-IRM, l'oncologue radiothérapeute arrive à définir les volumes cibles ainsi que les organes à risque (le tronc cérébral, le chiasma, le cristallin, la rétine, les nerfs crâniens et l'hypophyse).

Les règles de contourage sont discutées dans l'article de Noël et Guillevin (2011) :

- **le GTV** (Gross Tumor Volume) correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou au lit opératoire,
- **le CTV** (Clinical Target Volume) correspond au GTV auquel on ajoute une marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume est adapté pour chaque patient en fonction de la situation particulière de

la tumeur par rapport aux organes à risque (OAR) et aux structures voisines en tenant compte des voies d'extension possibles et des barrières anatomiques (standard). Pour les gliomes de haut grade, le CTV est souvent défini comme le GTV + 10 mm. Le CTV sera, si nécessaire, modifié pour satisfaire aux critères suivants :

- o $CTV = CTV_{\text{flair}} + CTV_{\text{gado}}$
- o $CTV_{\text{gado}} = GTV + 10 \text{ mm}$
- o $CTV_{\text{flair}} = \text{flair} = \text{la totalité de l'œdème péri tumoral (IRM T2 flair)}$
- o le CTV est limité aux limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau...) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.
- **le PTV (Planning Target Volume)** correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement (standard). Il est de l'ordre de 3 à 5 mm [129].

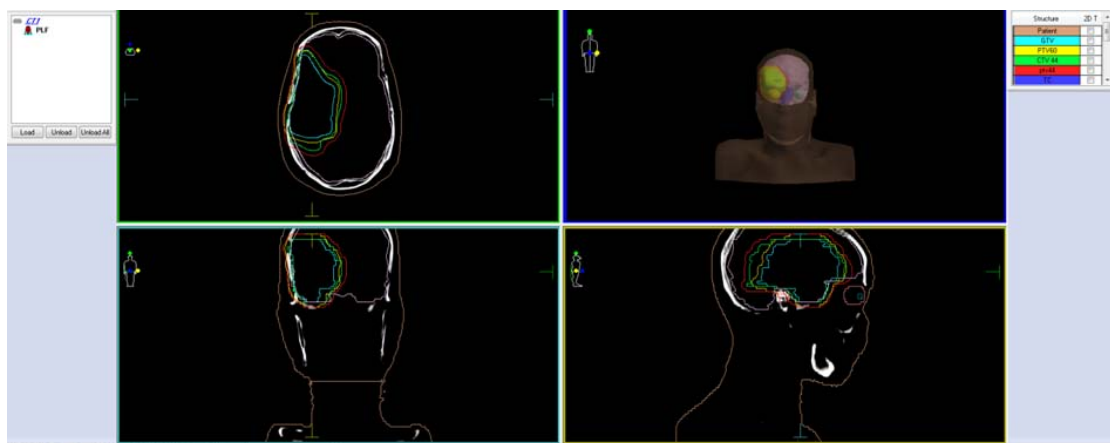


Figure 23 : Détermination des volumes cibles.

c. La dosimétrie :

La dose recommandée en gray dans le protocole de Stupp, est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine en association avec une chimiothérapie concomitante à base de témozolomide.

Cette dose peut être réduite chez le sujet âgé (de plus de 70 ans) soit à 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy [132] soit 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy ce qui est équivalent en terme de résultat à 60 Gy en 30 fractions [133].

La dose délivrée doit tenir compte des organes à risque dont la dose d'irradiation ne doit pas dépasser une dose maximale.

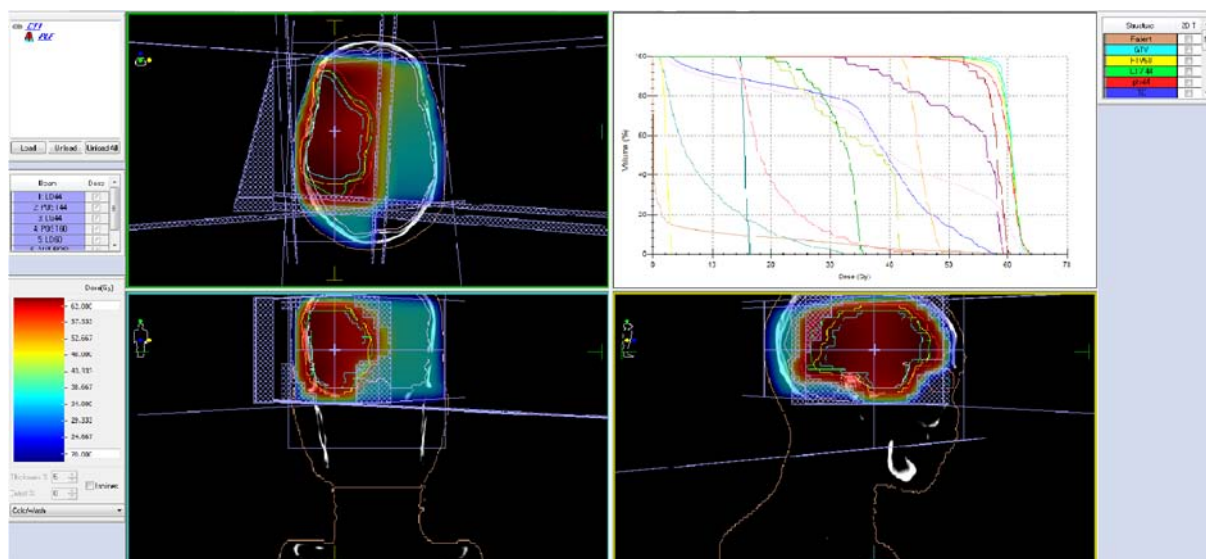


Figure 31: distribution des doses avec vérification de l'histogramme.

Tableau XVI : la dose maximale des organes à risque

Les organes à risques	La dose maximale
Tronc cérébral	54 – 55 Gy
Nerfs crâniens	54 Gy
Chiasma	54 Gy
Rétine	45 Gy
Cristallin	45 Gy
Hypophyse	45 Gy

d. La planification du traitement :

Le patient et éventuellement ses proches, sont informés des différents temps de préparation et de réalisation du traitement. Les personnes qui le prendront en charge lui sont

présentées. Une information adaptée est fournie concernant la justification du traitement et ses effets secondaires attendus immédiats et différés.

La principale technique de traitement est la radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions (RC3D).

- Choix de la position de traitement et immobilisation
 - ✓ Définition de la position de traitement : décubitus dorsal.
 - ✓ Contention : masque thermoformé.
- Acquisition des données anatomiques :
 - ✓ Scanographie, éventuellement avec injection.
 - ✓ Épaisseur de coupes de 3 mm recommandée.
 - ✓ Acquisition de la totalité des volumes d'intérêt.
 - ✓ Reconstitution des volumes d'intérêt par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur le patient ou sur la contention, qui a pu être établi préalablement au simulateur.
 - ✓ Fusion souhaitée avec d'autres imageries diagnostiques.
- Transfert des données sur une console de contourage.
- Détermination des volumes d'intérêt (contourage GTV, CTV, PTV, OAR) et des marges de sécurité.
- Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation
 - ✓ Choix de l'énergie des photons : 4 à 10 MV.
 - ✓ Protection des OAR par caches personnalisés et/ou collimateur multilame.
 - ✓ Utilisation de la fonction Beam Eye View (BEV) du TPS.
 - ✓ Détermination des faisceaux orthogonaux de positionnement.
 - ✓ Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.

- Etude dosimétrique et représentation graphique des doses :
 - ✓ Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par TPS, au minimum dans trois plans orthogonaux principaux.
 - ✓ Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
 - ✓ Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.
- Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien.
- Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres [130].

e. La mise en place du traitement :

- Mise en place sous l'appareil de traitement :
 - ✓ Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
 - ✓ Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement.
 - ✓ Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau).
 - ✓ Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.
- Contrôle de la balistique par imagerie :
 - ✓ Le bon positionnement du patient et de l'isocentre est habituellement vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement. Ces contrôles s'accompagnent du repérage laser et du renouvellement des marques de repérage en cas de menace de disparition.

- ✓ La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
- ✓ Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux. Des structures de référence sont identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée. La radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT) s'intègre progressivement dans ces démarches de contrôle de repositionnement.
- ✓ La dose résultante des imageries de contrôle doit être prise en compte dans la prescription et le compte rendu de fin d'irradiation.
- Dosimétrie in vivo : elle est recommandée en début de traitement pour chaque faisceau techniquement mesurable puis à toute modification de faisceau.
- Délivrance du traitement :
 - ✓ Surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
 - ✓ Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.
- Les données de délivrance du traitement sont vérifiées et enregistrées à chaque séance sur fiche, ou mieux sur un système informatique d'enregistrement et de vérification.
- Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin :
 - ✓ Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires.
 - ✓ Surveillance du poids [130].

Dans notre série, 33 malades ont bénéficié d'une radiothérapie. Elle était associée à une chimiothérapie concomitante chez 23 malades.

f. Les complications de la radiothérapie :***f-1 Les complications aiguës :***

Ces complications apparaissent pendant la première semaine après le début du traitement.

L'irradiation de grosses masses tumorales s'accompagne d'un risque élevé de poussées œdémateuses pouvant menacer le pronostic immédiat, dont le mécanisme est mal élucidé, transitoire et cède avec la corticothérapie [134,135].

f-2 Les complications semi-précoces :

Ces complications apparaissent dans les 3 premiers mois suivant la fin de l'irradiation.

Elles peuvent se manifester par des céphalées, détérioration neurologique avec état de somnolence qui disparaissent vers la 6ème semaine [135,136]. Ces manifestations font souvent craindre une récurrence.

f-3 Les complications tardives :

La radionécrose cérébrale survient après de fortes doses d'irradiation. Le délai est compris entre 6 et 18 mois, il est d'autant plus court que la dose totale et surtout par fraction élevée. Il est plus souvent observé dans les irradiations non conventionnelles [137].

Sa fréquence de 1% après une irradiation classique semble augmentée en association à une chimiothérapie [138]. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments radiologiques : IRM avec séquence de perfusion, de diffusion [139] et spectroscopie, SPECT au métoxyisobutylisonitrile (MIBI) [140] ou mieux TEP scanner au 18 FDG.

L'image doit être localisée dans la région irradiée. Typiquement, on décrit une prise de contraste après injection de Gadolinium, le plus souvent il s'agit d'un aspect festonné ou en feuille de fougère, non hyperperfusée ou hypointense en séquence de diffusion. En spectrométrie, le pic des lipides est bas, l'hypointensité en T2 ou Flair entoure cette image sans spécificité particulière. Le traitement repose sur l'association de corticoïde et d'anticoagulants [141].

L'atrophie cérébrale et la calcification tissulaire qui se manifestent par une détérioration intellectuelle et des troubles post-rolandiques et l'IRM par une dilatation ventriculaire importante, atrophie cérébrale et une hypodensité de la substance blanche (SB) péri-ventriculaire [136].

Les troubles endocriniens : troubles hypothalamo-hypophysaires surtout chez l'enfant [136].

Aucune complication de la radiothérapie n'a été notée dans notre série.

2.3. La chimiothérapie :

La prise en charge des glioblastomes est particulièrement difficile en raison de leur radiorésistance et de leur chimiorésistance, expliquant en partie leur sombre pronostic. Le traitement standard reposait jusqu'à très récemment sur la chirurgie d'exérèse suivie d'une irradiation focalisée de 60 grays en 30 fractions. La place de la chimiothérapie, évaluée par de nombreuses équipes selon différentes stratégies, en situation adjuvante, néoadjuvante mais aussi de façon concomitante à l'irradiation, ne faisait pas l'objet d'un consensus. Cependant, des travaux récents ont démontré l'impact favorable sur la survie du témozolomide administré de façon concomitante à la radiothérapie et en condition adjuvante.

Cette approche est à l'heure actuelle en passe de devenir un **standard thérapeutique**.

a. Les principales molécules :

a-1 Nitroso-urée :

Les nitroso-urées font partie des drogues les plus étudiées dans la prise en charge des gliomes de haut grade, notamment en administration concomitante avec la radiothérapie. Leur tolérance thérapeutique est correcte [142, 143] mais le bénéfice reste discutable [143, 144].

a-2 Dérivés du platine :

L'intérêt pour les dérivés du platine comme radio-sensibilisant découle d'études précliniques où un effet additif avec les rayons ionisants a pu être montré [145, 146]. Le mécanisme en est probablement multifactoriel. Ainsi le carboplatine augmenterait le taux d'aberrations chromosomiques radioinduites [147], diminuerait les mécanismes de réparation

des lésions ADN [146] et bloquerait les cellules dans une phase du cycle où elles sont radiosensibles [145].

α -3 Épipodophyllotoxine :

Les épipodophyllotoxines (étoposide, ténoposide) sont peu utilisées dans la prise en charge des gliomes malins. Quelques études ont montré leur action cytotoxique sur les gliomes mais généralement en association dans le cadre d'une poly-chimiothérapie (action synergique avec les dérivés du platine [148] et en traitement de « sauvetage ». Toutefois, des données expérimentales suggèrent que ces agents possèdent également une action radio-sensibilisante [149] responsable d'un effet supra-additif sur des lignées cellulaires de gliomes.

α -4 Témzolomide :

Le témozolomide est à l'heure actuelle l'agent le plus étudié. Il s'agit d'un agent alkylant (classe des imidazotétrazine) qui génère un adduit alkyl sur les bases guanine en position O6 ou N7 et entraîne la mort cellulaire par l'intermédiaire du système de réparation des mésappariements (MMR).

Dans un premier temps, l'alkylation induit une erreur d'appariement. En conséquence, lors des réplifications suivantes, le système MMR est activé de manière répétitive, ce qui déclenche l'apoptose (figure 32). Cette dernière étape est encore mal connue : le système MMR serait à l'origine de cassures simple brin qui activeraient la voie de signalisation menant à l'apoptose (via ATM, p53, p73...)[13]

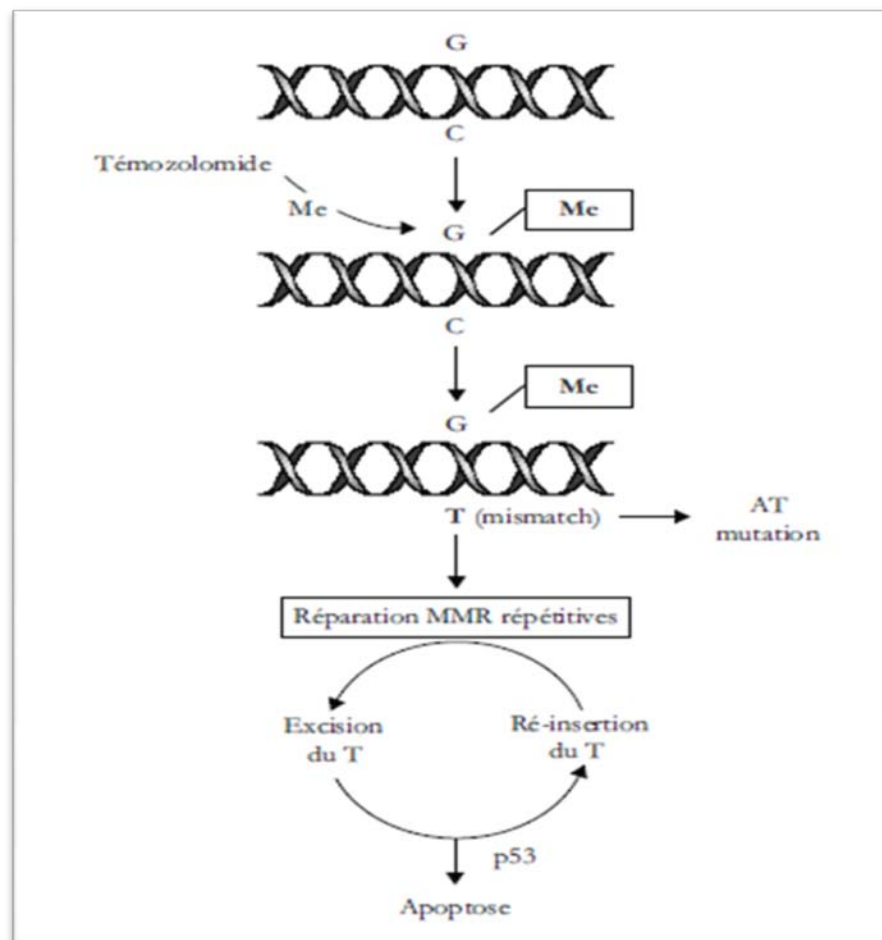


Figure 24 : Mécanisme d'action du témozolomide [13].

Une enzyme de réparation la O6 méthyl guanine tranférase (MGMT ou AGT) est capable de réduire l'action cytotoxique du traitement (figure32).

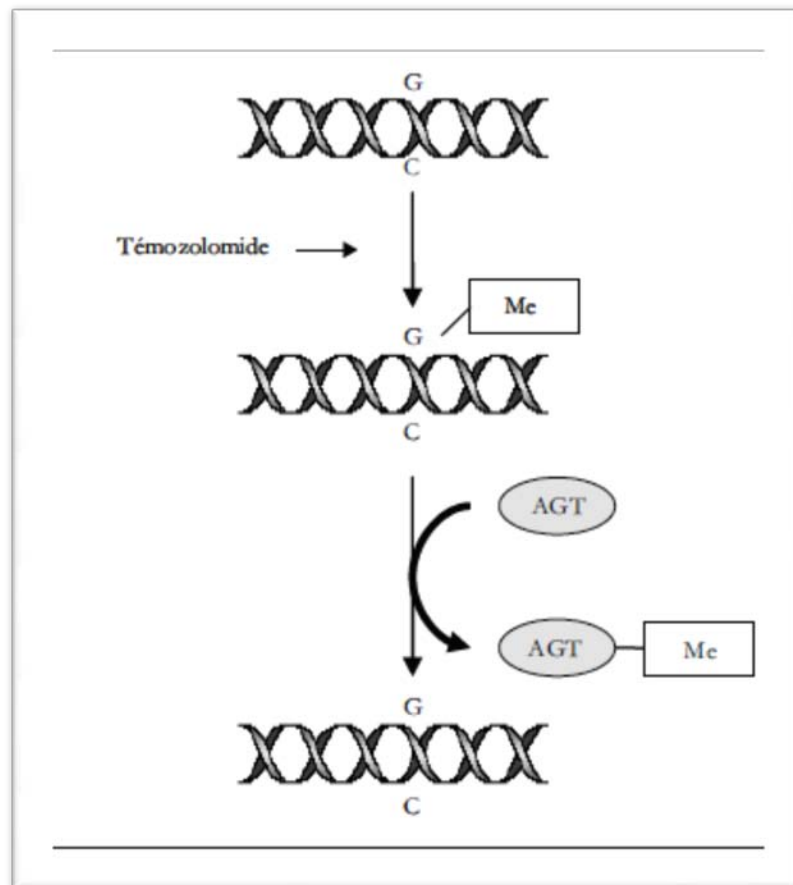


Figure 25 : Elimination du résidu alkylchimio-induit par l'enzyme suicide MGMT[13].

Les données précliniques, réalisées sur lignées cellulaires de glioblastome, suggèrent que le témozolomide et les radiations ionisantes ont un effet additif sur la toxicité cellulaire [150,151].

b. Principe de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie :

L'objectif de cette stratégie est d'obtenir une coopération spatiale et temporelle entre les radiations ionisantes et un ou plusieurs agents cytotoxiques. Cette coopération peut s'exercer selon deux principes :

- augmenter le nombre de lésions ADN en cumulant les lésions chimio-induites et radio-induites (utilisation des dérivés du platine) ;
- diminuer la réparation des lésions ADN radio-induites (en utilisant par exemple des inhibiteurs de topo-isomérases tels que l'étoposide ou le topotécan).

Le protocole de Stupp qui associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy et un traitement concomitant par le témozolomide oral quotidien suivi d'un traitement adjuvant par le témozolomide cinq jours par mois, est le schéma standard chez les patients de moins de 70 ans.

Le témozolomide est pris à jeun (ou 2 heures au moins après le repas précédent et 2 heures avant le repas suivant), une heure avant la radiothérapie, à la dose de 75 mg/ m²/jour, week-end compris pendant toute la durée de la radiothérapie (durée totale 42 jours).

Un traitement anti-émétique par sétron peut être proposé, au moins au début de la radiochimiothérapie, avec un relais secondaire par le métoclopramide ou la dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liée au sétron.

Le risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée sous témozolomide justifie une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine pendant la radiochimiothérapie[129].

Dans notre série, 3 malades ont reçu une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie. Elle était à base épipodophylloxine.

c. Principe de la chimiothérapie adjuvante :

L'usage du témozolomide comme traitement adjuvant a pris l'AMM grâce à l'étude 26981 de l'EORTC en 2005. Le témozolomide (Témodal) est un agent alkylant administré par voie orale qui a l'avantage de bien franchir la barrière hémato-encéphalique et d'être bien tolérée.

Elle est pratiquée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie.

Le témozolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et du repas suivant) à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être portée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours lors de la 2ème cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles.

Les cures sont données tous les 28 jours après vérification de la numération formule sanguine[129].

Beaucoup d'équipes poursuivent le témozolomide sur un rythme mensuel au delà de 6 mois, notamment en cas de résidu tumoral stable sur l'imagerie. Cette attitude est confortée par une étude rétrospective canadienne qui montre une survie médiane de 16.5 mois quand le traitement adjuvant est arrêté après six cures contre 24.6 mois quand le traitement adjuvant est poursuivi plus longtemps [152].

Le protocole de Stupp est un protocole qui associe une radiothérapie à une chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de témozolomide pendant 6 cycles.

Dans notre série, ce protocole était appliqué chez 18 malades.

d. Principe de la chimiothérapie néoadjuvante :

L'efficacité de la CMT en situation néoadjuvante pour les gliomes malins inopérables n'a jamais été clairement prouvée et la RTH reste le traitement standard après la biopsie neurochirurgicale. Il a été prouvé que la Fotémustine (F), le Cisplatine (CDDP) et l'Etoposide (VP16) atteignaient des taux thérapeutiques intracérébraux avec des doses standards intraveineuses. L'association de ces trois agents chimio-thérapeutiques, testée en condition néoadjuvante, sur les gliomes malins inopérables ou avec une exérèse partielle, montre une tolérance acceptable et donnent des résultats intéressants semblent supérieurs au traitement de référence par RTH.

Le bénéfice de cette CMT néoadjuvante réside dans le gain de survie de 2,5 mois en médiane par rapport au bras RTH (une médiane de survie de 14,6 mois versus RTH 12,1 mois)

e. La toxicité de la chimiothérapie :

Avant 2005, la toxicité des molécules utilisées se manifeste essentiellement par la thrombopénie, signes digestives et la fibrose pulmonaire.

Après l'instauration du nouveau traitement à base de témozolomide, des effets secondaires d'ordre hématologique (thrombopénie, lymphopénie, neutropénie, anémie) et d'ordre non hématologique (infection sévère, pneumocystose carinii, éruption urticarienne), ont été mentionnés de fréquence variable selon les études.

Tableau XVII : la toxicité observée au cours de la chimiothérapie adjuvante

Les effets secondaires	Stupp 2002 [12]	Stupp 2005 [21]	Malkoun [19]	Notre série
Effets hématologiques :				
Anémie	3%	< 1%	0%	14,28%
Neutropénie	6%	4%	2%	4,76%
Leucopénie	–	2%	2%	–
Lymphopénie	79%	–	4%	–
Thrombopénie	6%	3%	2%	14,28%
Effets non hématologiques :				
Infection sévère	5%	–	2%	–
Pneumocystose carinii	3%	–	2%	–
vomissement	11%	–	–	–
Rash cutané	2%	–	–	–
Fatigue	13%	–	–	--

Une éruption cutanée peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du témozolomide selon son importance. La reprise du traitement sous corticoïdes et antihistaminiques peut être tentée.

Le risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Carinii* a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie orale systématique par cotrimoxazole (BACTRIM® : 1 cp/jour 7j/7 ou BACTRIM FORTE® : 3 cp/semaine) pendant la période de radio-chimiothérapie. Le BACTRIM® peut être arrêté pendant la phase adjuvante [153].

2.4. La thérapie ciblée :

La thérapie ciblée vise spécifiquement les anomalies moléculaires impliquées dans la gliomagenèse en détruisant les cellules tumorales et épargnant les cellules normales et ainsi limitant les effets indésirables.

a. Cibler l'EGFR :

L'EGFR est amplifié et surexprimé dans les GBM. Le gefitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs sélectifs, actifs oralement, de la tyrosine kinase EGFR qui ont été testés dans le

traitement des GBM [154,155]. Cependant, seulement 10 à 20 % des patients répondent aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR.

Une phase II d'essai clinique associant l'erlotinib au témozolomide durant et après radiothérapie chez 65 patients en première ligne de traitement du GBM semble augmenter la survie par rapport au traitement conventionnel [156].

Le nimotuzumab, un anticorps monoclonal ciblant l'EGFR, est entré en phase III d'essai clinique en première ligne de traitement des patients atteints de GB [157].

b. Cibler PI3K :

L'exelixis est un inhibiteur sélectif de PI3K. Une phase II d'essai clinique associant cette molécule au témozolomide pour le traitement des GBM en récurrence est en cours d'évaluation [158].

La PI3K est une molécule de signalisation cellulaire intervenant dans la prolifération des cellules tumorales.

c. Cibler MAPK et Ras :

La voie de signalisation Ras/MAPK intervient dans la prolifération tumorale en induisant la transcription nucléaire. Le tipirnib et le lonafarnib sont des inhibiteurs de cette voie, proposés comme agents anticancéreux potentiels dans le traitement des GBM [159].

d. Cibler le VEGF :

Le VEGF est un agent moléculaire intervenant dans l'angiogenèse tumorale, il constitue la cible principale dans les thérapies anti-angiogéniques.

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il a prouvé son intérêt dans le traitement des GBM récidivants. L'association du bevacizumab avec le témozolomide, durant et après la radiothérapie, pourrait après la phase III d'essai clinique devenir le premier choix du traitement en première ligne des GBM [158].

Le cediranib est un antagoniste du récepteur VEGF, une phase II d'essai clinique, associant le cediranib avec radiothérapie et témozolomide pour les patients ayant un GBM nouvellement diagnostiqué, est en cours d'évaluation [158].

e. Cibler l'intégrine $\alpha v \beta 3$:

Les intégrines jouent un rôle dans la migration et l'invasion tumorale. Le cilengitide est un agent anticancéreux destiné à bloquer l'adhésion et la migration des cellules tumorales, médiées par les intégrines $\alpha v \beta 3$ et $\alpha v \beta 3$. Il semble avoir un intérêt dans le traitement des GBM nouvellement diagnostiqués chez les patients ayant une méthylation du MGMT [158].

2.5. Les indications :

L'examen clinique, un mini-mental test (MMSE) et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des classes RPA suivantes (recursive partitioning analysis modifiée par l'EORTC) [160].

Tableau XVIII : la classification RPA

classe III	âge <50 ans et PS (performance status) OMS = 0
classe IV	âge <50 ans et PS OMS 1-2 ou âge >50 ans et chirurgie complète ou partielle et MMS > 27
classe V	âge >50 ans et MMS <27 ou biopsie seule et PS OMS 1-2
classe VI	âge >50 ans et PS OMS 3-4

- **Les patients appartenant aux classes RPA III et IV :** doivent être traités selon le protocole de Stupp [21] associant une radiothérapie conformationnelle à un traitement concomitant par le témozolomide oral (TEMODAL®). La radiothérapie doit être débutée dans un délai maximum de 5 semaines après le geste chirurgical [127].

Les 18 malades de notre série appartenant à la classe III et IV, étaient traités selon le protocole de Stupp.

- **Les patients appartenant à la classe RPA V** ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) de l'association témozolomide + radiothérapie [161]. Il peut donc être proposé :
✓ soit l'association témozolomide + radiothérapie pour les patients les plus jeunes ayant un statut général et neurologique suffisant.

- ✓ soit une radiothérapie seule en fractionnement classique ou sous une forme hypofractionnée concentrée pour les patients âgés selon l'état général.
- ✓ soit la mise en place de soins palliatifs « optimisés » sans traitement spécifique à visée oncologique pour les patients ayant un statut OMS 3 ou 4.

Dans notre série, un traitement palliatif sans traitement spécifique était indiqué chez 10 ayant un statut OMS 4.

- ✓ soit l'inclusion dans un essai thérapeutique de stratégie de première ligne.
- **Les patients appartenant à la classe RPA VI** doivent essentiellement bénéficier de soins palliatifs (l'apport d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie n'est pas établi). La biopsie cérébrale est discutable lorsqu'un traitement antitumoral n'est pas retenu et si le diagnostic de probable GBM est porté sur les arguments remnologiques.
- **Particularités des patients âgés [162]** : La chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP et évaluation gériatrique. Certains facteurs pronostics défavorables en pré opératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale : indice de Karnofsky <80, BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm [163].

Pour les patients >70 ans, il peut être proposé :

- ✓ Soit le schéma de Stupp avec témozolomide et radiothérapie qui peut être proposé pour les patients âgés sélectionnés, en bon état général, ayant une tumeur réséquée en sachant que l'on manque de données d'efficacité pour ce groupe de patients de plus de 70 ans qui n'étaient pas inclus dans l'étude de Stupp.

✓ Soit une radiothérapie seule :

- soit 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy [132] qui se révèle plus efficace que les soins palliatifs
- soit 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy ce qui est équivalent en termes de résultat à 60 Gy en 30 fractions [133]

Chez 4 malades de notre série ayant un âge supérieur à 70 ans, une radiothérapie seule était effectuée.

✓ Soit du témozolomide seul : l'étude TAG a évalué en phase II une chimiothérapie par Témzolomide dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus, présentant un état fonctionnel altéré avec $IK < 70$. La tolérance est satisfaisante ; une amélioration des symptômes est observée chez 33 % des patients. La survie semble prolongée par rapport à une série historique utilisant les seuls soins palliatifs. L'Etude Nordic Glioma a montré une survie équivalente entre radiothérapie versus chimiothérapie exclusive par témozolomide chez les patients de plus de 60 ans [164].

• **Traitements des récurrences** : La récurrence (progression vraie) doit être différenciée d'une pseudo-progression (PP) qui survient de 1 à 12 semaines après une radiochimiothérapie avec témozolomide (jusqu'à 40 % de PP dans certaines séries). La pseudo-progression n'est pas de mauvais pronostic, au contraire [165]. En cas de doute, une nouvelle IRM avec séquence de perfusion (perfusion en théorie non augmentée en cas de PP) doit être proposée après 4 semaines de corticothérapie.

La stratégie thérapeutique devant une récurrence doit être discutée en RCP.

✓ Une reprise neurochirurgicale peut être discutée si la tumeur est limitée en zone non fonctionnelle. La chirurgie semble bénéfique chez des patients sélectionnés [20].

- ✓ L'insertion d'implants de carmustine (GLIADEL®) est inscrite dans l'AMM en seconde ligne. Cependant son bénéfice dans cette situation n'est pas démontré [166].
- ✓ Une ré-irradiation peut être discutée, en conditions stéréotaxiques, en tenant compte de la dose déjà délivrée et du délai [167]. L'apport de la ré-irradiation par rapport à la prise en charge médicale mériterait d'être évalué par une étude randomisée.
- ✓ Les aspects techniques de la ré-irradiation devraient faire l'objet d'une recherche de consensus. A titre d'exemple, il est proposé par l'équipe de Dijon, une irradiation uniquement sur la zone prenant le contraste en T1 gadolinium avec une marge de 5 mm ; 30 Gy en 5 fractions de 6 Gy.
- ✓ Chimiothérapie et traitements anti-angiogéniques de 2ème ligne : Hors essais et si l'état général et le statut neurologique le permettent, on peut proposer un traitement de seconde ligne en reconnaissant qu'il n'y a pas de standard :
 - Bélustine, nitroso-urée en monothérapie per os : 130 mg/m² à J1 ; une prise orale toutes les 6 semaines.
 - Carmustine IV : 30 mg/m²/j x 3 jours avec reprise à J56.
 - Fotemustine IV (MUPHORAN®) : cette autre nitroso-urée injectable a une AMM pour les tumeurs cérébrales. Elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m² à J1, J7 et J14 puis repos thérapeutique de 4-5 semaines puis entretien par 100 mg/m² toutes les 3 semaines. Addeo [168] (2011) a proposé un autre schéma : fotemustine IV, 80 mg/m² toutes les 2 semaines pendant 5 fois puis toutes les 4 semaines.
 - Schéma PCV : Un cycle toutes les 8 semaines peut être proposé :
 - Procarbazine : 60 mg/m²/jour per os de J8 à J21
 - CCNU (bélustine) : 110 mg/m² per os J1
 - vincristine : 1,4 mg/m²/jour (ne pas dépasser 2 mg) à J8 et J29.

- Carboplatine + étoposide : cette association produit de 20 à 30% de réponses pour des gliomes de haut grade récidivants [169] mais son impact sur la survie sans progression et la survie globale paraît faible.
- Reprise du témozolomide :
 - soit à dose standard = 150–200 mg/m²/j x 5 jours toutes les 4 semaines.
 - soit sous forme intensifiée :
 - Témzolomide : 75– 100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m²/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique.
 - Témzolomide = 150 mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28 [170].
 - Témzolomide continu : 50 mg/m²/jour [171].

Chez 3 malades de notre série qui ont récidivé, une reprise du témozolomide était indiquée.

- Bévacicumab (AVASTIN®) : 10 mg/kg en IV sur 90 min tous les 15 jours.
- L'association irinotécan/bévacicumab (CAMPTO® 125 mg/m² tous les 15 jours et AVASTIN® 10 mg/kg tous les 15 jours) n'apporte pas d'avantage en survie par rapport au bévacizumab seul (10 mg/kg tous les 15 jours) et paraît plus mal tolérée, notamment sur le plan digestif.

VIII. Facteurs pronostiques :

Le pronostic des glioblastomes reste extrêmement sombre. La médiane de survie de cette tumeur, nouvellement diagnostiquée et prise en charge, est de 9 mois [172]. Cependant, à l'échelon individuel, la survie d'un patient atteint d'un glioblastome peut varier de quelques semaines à plus de quatre ans, environ 3 à 5% des patients survivants plus de 3 ans [173]. Dans ces conditions, il est essentiel d'identifier des facteurs pronostiques permettant :

- L'estimation, en fonction de leur présence ou absence, l'espérance de vie.
- Déterminer le projet thérapeutique ainsi que les projets personnels du patient.
- Identifier les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements.

1. Facteurs pronostiques cliniques :

1.1. Age :

L'âge est le facteur pronostique le plus fréquemment cité dans la plupart des études concernant les gliomes de haut grade. Dans le glioblastome, le seuil considéré comme péjoratif varie en fonction des études (le plus souvent 60 ans), l'âge est corrélé de manière linéaire au pronostic, plus il est avancé plus le pronostic est mauvais [174]. Dans une analyse multivariée portant sur plus de 650 glioblastomes, l'âge apparaît comme le principal facteur pronostic, son impact étant bien supérieur à celui des autres facteurs cliniques et biologiques [172].

Dans notre étude, 37 cas (60%) de nos malades avaient moins de 60 ans.

1.2. L'état clinique et cognitif :

Tous les auteurs s'accordent pour considérer que l'existence d'un déficit neurologique est un facteur péjoratif [172]. Le déficit neurologique peut correspondre à des atteintes fonctionnelles et des degrés de sévérité variables en fonction des séries.

Le score de Karnofsky supérieur à 70 ou 80, est corrélé à une longue survie [172, 175], Cependant, dans ces études, il n'est pas clair s'il s'agit du score pré ou post opératoire, sachant que la chirurgie peut améliorer ou aggraver ce score.

Dans notre série, le score médian de karnofsky était de 72,42.

Dans le glioblastome, il a été montré que les résultats des tests cognitifs, notamment de mémoire verbale, étaient corrélés de manière indépendante à la survie [176].

2. Les facteurs histologiques :

L'hyperplasie endothéliale et la nécrose sont des marqueurs essentiels, dont le rôle pronostique a été peu étudié. Dans les gliomes de haut garde, la médiane de survie passe de 10 à 51 semaines s'il existe plus de 70 micro-vaisseaux par champ ($\times 200$).

La présence d'un contingent oligodendrogliale était associée à un meilleur pronostic [178, 179]. Le pronostic de glioblastome à cellules géantes semble meilleur que celui des autres glioblastomes [180].

Dans notre série, 61 cas (98%) présentent un contingent oligodendrogliale à l'examen anatomopathologique ce qui est en faveur d'un bon pronostic.

Les gliosarcomes représentent environ 2% des glioblastomes. La survie médiane varie entre 6,3 et 11,5 mois et n'est pas significativement différente des autres glioblastomes [181,182]. Concernant l'index de prolifération cellulaire, la survie ne semble pas corrélée à cet index [183, 184].

3. Facteurs pronostiques radiologiques :

Le volume tumoral pré-opératoire est probablement lié au pronostic global [185]. Des études récentes suggèrent que les patients qui ont un œdème péri tumoral majeur avant tout traitement ont un pronostic plus sévère [186,187]. Les lésions multifocales ou de petites lésions satellites ont une survie médiane 4,3 fois plus courte que ceux avec une lésion unifocale [186].

La localisation tumorale est considérée comme un facteur pronostic majeur vu son intérêt dans la qualité de l'exérèse, une localisation frontale est de meilleur pronostic par rapport à une localisation temporale ou pariétale [188].

Dans notre série, la localisation frontale n'a été objectivée que chez 3 malades (4,83%).

Certains paramètres de spectroscopie par résonance magnétique nucléaire, comme la valeur relative maximale intratumorale de la choline (rapport Cho/Cr et Cho/NAA) et du groupe lactates-lipides pourraient être corrélés négativement à la survie [189]. Ces résultats demandent, cependant, à être confirmés à plus grande échelle.

Le volume sanguin cérébral tumoral relatif (rCBV) maximum mesuré sur les séquences d'IRM de perfusion avant tout traitement pourrait constituer un facteur pronostic dans le glioblastome [190].

4. L'étendue de la résection chirurgicale :

L'étude de la qualité de la résection chirurgicale évaluée par l'IRM post-opératoire précoce suggère fortement que la résection totale ou subtotale est un facteur majeur de meilleur pronostic [191].

Dans notre série, La résection était totale chez 19 malades (30,64%), partielle chez 30 malades (48,38%), 13 (20,96%) malades ont bénéficié d'une biopsie.

5. Facteurs pronostiques biologiques :

Certains marqueurs correspondent à la mutation de certains gènes (p53, IDH1, PTEN, EGFRvIII), à des modifications chromosomiques (délétion 10q, 1p, 19q) ou à la dysrégulation Epi-génétique de certains gènes (méthylation de MGMT).

5.1. Gène TP53 et protéine p53 :

La P53 est une phosphoprotéine nucléaire codée par le gène TP53 situé sur le chromosome 17. La grande majorité des études portant sur la survie des glioblastomes en fonction du statut de p53 n'a pas montré de corrélation significative [192, 193, 194], Cependant, une étude de Schmidt, la médiane de survie était de 9,1 mois en cas de p53 sauvage, et de 16 mois en cas de mutation de TP53 [195].

5.2. EGFR :

Plusieurs travaux ont montré que la valeur pronostique de l'amplification d'EGFR était différente en fonction de l'âge [196,194], ce qui pourrait expliquer partiellement les discordances entre les résultats de plusieurs études. L'amplification d'EGFR serait un facteur de mauvais pronostic chez les patients jeunes (médiane de survie de 63 semaines si EGFR+ et 75 semaines si EGFR -), et inversement, de bon pronostic chez le sujet de plus de 60 ans [196].

5.3. Délétion 1p et 19q :

Dans les glioblastomes, la fréquence d'une délétion 1p est bien plus rare que dans les oligodendrogliomes, en moyenne de 14% [196, 197,198] cette fréquence serait plus grande dans les GBM à composante oligodendrogliale [179]. L'existence d'une délétion 1p pourrait, cependant, être de bon pronostic chez les patients de plus de 70 ans [196].

5.4. Délétions en 10q, mutations de PTEN :

La délétion du chromosome 10q est un facteur de mauvais pronostic [199,174]. Elle pourrait être corrélée à une survie plus courte (médiane de survie de 8,8 mois versus 18 mois) dans une étude [185] mais cette corrélation était à la limite de la significativité [174] ou absente [200,201] dans deux études en analyse multivariée.

Le gène PTEN est situé dans la région 10q23 et code pour une protéine qui joue un rôle dans la prolifération et l'apoptose [202], ce gène est muté dans 15–40% des glioblastomes [203] principalement les GBM primaires [195]. Une surexpression de Pten était corrélée à un meilleur pronostic en analyse multivariée dans une série de GBM, ce qui pourrait suggérer que d'autres types de régulation de PTEN pourraient être impliqués dans les glioblastomes [204].

5.5. O-méthyl guanine-DNA méthyl transferase :

Le gène O⁶-MGMT, localisé en 10q26, code pour un enzyme clé dans les mécanismes de réparation des lésions de l'ADN [205], cet enzyme répare les lésions causées par les molécules utilisées en chimiothérapie ce qui rend la tumeur chimiorésistante. Une inhibition de MGMT empêche cette réparation et rend la tumeur chimiosensible.

Plusieurs techniques différentes ont été utilisées les glioblastomes pour détecter l'expression de la protéine en immunohistochimie, l'activité enzymatique de la protéine ou le caractère méthylé de la région promotrice du gène. Chacune de ces techniques comporte ses avantages et inconvénients. Actuellement, une étude multicentrique française cherche à déterminer quelle est celle qui est le mieux corrélée avec la réponse à la chimiothérapie et la survie.

Dans le glioblastome, la relation entre le statut de MGMT et la chimiosensibilité aux alkylants a été clairement montrée dans la littérature. La réponse à la chimiothérapie (BCNU, procarbazine, témozolomide), évaluée radiologiquement était significativement différente en fonction du statut méthylé ou non de la région promotrice de MGMT : respectivement 66,7% versus 25% [206], 63% versus 4% [205] ou 91% versus 35,7% [207]. Les variations entre ces études sont probablement dues aux différents protocoles utilisés. Dans une étude prospective randomisée étudiant radiothérapie plus témozolomide versus radiothérapie seule, la chimiothérapie a été évaluée en fonction de la méthylation de MGMT dans 206 GBM. Le délai sans progression après traitement par radiothérapie plus témozolomide était significativement plus long en méthylation (10,3 versus 5,3 mois) mais ne différait pas en cas de traitement par radiothérapie seule.

Dans cette étude, la survie était également significativement plus longue en cas de méthylation de MGMT (21,7 versus 12,7 mois) dans le groupe traité avec témozolomide. D'autres études ont objectivé les mêmes résultats en utilisant des régimes de chimiothérapie par nitrosourées [208, 209].

5.6. IDH1 :

Une analyse pangénomique récente a révélé qu'il existait des mutations sur le codon 132 de la gène isocitrate déshydrogénase 1 dans environ 12% des GBM. Cette mutation est beaucoup plus fréquente dans le GBM secondaire que le primaire.

La présence de mutations d'IDH1 est un facteur important de bon pronostic. La survie médiane des GBM avec mutations étant de 27 à 31 mois alors que celle des GBM sans mutations est de 11,3 à 15 mois dans les principales études rétrospectives disponibles [210,211,212].

IX. L'évolution :

1. Evaluation et suivi post thérapeutique

L'évaluation clinique post-thérapeutique et le suivi sont organisés en alternance par les neurologues/neuro-oncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes et oncologues en fonction des techniques proposées et des habitudes locales. Une consultation au moins annuelle avec le radiothérapeute est recommandée par l'INCa.

L'évaluation clinique est essentielle. Elle apprécie à la fois l'état général (échelle OMS ou indice de Karnofsky), le statut cognitif avec au minimum un Mini-Mental Status (MMS), les déficits neurologiques, au mieux en utilisant l'échelle du MRC, la qualité de vie et le retentissement social et familial de la maladie (Annexe 5)

En 1990, Mc Donald proposait de nouveaux critères plus précis et plus stricts prenant en compte l'évolution de la surface tumorale qui est estimée par le produit des deux plus grands diamètres perpendiculaires, mais aussi l'état neurologique et la corticothérapie en cours, et qui font référence jusqu'à ce jour.

Cependant, les critères de Mac Donald présentent de nombreuses limites, dont l'exclusion de la composante infiltrante non rehaussée par le PDC, la reproductibilité incomplète de ces mesures dans 15 à 30% des cas, l'impact des actes thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, corticothérapie) sur la prise de contraste et l'importance de l'évaluation neurologique entrant dans ces critères. Pour cette raison, des critères d'évaluation par l'IRM de la réponse au traitement ont été proposés par le RANO working group [213] pour améliorer les anciens critères de Mc Donald (annexe 6).

Dans notre série, l'évolution à 3 mois était marquée par une stabilisation chez 14 malades (32,56%), une aggravation chez 4 malades (9,3%), une rémission complète chez 9 malades (20,93%), une rémission incomplète chez 9 malades (20,93%), une récurrence chez 3 malades (6,98%) et le décès chez 4 malades (9,30%).

2. La survie :

La médiane de survie des malades diffère selon les facteurs pronostiques ainsi que le protocole thérapeutique.

Plusieurs auteurs ont étudié la médiane de survie et les résultats ont été compris entre 9 et 15,8 mois. La médiane de survie de nos cas était proche de celle rapportée par Tolédano et Délion.

Tableau XIX : Tableau comparatif de la médiane de survie selon les auteurs

Auteurs	Nombre de patients	La médiane de survie
Délion [16]	94	9 mois
Malkoun [19]	46	12,3 mois
Stupp 2002 [12]	64	16 mois
Toledano [214]	36	9 mois
Takahiro [215]	47	15,8 mois
Notre série	43	8,5 mois

Pour les malades traités uniquement par la radiothérapie, la médiane de survie varie entre 3 et 12,1 mois selon différentes études. Dans notre série, la médiane de survie des malades traités seulement par la radiothérapie était de 5 mois et demi ce qui concorde avec les résultats de certains auteurs tels Alba, et Sharp.

Tableau XX : la médiane de survie chez les patients
ayant reçu la radiothérapie seule après chirurgie selon les études.

Les auteurs	Nombre de patients	L'âge médian	Indice de Karnofsky	La médiane de survie (mois)
Alba 2003 [216]	24	70	72,5 (60-90)	5,3
Stupp 2005 [21]	286	57		12,1
Kushnir 2011 [217]	8	—	—	9,5
Stummer 2011 [218]	64	66	90 (70-100)	11,2
Ackerl 2012 [219]	12	—		3
Tanaka 2012 [220]	23	75,6	73,5 (60-90)	4,5
Reifenberger 2011 [221]	61	—	—	8,7
Sharp 2011 [222]	51	75	—	5
Smith 2012 [223]	28	—	—	6,9
Notre série	6	53	78,33	5,5

La médiane de survie des patients ayant reçu une radiothérapie avec une chimiothérapie concomitante autre que témozolomide après la chirurgie, est comprise entre 11 et 14,5 mois selon différentes études. Les 3 malades de notre série qui ont reçu ce protocole, avaient une survie qui varie entre 2,5 et 26 mois, avec une médiane à 10 mois et demi.

Tableau XXI : La médiane de survie chez les patients traités par radiothérapie avec chimiothérapie concomitante autre que témozolomide

Les études	Nombre de patients	Bras de traitement	Médiane de survie
Lederman1998 [224]	14	Radiochirurgie taxol	15
Anders2000 [225]	30	RT* ACNU et Ara- C cct	13
Fazeny-Dörner2003 [226]	55	RT et dacarbazine et fotémustine cct	14,5
Beauchesne 2003 [227]	52	RT et étoposide cct	12,5
Ozkan 2004 [228]	27	RT et fotémustine cct	11
Notre série	3	RT et étoposide	10,5

Plusieurs études ont été faites pour préciser la médiane de survie du nouveau protocole de Stupp. Les résultats sont variés entre 10,7 et 14,9 mois. Pour les 18 malades de notre série qui ont reçu ce protocole, leur médiane de survie était à 13,5 mois ce qui concorde avec les données de littérature.

Tableau XXII : la médiane de survie chez les patients traités selon le protocole de Stupp

Etude	Nombre	Médiane de survie
Stupp <i>et al.</i> 2002 [12]	64	16
Stupp <i>et al.</i> 2005 [21]	573	14,6
Brandes 2003 [232]	23	14,9
Délion 2010 [16]	94	12
Bauchet 2010 [7]	952	10,8
Brandes 2003 [216]	79	10,7
Malkoun 2011 [19]	46	12, 3
Notre série	10	13,5

3. La probabilité de survie :

La probabilité de survie à long terme semble différente selon les études. Dans notre série, la probabilité de survie à 6, 12, 18, 24 mois était respectivement 74,19%, 45,16%, 24,19% et 11,3%.

Tableau XXIII : La probabilité de survie à 6, 12, 18 et 24 mois.

Auteurs	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois
Délion 2010 [16]	–	46,10%	–	18,40%
Malkoun [19]	85%	45%	26%	22%
Stupp 2005 [21]	86,30%	61,10%	39,40%	26,50%
Filippini [225]	–	57%	–	7%
notre série	74,19%	45,16%	24,19%	11,3%

CONCLUSION

Malgré les progrès actuels en matière de prise en charge et connaissance des différents mécanismes biologiques, le glioblastome reste une tumeur létale et hautement maligne et dont le pronostic est sombre.

Cependant, le nouveau protocole de Stupp qui se base sur la chirurgie d'exérèse suivie de radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante à base de témozolomide et suivie de chimiothérapie adjuvante pendant 6 cycles, constitue un nouveau progrès dans la prise en charge de cette tumeur en matière de survie et qualité de vie.

Le rôle du clinicien est d'évoquer le diagnostic précocement avant la détérioration fonctionnelle qui constitue un facteur pronostique majeur, de demander les investigations appropriées ainsi que d'accompagner le malade et sa famille dans le cadre d'une approche multidisciplinaire associant neurochirurgien, radiologue, anatomopathologiste, oncologue, psychiatre et psychologue, ainsi que l'éducation sur l'intérêt du suivi.

Il paraît alors nécessaire, que pour un meilleur accompagnement des malades atteints de glioblastome, tout praticien impliqué dans la prise en charge de cette pathologie doit s'acquérir périodiquement des avancées récentes réalisées dans ce sens.

Les recommandations :

Au terme de ce travail, nous avons formulé quelques recommandations et conseils pratiques qui nous semblent nécessaire dans la prise en charge du glioblastome.

- Poser le diagnostic avant la détérioration fonctionnelle.
- Au terme de l'examen paraclinique, faire une IRM au lieu du scanner.
- Pratiquer une exérèse la plus large possible.
- L'examen anatomopathologique doit être complété par une étude immunohistochimique pour préciser le statut de la MGMT.
- L'imagerie post-opératoire doit être faite 48 heures après le geste chirurgical pour évaluer l'exérèse.
- Le RDV auprès de la radiothérapie doit être anticipé juste dès l'intervention et le délai entre la radiothérapie et le geste chirurgical ne doit pas dépasser 5 semaines
- Assurer un suivi multidisciplinaire associant le neurologue, le neurochirurgien, le radiologue, l'anatomopathologiste, l'onco-radiothérapeute, le psychiatre, le psychologue et le kinésithérapeute.
- Améliorer l'archivage des dossiers médicaux.
- Exiger des registres au sein des hôpitaux du royaume pour préciser la fréquence et l'incidence de cette tumeur dans différentes régions.

ANNEXES

Annexe 1 :

Le profil épidémioclinique thérapeutique et évolutif du glioblastome.

Fiche d'exploitation

Nom : _____ N° de dossier : _____
 Age : _____ sexe : F ☐ M ☐ origine géographique : _____
 ATCD : _____
 ATCD médicaux : _____
 ATCD chirurgicaux : _____
 ATCD toxiques : _____
La clinique :
 Délai symptôme-consultation : _____
 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 ☐
 Si oui, type :
 Crises comitiales : oui ☐ non ☐
 AEG : ☐ asthénie ☐ anorexie ☐ amaigrissement ☐
 Examen clinique à l'admission du malade : _____
 Score de Glasgow :
 Score de kornofsky : _____
 Troubles moteurs :
 Monoplégie ☐ *Monoparésie* ☐ (siège :.....)
 Paraplégie ☐ *Paraparésie* ☐
 Tétraplégie ☐ *Tétraparésie* ☐
 Hémiplégie ☐ *Hémiparésie* ☐ (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 : côté droit : ☐ côté gauche : ☐
 Frontale : ☐ fronto-pariétale : ☐ pariétale : ☐
 Temporale : ☐ fronto-temporale : ☐ temporo-pariétale : ☐
 Occipitale : ☐ occipito-temporale : ☐ occipito-pariétale : ☐ Vermis : ☐
TDM ☐ oui ☐ non ☐
 Volume tumoral : ☐ Hétérogénéité : ☐ Mal limité : ☐
 Nécrose tumorale : ☐ Hémorragie : ☐ Oedème : ☐
 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 Hyperintense ☐ Hétérogène ☐
Histologie : Glioblastome multiforme confirmé
 Gliosarcome : ☐ Glioblastome à cellules géantes : ☐
 Hyperplasie endothéliale : ☐ Nécrose : ☐
 Contingent oligodendroglial : ☐ Index de prolifération cellulaire : ☐
 MGMT : ☐
 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 ☐
 Oedème post-opératoire ☐
 TDM post-opératoire :
Radiothérapie : oui ☐ non ☐
 Délai chirurgie-radiothérapie :
 Dose : fraction : Etalement :
 RTH 2D : ☐ RTH 3D : ☐ RTH stéréotaxique : ☐
 Interruption transitoire : ☐ Interruption définitive : ☐

Cause de l'interruption : Infection sévère : ☐
 Aggravation de l'œdème : ☐
 Décès : ☐
 Autres :

Chimiothérapie :

1/ CTH néoadjuvante : oui ☐ non ☐

2/ CTH concomitante : oui ☐ non ☐

Molécule :

Interruption de la CTH : oui ☐ non ☐

Si oui : Temporaire ☐ Définitive ☐

Cause de l'interruption : Toxicité hématogène ☐

Toxicité non hématogène ☐

3/ CTH adjuvante : oui ☐ non ☐

Molécule :

Si oui : Dose :

Nombre de cycle : Moins de 3 cycles : ☐

3 cycles : ☐

Plus de 3 cycles : ☐

6 cycles : ☐

Si interruption de la CTH : la cause : Aggravation ☐

Toxicité ☐

Décès ☐

Si pas de CTH, la cause : AEG ☐

Refus du patient ☐

Toxicité ☐

Décès ☐

Cause financière ☐

4/ Toxicité de la CTH :

Hématogène : anémie ☐

Neutropénie ☐

Leucopénie ☐

Thrombopénie ☐

Non hématogène : pneumocystose ☐

Infection sévère ☐

5 / Traitement symptomatique :

Corticoïde : oui ☐ non ☐

Antiémétique : oui ☐ non ☐

Anticonvulsivant : oui ☐ non ☐

Prophylaxie de la pneumocystose : oui ☐ non ☐

Rééducation : oui ☐ non ☐

Evolution :

Clinique :

Paraclinique :

Rémission complète : ☐

Progression ou récurrence : ☐

Prise en charge :

Stabilisation : ☐

Rémission incomplète : ☐

Aggravation : ☐

Annexe 2: L'indice de Karnofsky

100 %	Etat général normal, aucune symptomatologie.
90 %	Symptomatologie minime.
80 %	Activité normale avec quelque effort.
70 %	Incapable d'avoir une activité normale mais peut se soigner seul.
60 %	A besoin d'aide de temps en temps, est capable de subvenir à la plupart de ses besoins. Au lit ou en fauteuil moins de la moitié de la journée.
50 %	A besoin de beaucoup d'aide. Au lit ou en fauteuil plus de la moitié de la journée. Fait sa toilette seul.
40 %	Ne peut plus se soigner seul. Nécessite une aide et des soins spéciaux.
30 %	Hospitalisation nécessaire, incapable de faire sa toilette, mange seul.
20 %	Traitement intensif nécessaire, doit être nourri.
10 %	Moribond

Annexe 3: le score de l'OMS

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

Annexe 4:

Annexe 1:

Test	Question ou instruction	Cotation	Nombre maximum de points	
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : – année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5	
Orientation dans l'espace	Demander : – nom du cabinet – de la ville – du département – de la région – étage	1 point par bonne réponse	5	
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3	
Soustraction de 7	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5	Retenir uniquement le meilleur des deux scores
Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5	
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3	
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2	
Répéter une phrase	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1	
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3	
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit "fermez les yeux" et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1	
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1	
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1	
TOTAL maximum 30 points				

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à :

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

Annexe 5 : Echelle de performance neurologique ou statut neurologique (SN)

STATUT NEUROLOGIQUE SN	CRITERES CLINIQUES
SN 0	Pas de symptômes neurologiques. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance.
SN 1	Symptômes neurologiques mineurs. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance.
SN 2	Symptômes neurologiques modérés. Activités possibles à la maison avec assistance.
SN 3	Symptômes neurologiques marqués (exemples : parésie modérée, dysphasie modérée, déficit du champ visuel). Activité diminuée à la maison. Assistance nécessaire.
SN 4	Symptômes neurologiques sévères (exemples : incapacité de la marche, aphasie sévère, déficit visuel, troubles de la compréhension et du jugement). Absence complète d'autonomie.

Annexe 6 : Critères de réponse de RANO.

REPONSE	CRITERES CLINIQUES	CRITERES IRM	REMARQUES
Réponse complète (RC)	Demande tous les critères suivants : amélioration ou stabilité clinique sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)	Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR Pas de nouvelles lésions.	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Réponse partielle (RP)	Demande tous les critères suivants : amélioration ou stabilité clinique dose stable ou diminuée des corticoïdes	Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes.	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Stabilité	Demande tous les critères suivants : absence de réponse complète, partielle ou de progression dose stable ou diminuée des corticoïdes	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes.	
Progression	Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection) augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique	Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse) augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications post-opératoires, autres effets des traitements Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique.	

RESUMES

Résumés

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus agressive, notre étude a comme objectif de préciser le profil épidémioclinique thérapeutique et évolutif du glioblastome, chez 62 malades, colligés entre le 1er Janvier 2003 et le 31 Décembre 2010 au sein du service d'onco-radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

L'âge de nos malades était compris entre 9 et 76 ans avec un âge médian de 52,2 ans, une prédominance masculine à 67,75% était notée avec un sexe Ratio de 2,1. Cette tumeur s'est manifestée par un syndrome d'hypertension intracrânienne dans 53,22%, un déficit moteur dans 66,12%, des crises convulsives dans 22,58% et des troubles des fonctions supérieures dans 37,1%.

La tomodensitométrie (TDM) était demandée chez tous les malades quant à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'a été demandée que chez 6,45%, la localisation la plus fréquente était pariétale. Le geste chirurgical avait consisté à une exérèse partielle chez 48,39%, une exérèse totale chez 30,64% et une biopsie chez 20,67%. 33 malades de notre série avaient reçu un traitement post-opératoire, 12 une radiothérapie seule, 3 une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante, 10 une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante et suivie d'une chimiothérapie adjuvante à base de Témozolomide et 19 cas (30.65%) ont été perdus de vue.

La médiane de survie de nos malades était de 8,5 mois. L'évolution à 3 mois était marquée par une stabilisation chez 32,56%, une rémission complète chez 20,93%, une rémission incomplète chez 20,93%, une aggravation chez 9, 3%, récurrence chez 6,98%, le décès chez 9,30%. La probabilité de survie globale était de 74.19% à 6 mois, 45.16% à 12 mois, 24.19% à 18 mois, et 11.3% à 24mois.

Mots clés : glioblastome-chirurgie-radiothérapie-chimiothérapie- la médiane de survie.

ملخص

تعتبر الأورام الدبقية أكثر الأورام الدماغية الأولية شيوعاً و شراسة، الهدف من دراستنا هذه هو تحديد لمحة عن مميزات هذا المرض، أعراضه السريرية، و كذلك تطوره و شتى أنواع العلاج المتوفرة، لدى 62 مريضاً في قسم الأنكولوجيا و العلاج بالأشعة في المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، خلال الفترة الممتدة بين 1 يناير 2003 و 31 دجنبر 2010.

أظهرت النتائج تفوق عدد الذكور على عدد الإناث بنسبة 67,75%، كما أن عمر مرضانا يتراوح بين 9 و 76 سنة، و يبلغ معدل العمر 52,2 سنة.

ظهر هذا المرض بارتفاع الضغط داخل الدماغ بنسبة 53,22%، العجز الحركي بنسبة 66,12%، نوبات تشنجية بنسبة 22,58%، و اضطراب الوظائف العلوية بنسبة 37,1%. أنجزت الأشعة المقطعية عند جميع المرضى في حين لم يتجاوز عدد المرضى الذين شملهم الفحص بالرنين المغناطيسي 6,45%، في أكثر الحالات يتمركز هذا الورم في الفص الجداري.

ثم استئصال الورم كلياً لدى 30.64%، استئصاله جزئياً لدى 48.39%، و تم الاكتفاء بأخذ عينة عند 20.67%. استفاد 33 مريضاً فقط من العلاج بعد الجراحة، تلقى 12 منهم العلاج بالأشعة فقط، 3 العلاج الكيميائي المصاحب للعلاج بالأشعة، 18 العلاج الكيميائي المصاحب للعلاج بالأشعة و المتبوع بالعلاج الكيميائي مستعملين مادة تيموزولميد في حين 19 حالة (30.65%) انقطعت أخبارهم.

و قد وصل معدل الحياة إلى 5,8 أشهر. في ثلاثة أشهر الأولى لوحظ استقرار الحالة السريرية لدى 32,56%، تحسنتها التام لدى 20,93%، تحسنتها الجزئية لدى 20,93%، تدهورها لدى 9,3%، لوحظت عودة المرض لدى 6,98% و وفاة 30%، 9، كما وصل احتمال البقاء على قيد الحياة إلى 74.19% في 6 أشهر، 45.16% في 12 شهراً، 24.19% في 18 شهراً و 11.3% في 24 شهراً.

الكلمات الأساسية: الأورام الدبقية – الجراحة – العلاج بالأشعة – العلاج الكيميائي – معدل الحياة.

Abstract

Glioblastoma is the most common and the most aggressive type of primary brain tumors. Our study aims to define the epidemiological and clinical profile, the treatment and the evolution of this disease among 62 patients who had been treated between January 2003 and December 2010 in the oncology and radiology department, Mohamed VI university hospital, Marrakech.

The age was ranged from 9 to 76 years old, with an average of 52,2 years old. The sex ratio was 2,1. The clinical symptoms included intracranial hypertension 53,22%, motor dysfunction 66,12%, seizures 22,58%, superior functions disorder 37,1%.

The CT (computed tomography) was performed in all patients, the MRI (Magnetic Resonance Imaging) in only 6,45%. Parietal location was the most frequent.

The tumor's surgical excision was macroscopically complete in 30,64% and partial in 48,39%. 20,67% of the patients had undergone a biopsy. Only 33 patients received a post-operative treatment : radiotherapy for 12patients, radiotherapy with concomitant chemotherapy for 3 patients, radiotherapy with concomitant and adjuvant chemotherapy (Temozolomide) for 18 patients and 19 of cases were lost sight. The median survival was 8,5 months. The evolution at 3 months was marked by a stable state in 32,56% of the cases, a complete remission in 20,93%, an incomplete remission in 20,93%, a deterioration in 9,3%, recurrence in 6,98% and 9,3% were die. The probability of overall survival was 74.19% in 6 months, 45.16% in 12 months, 24.19% in 18 months and 11.3% in 24 months.

Key words: Glioblastoma – surgery– radiotherapy – chemotherapy– median survival.

BIBLIOGRAPHIE

1. **FOURTASSI M, PSIMARAS D, DUCRAY F, SANSON M.**
Métastases systémiques des gliomes malins.
Bull Cancer 2008; 95 (5): 522-5.
2. **Chelly I, Mekni A, Ferchichi L, Houissa S, Kchir N, Haouet S et al.**
Métastase osseuse d'un glioblastome: evolution inhabituelle.
Neurochirurgie, 2006, 52, n° 4, 367-370.
3. **Laigle-Donadey F, Delattre JY**
Glioblastome chez la personne âgée.
Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil 2011 ; 9 (1) : 101-6
4. **Fontaine D, Paquis P**
Glioblastomes : facteurs pronostiques cliniques, radiologiques et biologiques.
Neurochirurgie 56(2010) 467-476.
5. **Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al.**
Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 239-44.
6. **Salcman M.**
Survival in glioblastoma: historical perspective.
Neurosurgery 1980; 7: 435-9.
7. **Bauchet L, Mathieu-Daude H, Fabbro-Peray P, Rigau V, Fabbro M, Chinot O, et al**
Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004
Neuro Oncol. 2010 Jul;12(7):725-35.
8. **Dutertre G, Hoang-Xuan K, Ricard D.**
Tumeurs intracrâniennes de l'adulte.
EMC 5-1001
9. **M. Atiqui:**
Thèse : Prise en charge des glioblastomes sus tentoriels de l'adulte au sein de CHU Med VI ;
2011, N 14.

10. **ELFANE M.**
Les glioblastomes (à propos de 55 cas).
Thèse de médecine, Casablanca, 2006, n° 94.
11. **Paus C, Murat A, Stupp R, Regli L, Hegi M.**
Rôle de la MGMT et implications cliniques dans les tumeurs cérébrales.
Bull Cancer 2007; 94 (9) : 769-73
12. **Stupp R, Dietrich YR, Kraljevic SO, Pica A, Maillard I, Maeder P, et al**
Promising Survival for Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme Treated With Concomitant Radiation Plus Temozolomide Followed by Adjuvant Temozolomid.
J Clin Oncol 20:1375-1382.
13. **BENOUAICH-AMIEL A, SIMON JM, DELATTRE JY.**
Chimioradiothérapie concomitante des glioblastomes
Bull Cancer 2005 ; 92 (12) : 1065-72.
14. **Mineo J.-F, Quitin-Roue I, Lucas L, Buburusan V, Besson G.**
Etude clinique et recherche de facteurs pronostiques.
Neurochirurgie. 2002 Dec;48(6):500-9.
15. **Almairac F, Frenay M, Paquis P.**
Génétic disease and glioblastomas.
Neurochirurgie. 2010 Dec;56(6):455-8.
16. **Delion M, Moraru C, Almayrac F, Von Langsdorff D, Paquis P, Menei P.**
Etude des glioblastomes incidents de mai 2006 à Mai 2007, Angers and Nice
neurochirurgie 56 (2010) 499-502.
17. **Dhermain F, Ducreux D, Bidault F, Bruna A, Parker F, Roujeau T, et al.**
Impact of new functional imaging modalities on radiation therapy regimen for glioblastoma.
Bull Cancer 2005 ; 92 (4) : 333-42.
18. **Bartolomei M, Mazzetta C, Handkeiwicz-Junak D, Bodei L, Rocca P, Grana C, et al**
Combined treatment of glioblastoma patients with locoregional pre-targeted γ -biotin radioimmunotherapy and temozolomide.
Q J NUCL MED 2004; 48:220-8.

19. **Malkoun N, Fotso M-J, Cartier L, Forest F, Auberdiac P, Charger C, et al.**
interet d'un traitement d'entretien prolongé par temozolomide dans la prise en charge des patients atteints de glioblastome.
Cancer Radiother. 2011 Jun;15(3):202-7.
20. **Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P, Segnarbieux F, Paquis P, et al**
Second surgery for glioblastoma. A 4-year retrospective study conducted in both the Montpellier and Nice Departments of Neurosurgery.
Neurochirurgie. 2010 Feb;56(1):36-42.
21. **Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al.**
Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma .
N Engl J Med 2005;352 (10):987-96.
22. **Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T.**
Correlation between Choline Level Measured by Proton MR Spectroscopy and Ki-67 Labeling Index in Gliomas
AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Apr;21(4):659-65.
23. **Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, 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. 2004 May;68(1):57-69
24. **Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I.**
Epidemiologie des tumeurs cérébrales primitives.
Rev Neurol (Paris). 2009 Aug-Sep;165(8-9):650-70.
25. **Brown M, Schrot R, Bauer K, Letendre D**
Incidence of first primary central nervous system tumors in California,
J Neurooncol. 2009 Sep;94(2):249-61.
26. **Guillamo JS , Créange A, Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, et al.**
Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1)A retrospective study of 104 patients.
Brain (2002) 126 (1): 152-160.
27. **Baldwin RT, Preston-Martin S.**
Epidemiology of brain tumors in childhood—a review.
Toxicol Appl Pharmacol. 2004 Sep 1;199(2):118-31.

-
28. **Deirdre A. Hill DA , Peter D. Inskip PD , William R. Shapiro WR , Robert G. Selker RG ,Howard A. Fine HA , et al.**
Cancer in First-Degree Relatives and Risk of Glioma in Adults.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 1443–8.
 29. **Hemminki K, Li X.**
Familial Risks in Nervous System Tumors
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Nov;12(11 Pt 1):1137–42.
 30. **Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Preston–Martin S, Lönn S, Söderberg KC,**
COHORT STUDIES OF ASSOCIATION BETWEEN SELF-REPORTED ALLERGIC CONDITIONS,
IMMUNE-RELATED DIAGNOSES AND GLIOMA AND MENINGIOMA RISK
Int J Cancer. 2003 Sep 1;106(3):423–8.
 31. **Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, Inskip PD:**
History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults.
Int J Cancer. 2002 May 10;99(2):252–9.
 32. **Kiuru A, Lindholm C, Heinävaara S, Ilus T, Jokinen P, Haapasalo H, et al.**
XRCC1 and XRCC3 variants and risk of glioma and meningioma
J Neurooncol. 2008 Jun;88(2):135–42.
 33. **Wrensch M, Kelsey KT, Liu M, Miike R, Moghadassi M, Sison JD, et al.**
ERCC1 and ERCC2 polymorphisms and adult glioma.
Neuro Oncol. 2005 Oct;7(4):495–507.
 34. **Caggana M, Kilgallen J, Conroy JM, Wiencke JK, Kelsey KT, Miike R, et al.**
Associations Between ERCC2 Polymorphisms and Gliomas
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001 Apr;10(4):355–60.
 35. **Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V; Million Women Study Collaborators:**
Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women
Study cohort
Br J Cancer. 2008 Jul 8;99(1):185–90.
 36. **TEDESCHI-BLOK N, LEE M, SISON JD, MIIKE R, WRENSCH M.**
Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in
the San Francisco Bay Area: a case-control study.
BMC Cancer 2006; 6 : 148.
-

-
37. **Wrensch M, Weinberg A, Wiencke J, Miike R, Sison J, Wiemels J,**
History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpes viruses among adults with glioma and controls.
Am. J. Epidemiol. 2005; 161 : 929-38.
38. **VAN WIJNGAARDEN E, DOSEMECI M:**
Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-1989.
Int. J. Cancer 2006 ; 119 : 1136-44.
39. **SCHLEHOFER B, HETTINGER I, RYAN P, BLETNER M, PRESTON-MARTIN S, et al.**
Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours.
Int J Cancer. 2005 Jan 1;113(1):116-25.
40. **Khuder SA, Mutgi AB, Shaud EA:**
Meta-analyses of brain cancer and farming
Am J Ind Med. 1998 Sep;34(3):252-60.
41. **Provost D, Cantagrel A, Lebailly P, Jaffré A, Loyant V, Loiseau H,**
Brain tumours and exposure to pesticides: a case control study in southwestern france.
Occup Environ Med. 2007 Aug;64(8):509-14
42. **Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, et al.**
Newprimary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.
J Natl Cancer Inst. 2006 Nov 1;98(21):1528-37.
43. **KARIPIDIS KK, BENKE G, SIM MR, YOST M, GILES G.**
Occupational exposure to low frequency magnetic fields and the risk of low grade and high grade glioma.
Cancer Causes Control. 2007 Apr;18(3):305-13.
44. **KUNDI M.**
The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer.
Environ Health Perspect. 2009 Mar;117(3):316-24.
45. **Sivak-Sears NR, Schwartzbaum JA, Miike R, Moghadassi M, Wrensch M.**
Case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glioblastoma multiforme.
Am J Epidemiol. 2004 Jun 15;159(12):1131-9.
-

-
46. **Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, Aldape KD, Levin VA, Gilbert MR,**
Long-term Anti-inflammatory and Antihistamine Medication Use and Adult Glioma Risk
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 May;17(5):1277-81.
 47. **Nicole Tedeschi-Blok, Marion Lee, Jennette D Sison, Rei Miike and Margaret Wrensch**
Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in
the San Francisco Bay Area: case-control study
BMC Cancer. 2006 Jun 3;6:148.
 48. **Huang K, Whelan EA, Ruder AM, Ward EM, Deddens JA, Davis-King KE**
Reproductive Factors and Risk of Glioma in Women.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004 Oct;13(10):1583-8.
 49. **C. Larsen :**
Genetic and molecular abnormalities of glioblastomas (GBM)
Bull Cancer. 2010 Nov;97(11):1389-407.
 50. **THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK PROJECT**
Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core
pathways.
Nature. 2008 Oct 23;455(7216):1061-8.
 51. **Hoang-Xuan K, Idbaih A, Mokhtari K, Sanson M**
Vers une classification moléculaire des gliomes
Bull Cancer. 2005 Apr;92(4):310-6.
 52. **DE TAYRAC M, MOSSER J.**
Catégorisation des glioblastomes : typologie et profilage du génome.
Neurochirurgie. 2010 Dec;56(6):464-6
 53. **Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al.**
Specific predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic
oligodendroglioma.
J Natl Cancer Inst. 1998 Oct 7;90(19):1473-9.
 54. **Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, Von Deimling A.**
Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors.
Acta Neuropathol 2008 ; 116 : 597-602.
-

-
55. **MAHESPARA R, READ TA, LUND-JOHANSEN M, SKAFTMESMA KO, BJERKVIG R, ENGBRAATENO.**
Expression of extracellular matrix components in a highly infiltrative in vivo glioma model.
Acta Neuropathol. 2003; 105 : 49-57.
56. **ASANO K, DUNTSCH CD, ZHOU Q, WEIMAR JD, BORDELON D, ROBERTSON JH, et al.**
Correlation of N-cadherin expression in high grad gliomas with tissue invasion.
J. Neurooncol. 2004; 70 : 3-15.
57. **RANUNCOLO SM, LADELA V, SPECTERMAN S, VARELA M, LASTIRI J, MORANDI A, et al.**
CD44 expression in humain gliomas.
J. Surg. Oncol. 2002; 79 : 30-5.
58. **LAKA SS, GONDI CS, YANAMANDRA N, OLIVERO WC, DINH DH, GUJRATI M, et al.**
Inhibition of cathepsin b and MMP-9 gene expression in glioblastoma cell line via RNA interface reduces tumor cell invasion, tumor growt and angiogenesis.
Oncogene 2004; 23 : 4681-9.
59. **COLIN C, VOUTSINOS-PORCHE B, NANNI I, FINA F, METELLUS P, INTAGLIATA D, et al.**
High expression of cathepsin B and plasminogen activator inhibitor type-1 are strong predictors of survival in glioblastomas.
Acta Neuropathol. 2009; 118 : 745-54.
60. **BELLAIL AC, HUNTER SB, BRAT DJ, TAN C, VAN MEIR EG.**
Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion.
Int J Biochem Cell Biol. 2004;36 : 1046-69.
61. **GREGORY A, CHRISTOFORIDIS JC, GRECLA HERBERT NB, ALLAHYART KG, AMIR AM.**
Visualization of microvasculature in glioblastoma multiforme with 8-T-high-spatialresolution MR imaging.
Am J Neuroradiol.2002 ; 23 : 1553-6.
62. **Chanalet S, LEBRUN-Frenay C :**
Symptomatology clinical and diagnostic neuroradiological of tumors intracranial.
EMC(2004) 17-210-A-60.
63. **Chang SM, Parney IF, Huang W, Anderson FA Jr, Asher AL, Bernstein M, et al.**
Patterns of Care for Adults With Newly Diagnosed Malignant Glioma
JAMA. 2005;293:557-64.
-

-
64. **PATO-PATO A, CIMAS-HERNANDO I, LORENZO-GONZALER J.R, LEMA M, SUANEZ-PENARONDA JM.**
Cerebellar glioblastoma multiforme.
Rev Neurol 2004 ; 38 (9) : 839-42.
65. **CHATEL M, FRENAY M, LEBRUN C, FAUCHON F.**
Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes.
EMC-Neurologie 2005 ;2 : 257-78.
66. **LONJON M, MONDOT L, LONJON N, CHANALET S.**
Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie.
Neurochirurgie 2010; 56 : 449-54.
67. **OLSON JJ , FADUL CE, BRAT DJ, MUKUNDAN S, RYKEN TC.**
Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application.
J Neurooncol 2009; 93:1-23.
68. **MUKUNDAN S, HOLDER C, OLSON JJ.**
Neuroradiological assessment of newly diagnosed glioblastoma.
J Neurooncol 2008 ; 89: 259-69.
69. **Tsuchiya K, Mizutani Y, Hachiya J.**
Preliminary Evaluation of Fluid-Attenuated Inversion-Recovery MR in the Diagnosis of Intracranial Tumors
AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Jun-Jul;17(6):1081-6.
70. **LAW M, YANG S, WANG H, BABB JS, JOHNSON G, CHA S, et al.**
Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.
J Neuroradiol. 2003; 24 : 1989-98.
71. **Brunberg JA, Chenevert TL, McKeever PE, Ross DA, Junck LR, Muraszko KM**
In Vivo MR Determination of Water Diffusion Coefficients and Diffusion Anisotropy: Correlation with Structural Alteration in Gliomas of the Cerebral Hemispheres
AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Feb;16(2):361-71.
72. **SUGAHARA T, KOROgi Y, KOCHI M, IKUSHIMA I, SHIGEMATU Y, HIRAI T, et al.**
Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas.
J Magn Reson Imaging. 1999; 9(1) : 53-60.
-

-
73. **Takeshi Sugahara¹ Yukunori Korogi¹ Masato Kochi², Ichiro Ikushima¹ Toshinori Hir**
Correlation of MR Imaging Determined Cerebral Blood Volume Maps with Histologic and Angiographic Determination of Vascularity of Gliomas.
AJR Am J Roentgenol. 1998 Dec;171(6):1479–86
74. **Wenz F, Rempp K, Hess T, Debus J, Brix G, Engenhart R, et al.**
Effect of Radiation on Blood Volume in Low-Grade Astrocytomas and Normal Brain Tissue: Quantification with Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging.
AJR Am J Roentgenol. 1996 Jan;166(1):187–93.
75. **Ross B, Bluml S.**
Magnetic resonance spectroscopy of the human brain.
Anat Rec 2001 ; 265(2) : 54–84
76. **NEGENDANK WG, SAUTER R, BROWN TR, EVELHOCH JL, FALINI A, GOTSIS ED, et al.**
Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study
J Neurosurg. 1996; 84(3) : 449–58.
77. **Alexandra Benouaich-Amiel.**
La tomographie par émission de positons dans l'évaluation des gliomes : place actuelle et impact des nouveaux traceurs.
Neurologie.com 2009; 1 (6) : 182–6.
78. **Chung JK, Kim YK, Kim SK, Lee YJ, Paek S, Yeo JS, et al.**
Usefulness of ¹¹C-METHionine PET in the evaluation of brain lesions that are hypo or iso ¹⁸F-FDG PET.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 29 :176–82.
79. **Kim S, Chung JK, Im SH, Jeong JM, Lee DS, Kim DG, et al.**
¹¹C-METHionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with ¹⁸F-FDG PET.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005 ; 32(1) : 52–9.
80. **KEHRLI P.**
Tumeurs intracrâniennes. Faculté de Médecine U.L.P.
Strasbourg–France Enseignement 2003.
81. **DETRIBOULET N.**
Tumeurs gliales de l'adulte (tumeurs de la lignée astrocytaire et oligodendrogliomes).
Medline 2000 : 111–2.
-

-
82. **TAMRAZ J, VUTIN C, FORJUZ SECCA M.**
Principes d'imagerie par résonance magnétique de la tête, base du crâne et du rachis
2004.
83. **VALLAT A.V, POIRIER J, GRAY F, CHATEL M.**
Tumeurs du système nerveux central. Classifications histologiques et topographiques,
épidémiologie.
Encycl Méd Chir, 1998 ; 17-205-A-10.
84. **ASRI F.**
Les glioblastomes.
Thèse Méd Casa, 1995 ; N°274.
85. **Hur H, Jung S, Jung T-Y, Kim I-Y**
Cerebellar Glioblastoma Multiforme in an Adult.
J Korean Neurosurg Soc. 2008 April; 43(4): 194-197.
86. **HELSETH R, HELSETH E, JOHANNESSEN TB, LANGBERG CW, LOTE K, RONNING P, SCHEIE D,VIK A, MELING TR.**
Overall survival, prognostics factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516
patients with glioblastoma multiforme.
Acta.Neurol. Scand. 2010; 122: 159-67.
87. **CHANG SM, PARNEY IF, HUANG W, ANDERSON FA JR, ASHER AL, BERNSTEIN M, et al.**
Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma.
JAMA. 2005 Feb 2;293(5):557-64.
88. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al.**
The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.
Acta Neuropathol (2007) 114:97-109.
89. **STEVENS A, LOWE J.**
Anatomie Pathologique générale et spéciale.
De Boeck 1997.
90. **FIGARELLA-BRANGER D, BOUVIER C, MOROCH J, MICHALAK S, BUREL-VANDENBOS F.**
Classification morphologique des glioblastomes.
Neurochirurgie 2010 ; 56 : 459-63.
-

-
91. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al.
The WHO classification of tumors of the nervous system
J Neuropathol Exp Neurol. 2002 Mar;61(3):215–25; discussion 226–9.
 92. Reifenberger J, Reifenberger G, Ichimura K, Schmidt EE, Wechsler W, Collins VP.
Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Oligodendroglial Tumors
Am J Pathol 1996, 149:29–35.
 93. COULIBALY B, NANNI I, QUILICHINI B, GAUDART J, METELLUS P, FINA F, et al
EGFR in glioblastomas : correlation between gene copy number and protein expression
and impact on prognosis.
Hum Pathol. 2010 Jun;41(6):815–23.
 94. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A,
The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System
Acta Neuropathol. 2007 August; 114(2): 97–109.
 95. Scherer H.
Critical review: Pathology of cerebral gliomas.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1940 ; 3(2) : 147–77.
 96. Ng WH, Yeo TT, Kaye AH.
Spinal and extracranial metastatic dissemination of malignant glioma.
J Clin Neurosci 2005 ; 12(4) : 379–82.
 97. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens HP, Neuhaus R, Thalmann U, Neuhaus P.
Liver graft.transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13
multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia.
Transpl Int 1996 ; 9 : 426–9.
 98. DENIER C, CARPENTIER AF, MOKHTARI K, DELATTRE JY.
Glioblastomes cérébraux et métastases systémiques.
Rev Neurol 2001;157(12) : 1531–4.
 99. BEAUCHESNE P, SOLER C, MOSNINER JF.
Diffuse vertebral body metastasis fro a glioblastoma multiforme : a technetium–
99m sestamibi single–photon emission computerized tomography study.
J Neurosurg 2000; 93 : 887–90
-

-
100. **Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F,**
A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent
of resection and survival.
J Neurosurg 2001 ; 95 : 190-8.
101. **Laigle-Donadey F, Dehais C, Mazon J-J, Sanson M.**
Association de radiothérapie et de chimiothérapie-thérapeutiques ciblées dans les
glioblastomes.
Bull Cancer vol. 96 • N° 3 • mars 2009.
102. **MOTOO NAGANE, YOSHITAKA NARITA, KAZUHIKO MISHIMA, ALEXANDER LEVITZKI.**
Human glioblastoma xenografts overexpressing a tumor-specific mutant epidermal
growth factor receptor sensitized to cisplatin by the AG 1478 tyrosine kinase inhibitor.
AJ Neurosurgery 2001; 95 : 472-9.
103. **PIETTE C, MUNAUT C, FOIDART JM, DEPREZ M.**
Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench.
Acta Neuropathol. 2006; 112(6):651-64.
104. **MENEI P, METELLUS P.**
Traitement chirurgical des glioblastomes.
Neurochirurgie 2010, 56(6) : 477-82.
105. **PAQUIS P, MENEI P.**
Conclusions - Les glioblastomes. Standards, options, recommandations.
Neurochirurgie 2010 ; 56(6) : 503-7.
106. **TAILLIBERT S, PEDRETTI M, SANSON M.**
Stratégies et perspectives thérapeutiques des gliomes.
Presse Méd 2004 ; 83, 18.
107. **GLANTZ MJ, COLE BF, FORSYTH PA, RECHT LD, WEN PY, CHAMBERLAIN MC, GROSSMAN
SA, CAIRNCROSS JG.**
Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain
tumors.
Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
Neurology. 2000;54(10) : 1886-93.
108. **DUCRAY F, CHINOT O.**
Glioblastomes : aspects moléculaires et prise en charge actuelle.
Oncologie 2009; 11 : 67-71.
-

-
109. **WHITE RH, CHEW H, WUN T.**
Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk?
Thromb Res. 2007;120 Suppl 2 : S29-40.
110. **J.-M Delmas, M Lalutte:**
gliomes de haut grade du sujet agé: place de la chirurgie.
NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie (2012) 12, 57-61.
111. **Balaña C, Capellades J, Teixidor P, Roussos I, Ballester R, Cuello M, et al**
Clinical course of high-grade glioma patients with a "biopsy-only" surgical approach: a need for individualised treatment.
Clin Transl Oncol. 2007 Dec;9(12):797-803
112. **Yovino S, Grossman SA.**
Treatment of Glioblastoma in "Elderly" Patients.
Curr Treat Options Oncol. 2011 Sep;12(3):253-62.
113. **Philippon J.**
Brain tumors in the elderly.
Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2004 Mar;2(1):29-33.
114. **Muacevic A, Kreth FW.**
Quality-adjusted survival after tumor resection and/or radiation therapy for elderly patients with glioblastoma multiforme
J Neurol. 2003 May;250(5):561-8
115. **Mukerji N, Rodrigues D, Hendry G, Dunlop PR, Warburton F, Kane PJ.**
Treating high grade gliomas in the elderly: the end of ageism?
J Neurooncol. 2008 Feb;86(3):329-36.
116. **MENEI P, CAPELLE L, GUYOTAT J, FUENTES S, ASSAKER R, BATAILLE B, et al.**
Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from biodegradable microspheres for the radiosensitization of malignant glioma: a randomized phase II trial.
Neurosurgery. 2005; 56(2) : 242-8.
117. **Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, Black K, Sisti M, Brem S, Mohr G, et al.**
Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas.
The Polymer-brain Tumor Treatment Group. Lancet. 1995 Apr 22;345(8956):1008-12
-

-
118. **Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al.**
A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma.
Neuro Oncol. 2003 Apr;5(2):79–88
119. **Menei P, Metellus P.**
Local antitumor treatments
Neurochirurgie. 2010 Dec;56(6):483–5
120. **BIDROS DS, LIU JK, VOGELBAUM MA.**
Future of convection-enhanced delivery in the treatment of brain tumors.
Future Oncol. 2010; 6(1): 117–25.
121. **RAINOV NG.**
A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme.
Hum Gene Ther. 2000; 11 (17) : 2389–401.
122. **DÜZGÜNES N.**
Sitimagene ceradenovec, a gene therapeutic for the treatment of glioma.
Curr Opin Mol Ther. 2008; 10 (2) : 187–95.
123. **LIU BL, CHENG JX, ZHANG X, ZHANG W.**
Controversies concerning the application of brachytherapy in central nervous system tumors.
J Cancer Res Clin Oncol. 2010; 136 (2): 173–85.
124. **SARJI K.**
Les gliomes hémisphériques.
Thèse Méd Casa, 1992 ; N°130.
125. **ROLDN-VALADEZ E, SOLAZAR-LANDA, ALVA-LOPEZ LF.**
A pulmonary thromboembolism associated with glioblastoma multiforme.
Rev Neurol 2003 ; 37 (9) : 831–6.
126. **Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Orii M, et al.**
Postoperative communicating hydrocephalus in patients with supratentorial malignant glioma.
Clin Neurol Neurosurg 2003 ; 106 (3) : 9–15.
-

-
127. **Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D.**
Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma.
J Neurooncol. 2007;85(3):339-43.
128. **Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE**
Radiation dose-volume effects in the brain. Review.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;76(3 Suppl):S20-7.
129. **Chauffert B, Bauchet L, Noel G, Faillot T, Guillevin R, Benoach Amiel A et al.**
Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte 2012.
http://www.chu-rouen.fr/page/doc/DOC_7617. Consulté le 02 janvier 2014.
130. **Bondiau PY, Mazon JJ.**
Guide des Procédures de Radiothérapie Externe 2007
www.has-sante.fr/portail/jcms/c.../guide-de-radiotherapie-des-tumeurs janvier 2014 consulté le .2014
131. **Kantor G, Loiseau H, Vital A, Mazon JJ**
Gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) in adult gliomas.
Cancer Radiother. 2001 Oct;5(5):571-80.
132. **Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al.**
Radiotherapy for glioblastoma in the elderly.
N Engl J Med. 2007;356(15):1527-35.
133. **Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A**
Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial.
J Clin Oncol. 2004;22(9):1583-8.
134. **Lonser RR, Walbridge S, Vortmeyer AO, Pack SD, Nguyen TT, Gogate N**
Induction of glioblastoma multiforme in non human primates after therapeutic doses of fractionated whole-brain radiation therapy.
J Neurosurg 2002 ; 97 : 1378-89.
135. **HERY M, BENSADOUN R.J, COURDI A, BONDIAN P.Y.**
Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte.
Encycl Méd Chir, 2000 ; 17-235-A-10.
136. **Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, et al.**
Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme.
-

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 May 1;77(1):98–105.
137. **Peca C, Pacelli R, Elefante A, Del Basso De Caro ML, Vergara P, Mariniello G, et al.**
Early clinical and neuroradiological worsening after radiotherapy and concomitant temozolomide in patients with glioblastoma: tumour progression or radionecrosis.
Clin Neurol Neurosurg. 2009 May;111(4):331–4.
138. **Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al.**
Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging
Radiology. 2009 Nov;253(2):486–96.
139. **Lamy-Lhullier C, Dubois F, Blond S, Lecouffe P, Steinling M.**
Importance of cerebral tomoscintigraphy using technetium-labeled sestamibi in the differential diagnosis of current tumor vs. radiation necrosis in subtentorial glial tumors in the adult
Neurochirurgie. 1999 May;45(2):110–7.
140. **Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC Jr.**
Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin
Neurology. 1994 Nov;44(11):2020–7.
141. **Ozkan M, Altinbas M, Er O, Kaplan B, Coskun HS, Karahacioglu E**
Postoperative sequential chemoradiotherapy in high-grade cerebral gliomas with fotemustine.
J Chemother 2004 ; 16(3) : 298–302.
142. **Fazeny-Dorner B, Veitl M, Wenzel C, Rossler K, Ungersbock K, Dieckmann K, et al.**
Survival with dacarbazine and fotemustine in newly diagnosed glioblastoma multiforme. Br J Cancer 2003 ; 88 : 496–501.
143. **Anders K, Grabenbauer GG, Schuchardt U, Fahlbusch R, Fietkau R, Sauer R, et al.**
Accelerated radiotherapy with concomitant ACNU/Ara-C for the treatment of malignant glioma. J Neurooncol 2000 ; 48 : 63–73.
144. **Skov K, MacPhail S.**
Interaction of platinum drugs with clinically relevant X-ray doses in mammalian cells : a comparison of cisplatin, carboplatin, iproplatin, and tetraplatin.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991 ; 20 : 221–5.

-
145. **Doupe EB, Richmond RC, O'Hara JA, Coughlin CT.**
Carboplatin as a potentiator of radiation therapy.
Cancer Treat Rev 1985 ; 12(suppl. A) : 111-24.
146. **Dewit L.**
Combined treatment of radiation and cisdiamminedichloroplatinum (II) : a review of experimental and clinical data.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987 ; 13 : 403-26.
147. **Durand RE, Goldie JH.**
Interaction of etoposide and cisplatin in an in vitro tumor model.
Cancer Treat Rep 1987 ; 71 : 673-9.
148. **Giocanti N, Hennequin C, Balosso J, Mahler M, Favaudon V.**
DNA repair and cell cycle interactions in radiation sensitization by the topoisomerase II poison etoposide.
Cancer Res 1993 ; 53 : 2105-11.
149. **Wedge SR, Porteous JK, Glaser MG, Marcus K, Newlands ES.**
In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation.
Anticancer Drugs 1997; 8 : 92-7.
150. **Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E.**
Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours.
Lancet Oncol 2001 ; 2 : 552-60.
151. **Van Rijn J, Heimans JJ, van den Berg J, van der Valk P, Slotman BJ.**
Survival of human glioma cells treated with various combination of temozolomide and X-rays.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000 ; 47 : 779-84.
152. **Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC.**
Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme.
J Neurooncol. 2012;108(1):173-7.
153. **Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G ; ESMO Guidelines Working Group.**
High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow- up.
Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v190-3.
-

-
154. **RICH JN, REARDON DA, PEERY T, DOWELL JM, QUINN JA, PENNE KL, et al.**
Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma.
J Clin Oncol. 2004; 22(1) : 133–42.
155. **RAIZER JJ, ABREY LE, LASSMAN AB, CHANG SM, LAMBORN KR, KUHN JG, et al.**
A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy.
Neuro Oncol. 2010; 12(1) : 95–103.
156. **PRADOS MD, CHANG SM, BUTOWSKI N, DEBOER R, PARVATANENI R, CARLINER H, et al.**
Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma.
J Clin Oncol. 2009; 27 (4) : 579–84.
157. **ALLAN DG.**
Nimotuzumab: evidence of clinical benefit without rash.
Oncologist. 2005; 10(9) : 760–1.
158. **DJEDIDI R, TOMASI O, HAIDARA A, RYNKOWSKI M, LEFRANC F.**
Traitement des glioblastomes à l'aube de 2010.
Rev Med Brux 2009; 30 : 496–505.
159. **FOULADI M, NICHOLSON HS, ZHOU T, LANINGHAM F, HELTON KJ, HOLMES E, et al.**
A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a Children's Oncology Group study.
Cancer. 2007; 110(11) : 2535–41.
160. **Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, Van den Bent MJ, Kortmann RD, Fisher B et al.**
Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981–NCIC CE3 phase III randomized trial.
J Clin Oncol. 2006;24 :2563–9.
161. **Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, et al.**
Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC–NCIC trial.
Lancet Oncol. 2009;10:459–66.
-

-
162. **Batchelor T, Helen A Shih, Jay S Loeffler, Patrick Y Wen, Michael E Ross.**
Management of malignant gliomas in elderly patients.
2011.
163. **Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD Bennett R, Brem H et al.**
Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival.
J Neurosurg. 2011 Mar;114(3):587–94.
164. **Malmstrom A, Gronberg BH, Stupp R et al.**
Glioblastoma (GBM) in Elderly Patients: A Randomized Phase III Trial Comparing Survival in Patients Treated with 6-week Radiotherapy (RT) versus hypofractionated RT over 2 weeks versus Temozolomide single agent Chemotherapy (TMZ) for Glioblastoma (GBM) in the Elderly (ASCO 2010).
J Clin Oncol 2010; 28:949s.
165. **Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, Morrison M, et al.**
Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme.
Can J Neurol Sci. 2010; 37:36–42.
166. **Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, et al.**
Chemotherapy wafers for high grade glioma.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3. Art. No.: CD007294.
167. **Patel M, Siddiqui F, Jin JY, Mikkelsen T, et al.**
Salvage reirradiation for recurrent glioblastoma with radiosurgery: radiographic response and improved survival.
J Neurooncol. 2009; 92: 185–91.
168. **Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C et al.**
A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma.
J Neurooncol. 2011; 102(3):417–24.
169. **Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, Pession A, Magrini E et al.**
Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma.
Br J Cancer. 2004 Sep 13; 91(6):1038–44.
-

-
170. **Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B et al.**
Efficacy and tolerability of Temozolomide in alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma.
J Clin Oncol. 2007; 25: 3357–61.
171. **Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J et al.**
Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study.
J Clin Oncol. 2010;28(12):2051–7.
172. **Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al.**
Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project.
J Neurosurg. 2003 Sep;99(3):467–73.
173. **Krex D, Klink B, Hartmann C, von Deimling A, Pietsch T, Simon M, et al.**
Long-term survival with glioblastoma multiforme.
Brain. 2007 Oct;130(Pt 10):2596–606.
174. **Ohgaki H, Kleihues P.**
Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas.
J Neuropathol Exp Neurol. 2005 Jun;64(6):479–89.
175. **Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al.**
Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials.
J Natl Cancer Inst. 1993 May 5;85(9):704–10.
176. **Meyers CA, Hess KR, Yung WK, Levin VA.**
Cognitive function as a predictor of survival in patients with recurrent malignant glioma.
J Clin Oncol. 2000 Feb; 18(3):646–50.
177. **Leon SP, Folkerth RD, Black PM.**
Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors.
Cancer. 1996 Jan 15; 77(2):362–72.
178. **He J, Mokhtari K, Sanson M, Marie Y, Kujas M, Hugué S, Leuraud P, et al.**
Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study.
J Neuropathol Exp Neurol. 2001 Sep;60(9):863–71.
-

-
179. **Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, et al.**
Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component.
Acta Neuropathol. 2001 Apr; 101(4):311–20.
180. **Burger, P. Green, S., 1987.**
Patients age, histologic features and length of survival in patient with glioblastoma multiforme.
Cancer 59, 1617–1625.
181. **Han SJ, Yang I, Ahn BJ, Otero JJ, Tihan T, McDermott MW, et al.**
Clinical characteristics and outcomes for a modern series of primary gliosarcoma patients.
Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1358–66.
182. **Kumar P, Singh S, Kumar P, Krishnani N, Datta NR.**
Gliosarcoma: an audit from a single institution in India of 24 post-irradiated cases over 15 years.
J Cancer Res Ther. 2008 Oct–Dec;4(4):164–8.
183. **Karkavelas G, Mavropoulou S, Fountzilas G, Christoforidou V, Karavelis A, Foroglou G, et al.**
Correlation of proliferating cell nuclear antigen assessment, histologic parameters and age with survival in patients with glioblastoma multiforme.
Anticancer Res. 1995 Mar–Apr;15(2):531–6.
184. **Barker, F., Prados, M., Chang, S., Devis, P., Lamborn, K., Karson, D., et al 1996b.**
Bromodeoxyuridine labeling index in glioblastoma multiforme: relation to radiation response, age and survival.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 34, 803–808.
185. **Kang SG, Kim JH, Nam DH, Park K.**
Clinical and radiological prognostic factors of anaplastic oligodendroglioma treated by combined therapy.
Neurol Med Chir (Tokyo). 2005 May;45(5):232–8; discussion 238–9.
186. **Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF.**
MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas.
AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Nov–Dec;26(10):2466–74.
-

-
187. **Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, et al.**
Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma?
Eur J Neurol. 2009 Jul; 16(7):874–8.
188. **Zlatescu MC, TehraniYazdi A, Sasaki H, Megyesi JF, Betensky RA, Louis DN, et al.**
Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms.
Cancer Res. 2001 Sep 15; 61(18):6713–5.
189. **Li X, Jin H, Lu Y, Oh J, Chang S, Nelson SJ.**
Identification of MRI and 1H MRSI parameters that may predict survival for patients with malignant gliomas.
NMR Biomed. 2004 Feb; 17(1):10–20.
190. **Hirai T, Murakami R, Nakamura H, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, et al.**
Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: long-term follow-up study.
AJNR Am J Neuroradiol. 2008 Sep;29(8):1505–10.
191. **Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ; et al.**
Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.
Lancet Oncol. 2006 May;7(5):392–401.
192. **Baxendine-Jones J, Campbell I, Ellison D**
p53 status has no prognostic significance in glioblastomas treated with radiotherapy.
Clin Neuropathol. 1997 Nov-Dec;16(6):332–6.
193. **Kirla R, Salminen E, Huhtala S, Nuutinen J, Talve L, Haapasalo H, et al.**
Prognostic value of the expression of tumor suppressor genes p53, p21, p16 and prb, and Ki-67 labelling in high grade astrocytomas treated with radiotherapy.
J Neurooncol. 2000; 46(1):71–80.
194. **Korshunov A, Sycheva R, Golanov A.**
The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years.
Cancer. 2005 Aug 15;104(4):825–32.
-

-
195. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Apr;61(4):321–8.
196. Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham LD, Dorfman MV, Piscatelli N, et al. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):228–33.
197. Brat DJ, Seiferheld WF, Perry A, Hammond EH, Murray KJ, Schulsinger AR, et al. Analysis of 1p, 19q, 9p, and 10q as prognostic markers for high-grade astrocytomas using fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays from Radiation Therapy Oncology Group trials. *Neuro Oncol*. 2004 Apr; 6(2):96–103.
198. Fontaine D, Vandenbos F, Lebrun C, Paquis V, Frenay M. Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical practice *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun–Jul;164(6–7):595–604. doi: 10.1016/j.neurol.2008.04.002. Epub 2008 May 21. Review.
199. Daido S, Takao S, Tamiya T, Ono Y, Terada K, Ito S, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 10q associated with malignancy and prognosis in astrocytic tumors, and discovery of novel loss regions. *Oncol Rep*. 2004 Oct; 12(4):789–95
200. Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Laigle-Donadey F, Criniere E, Mokhtari K, et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer*. 2006 May 15; 106(10):2218–23.
201. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5743–50.
202. Huang H, Colella S, Kurrer M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Gene expression profiling of low-grade diffuse astrocytomas by cDNA arrays. *Cancer Res*. 2000 Dec 15; 60(24):6868–74.
203. Duerr EM, Rollbrocker B, Hayashi Y, Peters N, Meyer-Puttlitz B, Louis DN, et al. PTEN mutations in gliomas and glioneuronal tumors. *Oncogene*. 1998 Apr 30; 16(17):2259–64.
-

-
204. **Sano T, Lin H, Chen X, Langford LA, Koul D, Bondy ML, et al.**
Differential expression of MMAC/PTEN in glioblastoma multiforme: relationship to localization and prognosis.
Cancer Res. 1999 Apr 15; 59(8):1820-4.
205. **Esteller M, Herman JG.**
Generating mutations but providing chemosensitivity: the role of O6-methylguanine DNA methyltransferase in human cancer.
Oncogene. 2004 Jan 8; 23(1):1-8. Review.
206. **Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G, Pollan M, Aguirre-Cruz L, et al.**
CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas.
Clin Cancer Res. 2004 Aug 1; 10(15):4933-8.
207. **Balaña C, Ramirez JL, Taron M, Roussos Y, Ariza A, Ballester R, et al.**
O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolamide plus cisplatin in glioblastoma multiforme.
Clin Cancer Res. 2003 Apr; 9(4):1461-8.
208. **Anda T, Shabani HK, Tsunoda K, Tokunaga Y, Kaminogo M, Shibata S, et al.**
Relationship between expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase, glutathione-S-transferase pi in glioblastoma and the survival of the patients treated with nimustine hydrochloride: an immunohistochemical analysis.
Neurol Res. 2003 Apr; 25(3):241-8.
209. **Kamiryo T, Tada K, Shiraishi S, Shinojima N, Kochi M, Ushio Y**
Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy.
Neurosurgery. 2004 Feb; 54(2):349-57.
210. **Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H.**
IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas.
Clin Cancer Res. 2009 Oct 1; 15(19):6002-7.
211. **Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al.**
Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas.
J Clin Oncol. 2009 Sep 1; 27(25):4150-4.
-

-
212. **Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al.**
IDH1 and IDH2 mutations in gliomas.
N Engl J Med. 2009 Feb 19;360(8):765–73.
213. **Wen PY, Schiff D, Cloughesy TF, Reardon DA, et al.**
It is time to include patients with brain tumors in phase I trials in oncology.
J Clin Oncol. 2011; 20;29(24):3211–3.
214. **Tolédano, T. Khalil, O.Gilliot et al.**
Association concomitante de radiothérapie témozolomide chez 12 patients atteints de glioblastome : résultats d'une étude monocentrique rétrospective.
Cancer/ Radiothérapie 11 (2007) 382–430.
215. **Takahiro Oike, Yoshiyuki Suzuki, Ken-ichi Sugawara, Katsuyuki Shirai, Shin-ei Noda**
Radiotherapy plus Concomitant Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma: Japanese Mono-Institutional Results.
PLoS ONE 8(11): e78943.
216. **Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A.**
A Prospective Study on Glioblastoma in the Elderly
Cancer 2003; 97: 657–62.
217. **Kushnir I, Tzuk-Shina T (2011)**
Efficacy of treatment for glioblastomamultiforme in elderly patients (65+): a retrospective analysis.
Isr Med Assoc J 13: 290–294.
218. **Stummer W, Nestler U, Stockhammer F, Krex D, Kern BC, et al. (2011)**
Favorable outcome in the elderly cohort treated by concomitant temozolomide radiochemotherapy in a multicentric phase II safety study of 5-ALA.
J Neurooncol 103: 361–370.
219. **Ackerl MS, Flechl B, Dieckmann K, Preusser M, Widhalm G, et al. (2012)**
Outcome evaluation in glioblastoma patients older than 65 years: A retrospective single center study.
Neuro Oncol 14 (suppl. 3): i46–i47.
220. **Tanaka S, Meyer FB, Buckner JC, Uhm JH, Yan ES, et al. (2012)**
Presentation, management, and outcome of newly diagnosed glioblastoma in elderly patients.
J Neurosurg. DOI: 10.3171/2012.10.JNS112268.
-

-
221. **Reifenberger G, Hentschel B, Felsberg J, Schackert G, Simon M, et al. (2012)**
Predictive impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly.
Int J Cancer 131: 1342–1350.
222. **Sharp HJ, Skinner HD, Chang EL, Settle SH, Sulman EP, et al. (2011)**
Concurrent temozolomide and radiation in elderly patients with glioblastoma: A retrospective analysis.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 81 (suppl. 1): S278–S279.
223. **Smith S, Heron NA, Wheeler HR, Back M (2011)**
Management of glioblastoma in NSCCH elderly patients between 2006 and 2010.
Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 7 (suppl. 4): 76.
224. **Lederman G, Arbit E, Odaimi M, Lombardi E, Wrzolek M, Wronski M.**
Fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent taxol in recurrent glioblastoma multiforme :a preliminary report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998 ; 40 : 661–6.
225. **Anders K, Grabenbauer GG, Schuchardt U, Fahlbusch R, Fietkau R, Sauer R, et al.**
Accelerated radiotherapy with concomitant ACNU/Ara-C for the treatment of malignant glioma.
J Neurooncol 2000 ; 48 : 63–73.
226. **Fazeny-Dorner B, Veitl M, Wenzel C, Rossler K, Ungersbock K, Dieckmann K, et al.**
Survival with dacarbazine and fotemustine in newly diagnosed glioblastoma multiforme.
Br J Cancer 2003 ; 88 : 496–501.
227. **Beauchesne P, Soler C, Boniol M, Schmitt T.**
Response to a phase II study of concomitant-to-sequential use of etoposide and radiation therapy in newly diagnosed malignant gliomas.
Am J Clin Oncol 2003 ; 26 : 22–7.
228. **Ozkan M, Altinbas M, Er O, Kaplan B, Coskun HS, Karahacioglu E, et al.**
Postoperative sequential chemoradiotherapy in high-grade cerebral gliomas with fotemustine.
J Chemother 2004 ; 16 : 298–302.
229. **Niyazi M, Schwarz SB, Suchorska B, Belka C (2012)**
Radiotherapy with and without temozolomide in elderly patients with glioblastoma.
Strahlenther Onkol 188: 154–159.
-

-
230. **Sijben AE, McIntyre JB, Roldan GB, Easaw JC, Yan E, et al. (2008)**
Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme.
J Neurooncol 89: 97–103.
231. **Caroli M, Vetrano IG, Lucarella F, Di Cristofori A, Pluder M, et al. (2011)**
Treatment of cerebral glioblastoma in elderly patients.
Eur J Cancer 47 (suppl.1): S581.
232. **Brandes AA, Basso U, Vastola F, Tosoni A, Pasetto LM, Jirillo A, et al.**
Carboplatin and teniposide as third-line chemotherapy in patients with recurrent oligodendroglioma or oligoastrocytoma : a phase II study.
Ann Oncol 2003 ; 14 : 1727–31.
233. **Graziella Filippini, Chiara Falcone, Amerigo Boiardi, Giovanni Broggi, Maria G.**
Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma.
Neuro Oncol 2008 Feb; 10(1): 79–87.
234. **Institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau.**
Le CLCC Nantes Atlantique René Gauducheau dispose l'un des trois premiers accélérateurs de tomothérapie en France
http://www.centregauducheau.fr/article.php?id_article=338.
235. **Guillevin R, Menuel C, Martin-Duverneuil N, Chiras J.**
News insights in magnetic resonance imaging of brain tumors.
Neurologie.com 2009 ; 1 (7) : 174–80.
-

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف و الأحوال

بإدلاء وسعي في استنقاذها من الهلاك و المرض والألم و القلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، و أستتر عورتهم، و أكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإدلاء رعايتي الطبية للقريب و البعيد،

للمصالح و الطالح، و الصديق و العدو.

و أن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان ..للاذاه.

وأن أوقر من علمني، و أعلم من يصغرنى، و أكون أخا لكل زميل في

المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري و علانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله و رسوله و المؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 10

سنة 2014

الجانب الوبائي، السريري، العلاجي
والتطوري للورم الدبقي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2014/ 03 /21

من طرف

الآنسة سلمى فائق

المزودة في 11 غشت 1988 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الأورام الدبقية – الجراحة – العلاج بالأشعة – العلاج الكيميائي – معدل الحياة.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ج. غنان

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد س. آيت بنعلي

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد م. لمجاوي

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد م. خوشاني

أستاذة مبرزة في علم الأورام