



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2013

THESE N° 15

**La prise en charge des oligodendrogliomes
intracrâniens expérience du service de neurochirurgie
CHU Mohammed VI**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/...../2013

PAR

Mlle. Essoussi Najat

Née le 10 Mars 1986 à Essaouira

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

oligodendrogliomes– imagerie– anatomopathologie –chirurgie –
radiothérapie

JURY

Mr. S. AIT BENALI

Professeur de Neurochirurgie

PRESIDENT

Mr. M. LMEJJATI

Professeur agrégé de Neurochirurgie

RAPPORTEUR

Mr. H. GHANNANE

Professeur de Neurochirurgie

Mme. N. CHERIF IDRISI ELGANOUNI

Professeur agrégé de Radiologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رب اوزعني ان اشكر نعمتك التي
انعمت علي وعلى والدي
وان اعمل صالحا ترضاه
وادخلني برحمتك في
عبادك الصالحين.

صدق الله العظيم



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





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche

: Pr. Badia BELAABIDIA

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie

AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie–Pathologique
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie– Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro–Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie

MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie B
RAJI	Abdelaziz	Oto–Rhino–Laryngologie
SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie– Réanimation
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie–Obstétrique A
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS AGREGES

ADERDOUR	Lahcen	Oto–Rhino–Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
ARSALANE	Lamiaie	Microbiologie– Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie–chimie (Militaire)
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie

DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie–Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie–Réanimation
		Traumatologie–orthopédie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	(Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
NEJMI	Hicham	Anesthésie – Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie–orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie – réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique

ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anésthésie Reanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie–orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMRO	Lamyae	Pneumo – phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie–orthopédie B

BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo–phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie–orthopédie A
DAROUASSI	Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro – entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie–orthopédie A
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)

EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique A
FAKHIR	Anass	Histologie –embryologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie

LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie–orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie – Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto–Rhino–Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie
OUEIAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie – Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie–Pathologique

ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro – entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie – Réanimation



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que*



Je dédie cette thèse...



A MES TRÈS CHÈRES PARENTS

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer, pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Ce modeste travail, qui est avant tout le vôtre, n'est que la consécration de vos grands efforts et vos immenses sacrifices. Sans vous je ne saurais arriver où je suis. J'espère rester toujours digne de votre estime. Puisse Allah tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous accorder une longue et heureuse vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. Je vous aime beaucoup. Votre fille NAJAT

A ma très chère sœur khadija et son mari mohammed,

*Qui m'ont toujours aidé, écouté, soutenu et encouragé tout au long de mon parcours,
Qui ont toujours été présents pour moi.*

J'espère que vous trouviez ici le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour votre intarissable soutien, Jamais je n'oublierai l'appui que vous me prodiguez chaque fois que j'en ai besoin. Qu'allah vous protège ainsi que vous chers enfants.

A mon cher frère abdelaziz et son épouse khadija,

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

A ma très chère soeur naima, son mari hassan et mon adorable petite soeur mariam,

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ... Cependant ; en reconnaissance pour la grande affection que vous me témoignez et pour la gratitude ainsi que l'amour sincère que je vous porte, je vous dédie ce modeste travail.

A ma très chère sœur latifa et son époux otmane,

Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

***A la mémoire de mes grands pères et ma grande-mère
Roukaya,***

Qui m'ont toujours ouvert leurs bras et soutenues dans tout ce que j'ai entrepris ; qui ont su être gentils et compréhensifs avec moi ; dont je regrette leurs absence à cette étape importante de ma vie ; et qui me manquent terriblement.

A ma grande-mère fatima et mon très chère oncle abdellah,
Votre présence et vos prières m'ont toujours été d'un soutien remarquable, Je vous dédie ce travail en espérant que dieu le tout puissant vous procure santé et longévité.

À ma très chère amie hayat
Merci pour la joie que tu me procures et merci infiniment pour tes précieux conseils et ton aide à dépasser les moments difficiles, puisse Dieu tout puissant jouir votre vie, vous combler d'avantage, et t'apporter tout le bonheur du monde.

A mes chers amis et collègues :
MERTEM, FATIMA AZZAHRAE, Dr FAHDE, MOHAMMED AMINE, Fofana, charifa, zaina, noureddine, LOUBNA, merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, de votre soutien et de votre serviabilité.

A tous mes collègues de classe, de l'amphithéâtre et des stages hospitaliers

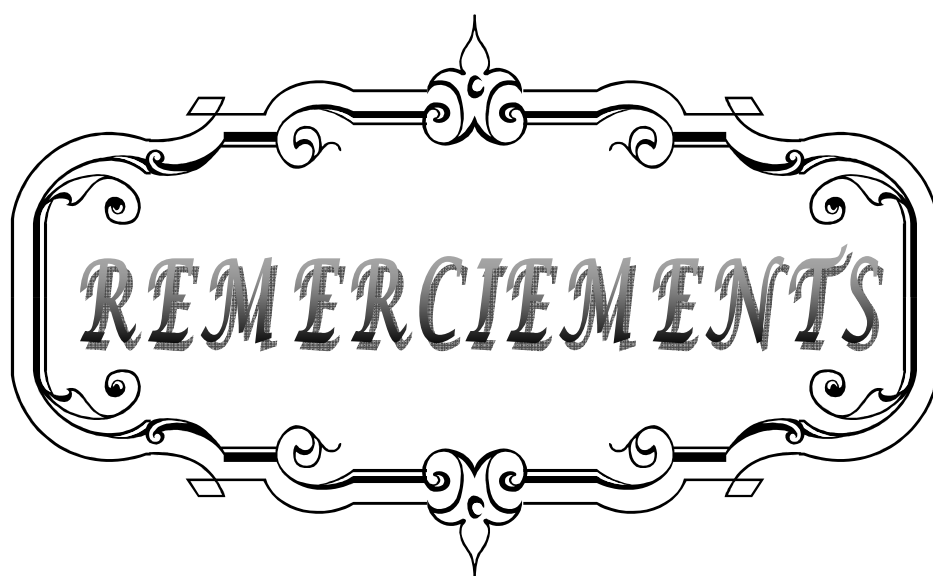
A tous mes enseignants de primaire, secondaire, et de la faculté de médecine de Marrakech

A tous les malades... Je leur souhaite prompt rétablissement

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.





***A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Saïd Aït Benali
Professeur de neurochirurgie au CHU Mohammed VI***

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veuillez considérer ce modeste travail comme expression de notre reconnaissance.

***A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Mohammed Lmejjati
Professeur agrégé de neurochirurgie au CHU Mohammed VI***

Malgré vos multiples préoccupations, vous avez bien voulu nous confier ce travail et le diriger.

Vos qualités humaines et professionnelles nous ont toujours marqué.

Votre disponibilité et votre acharnement nous inspirent un grand respect.

Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre estime et de notre sincère gratitude.

***A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Houcine Ghennane
Professeur agrégé de neurochirurgie au CHU Mohammed VI***

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.

Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément imprégnés.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

***A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur NAJAT CHERIF IDRISSE ELGANOUNI
Professeur agrégé De radiologie au CHU Mohammed VI***

Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir parmi nos membres de jury.

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un modèle à suivre.

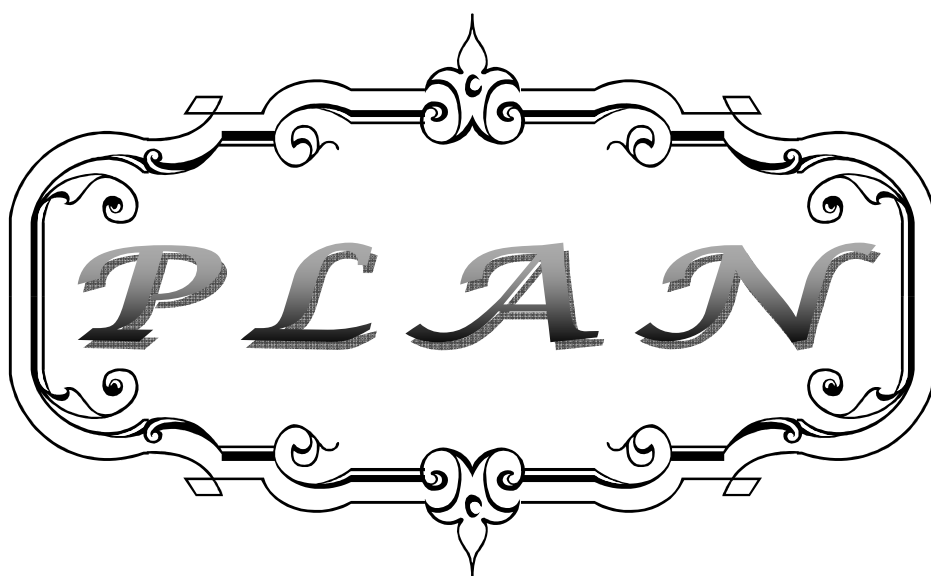
Je vous dédie ce travail en témoignage du grand respect que je vous porte.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

OMS	: Organisation mondiale de la santé.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
AV	: Acuité visuelle
FO	: Fond d'œil
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle.
TDM	: Tomodensitométrie
SD	: Syndrome
DVP	: Dérivation ventriculo-péritonéale
HTIC	: Hypertension intracrânienne.
CAT	: Conduite à tenir
OGD	: Oligodendrogliome
RTH	: Radiothérapie
OGA	: Oligoastrocytome
PAVM	: Pneumopathie aigue par ventilation mécanique
GFAP	: Glial fibrillary acidic protien
IDH1	: Isocitrate dehydrogenase 1
MGMT	: 6-méthylguanine-DNA méthyltransférase
MS-PCR	: Methylation specific PCR
HRM	: High-resolution melting
COBRA	: Calibrated combined bisulfite restriction analysis
LOH	: Loss of heterozygoty
FISH	: Fluorescent in situ hybridization
CGHARRY	: Comparative genomic hybridization array
MLPA	: Multiple ligation dependent probe amplification
NG2	: Nervr glial antigen
GBM	: Glioblastome
FUSE	: Far upstream element
FUBP1	: Far upsteam binding protien 1
CIC	: Capicua homolog (Drosophila)
SNP	: Polymorphisme de simple base
TERT	: Telomerase revese transcriptase
CCDC26	: Coiled-coil domain containing 26
CDKN2A	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A
CDKN2B	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B

PHLDB	: Pleckstrin homology-like domain family B,member
RTEL1	: Regulator of telomere elongation helicase 1
EGFR	: Epidermal growth factor
IRMF	: Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
SRM	: Spectrométrie
NAA	: N-acétyl-l-aspartate
CHO	: Choline
BCNU	: Bis-chloroethylnitrosourea
EORTG	: European organization for radiation therapy of cancer
RTOG	: Radiation therapy oncology group
PCV	: Procarbazine-lomustine-vincristine
CCNU	: Lomustine
CXT	: Cytotoxique
MS	: Médiane de survie
TS	: Taux de survie
SNC	: Système nerveux central
FCP	: Fosse cérébrale postérieure
BST	: Biopsie stérotaxique
IK	: Indice de Karnovsky
SED	: Stimulation électrique directe
PFS	: Médiane de survie sans progression
CTH	: Chimiothérapie
TMZ	: témozololmide



Introduction	1
Patients et méthodes	4
Résultats	7
I-Données épidémiologiques	8
1-Selon l'année	8
2-Selon l'âge et le sexe	9
II-Etude clinique	10
1-Délai de consultation	10
2-Tableau clinique	11
III-Etudes para- cliniques	12
1-Electriques	12
2-Bilan radiologique	13
IV-Traitement chirurgical	19
1-Drainage ventriculaire	19
2-Biopsie simple	19
3-Abord direct	20
4-Résultats post-opératoire immédiats	20
V-Données histologiques	23
VI-Thérapeutiques adjuvantes	25
VII-Données évolutives	25
VIII-Analyse de la récurrence	27
Discussion	29
I. Anatomopathologie	30
II. Etude génétique et biologie moléculaire	36
III. Etiopathogénie	38
IV. Présentation clinique et radiologique	40
1-Statut neurologique et neuropsychologique	40
2-Imagerie diagnostic	42
3-Exploration préopératoire	48
V. Stratégies thérapeutiques	53
1-Place de la neurochirurgie	53
2-Place de la radiothérapie	54
3-Place de la chimiothérapie	55
4-Place de radiochirurgie	56
5-Nouvelles cibles et nouvelles méthodes	58
VI. Analyse des données épidémiologiques, clinico-pathologiques, thérapeutiques et évolutives	59
1-Analyse épidémiologique	60
2-Analyse clinique	62
3-Analyse paraclinique	63
4-Analyse des données thérapeutiques	65

5-Options thérapeutiques	68
Conclusion.....	84
Annexes	86
Résumés	90
Bibliographie.....	94

INTRODUCTION

Les oligodendrogliomes sont des tumeurs d'origine gliale, le plus souvent infiltrantes, localisées fréquemment aux hémisphères cérébraux et composées essentiellement de cellules oligodendrogiales [1].

Peu fréquentes, elles représentent 2–5% des tumeurs cérébrales primitives et 6,5% de l'ensemble des gliomes [2,3], occupant ainsi le 3ème rang des tumeurs gliales après le glioblastome et l'astrocytome [4,5].

Ce sont des tumeurs à croissance lente et le plus souvent bénignes (dans 77% des cas). La malignité peut se présenter soit de novo ou se voir au cours de l'évolution ou de la récurrence d'un oligodendrogliome bien différencié, et se caractérise par une augmentation de la capacité de prolifération et l'apparition d'une néoangiogenèse exubérante [5,6].

L'amélioration des techniques d'investigations radiologiques (IRM fonctionnelle, neuronavigation), histologique, génétique et moléculaire ont permis un diagnostic précoce de ces tumeurs dont plusieurs ont été longtemps considérées comme variantes de l'astrocytome [7].

L'oligodendrogliome est une tumeur qui touche préférentiellement le sujet adulte entre la 4ème et la 5ème décennie [4, 5, 8], sans exclure la possibilité de survenue à des âges extrêmes amenant à définir deux pics d'incidence : 6–12 ans et de 26–46ans [9,10]. La répartition est sensiblement égale pour les deux sexes avec toutefois une légère prédominance masculine (ratio entre 1,1–2) [11].

La topographie tumorale est classiquement supratentorielle avec 80–90% de localisation hémisphérique dont au moins la moitié dans les lobes frontaux (40–60%, selon les études) [12,8]. Moins de 10% des cas sont localisés au niveau de la fosse cérébrale postérieure et les localisations au niveau de la moelle épinière sont rares [11].

L'expression clinique est classique d'une tumeur cérébrale, et varie selon la localisation tumorale; elle reste cependant largement dominée par la comitialité, présente dans plus de 50% des cas [4,5].

La chirurgie d'exérèse constitue la 1^{ère} étape du traitement des oligodendrogliomes supratentoriels de l'adulte, et qu'elle s'entend être la plus large possible pour des tumeurs accessibles ou simplement diagnostique pour les tumeurs profondes, des questions relatives au "timing", à l'étendue de l'exérèse en zone fonctionnelle, à l'association de thérapeutique adjuvantes restent débattues.

De même, la radiothérapie, adjuvante classique à la chirurgie, prend toute son importance en cas de chirurgie incomplète ou dans les hauts grades histologiques. Son indication doit répondre à certaines interrogations relatives à son impact sur la survie globale et la qualité de vie, sur la dose totale proposée et sur la définition de la zone tumorale cible.

La découverte de la chimiosensibilité des oligodendrogliomes, et ses corrélations à des anomalies chromosomiques et moléculaires sont venues enrichir les options thérapeutiques proposées pour ces tumeurs [13,14]. Cependant ses indications exactes restent encore à préciser.

Les patients atteints d'oligodendrogliomes ont un taux de survie à 5 ans d'environ 80% [2].

Au Maroc, la neurochirurgie, qui a bénéficié d'un grand essor au cours des trois dernières décennies grâce à l'introduction des techniques microchirurgicales et des moyens de radio-diagnostique de pointe, pourra bientôt profiter des techniques de neuronavigation et de radiochirurgie.

L'objectif de notre travail est d'exposer à travers une étude rétrospective de 29 patients et une revue de la littérature les particularités épidémiologiques, clinicopathologiques, radiologiques, thérapeutiques et évolutifs des oligodendrogliomes intracrâniens dans le service de neurochirurgie de CHU MOHAMMED VI de Marrakech.



Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 29 cas consécutifs d'Oligodendrogliomes ou Oligo-Astrocytomes intracrâniens colligés au service de Neurochirurgie de CHU MOHAMMED VI de Marrakech sur une période de 9 ans allant du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2011. Plusieurs paramètres d'ordre épidémiologiques, cliniques, para-cliniques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillis et l'ensemble de ces données rapportées sur une fiche d'exploitation [Annexe I].

Pour apprécier l'évolution à long terme chez nos malades, nous avons convoqués tous les patients joignables (par adresse ou numéro de téléphone). Nous avons également tenté de recueillir des informations supplémentaires sur les patients adressés en radiothérapie en consultant leurs dossiers dans le service d'oncologie de CHU Mohammed VI de Marrakech.

Tous les patients revus dans le cadre de cette étude ont fait l'objet d'un examen clinique complet notamment neurologique et dans la mesure du possible ophtalmologique, radiologique (compte tenu de la situation socio-économique des patients) :

- **Etude clinique :**

Tous nos patients revus ont bénéficiés d'un examen clinique complet notamment neurologique; on appréciait l'état général et le statut neurologique comparativement avec la dernière consultation.

- **Etude ophtalmologique :**

Qui appréciait l'AV et le FO, et comparativement avec les données préopératoires.

- **Etude neuroradiologique :**

Basée sur la réalisation d'une TDM cérébrale sans, puis avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé, compléter dans les mesures de possibilité du patients par une IRM cérébrale sans, puis avec injection de Gadolinium. L'analyse des résultats et l'appréciation de l'évolutivité s'est faite en comparant les données de l'imagerie réalisée en postopératoire ou au cours du suivi à long terme.

- **Etude thérapeutique :**

On relevait les thérapeutiques adoptées pour le traitement initial de la tumeur et de sa récurrence ou de sa reprise évolutive ainsi que le traitement médical instauré à long terme.

Pour la constitution de notre série on a exigé 3 critères d'inclusion :

- Patient hospitalisé dans le service de neurochirurgie au cours de la période allant du 1 janvier 2002 au 31 décembre 2011.
- Patient pris en charge thérapeutique chirurgicalement par abord direct ou simple biopsie.
- Présence de confirmation histologique de type tumorale

Tout dossier ne respectant pas ces trois critères est retiré de notre étude.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Répartition selon les années :

Dans notre série, 29 cas d'oligodendrogliomes ont été traités entre 2002 et 2011 avec une moyenne de 3 hospitalisations par an.

L'analyse du diagramme de répartition des cas selon les années objective une nette augmentation des hospitalisations durant les années 2006, 2008, 2010 et 2011. (Fig 1)

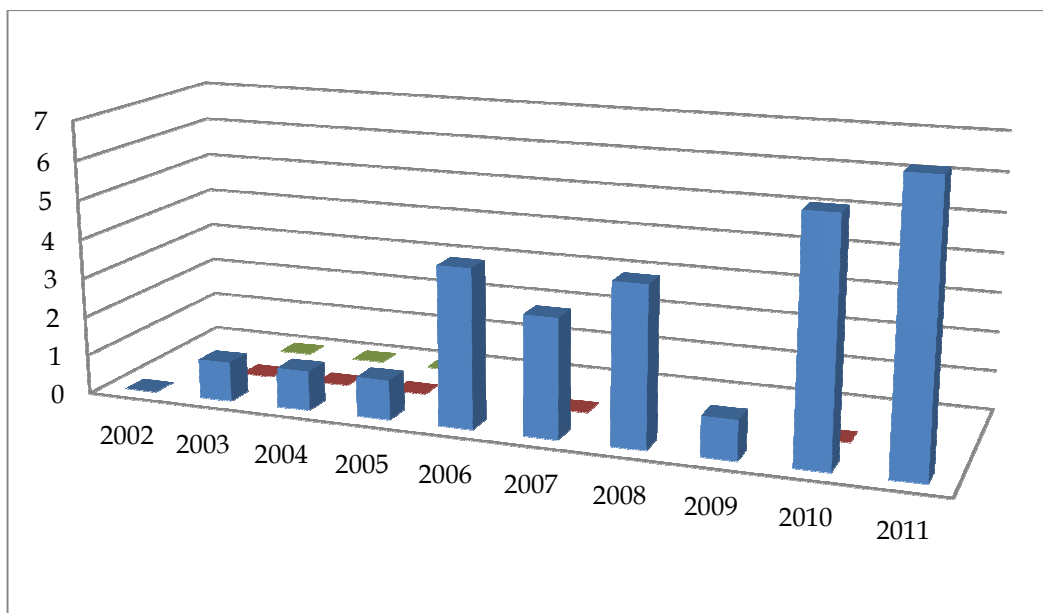


Fig 1: Répartition des cas selon les années

2. Répartition selon l'âge et le sexe :

Notre série se compose de 19 sujets de sexe masculin (65,52%) et de 10 sujets de sexe féminin (34,48%) le sexe ratio est de 1,9.

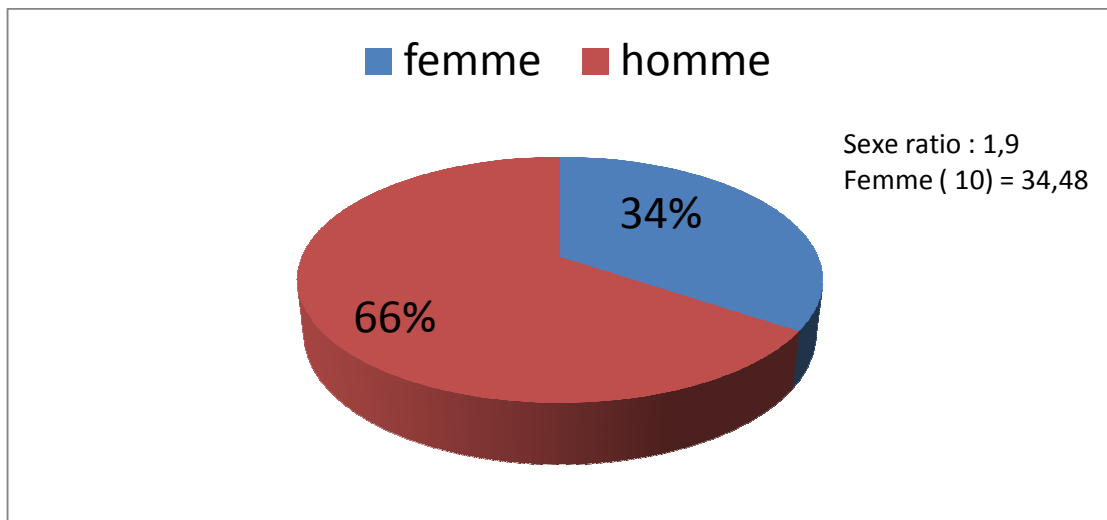


Fig 2: Répartition des cas selon le sexe

L'âge moyen de nos patients au moment de diagnostic était de 37 ans avec des extrêmes allant de 7 ans à 67 ans. Les enfants représentent 10%.

Le pic d'incidence dans notre série se situe entre 17 et 27 ans (Fig3).

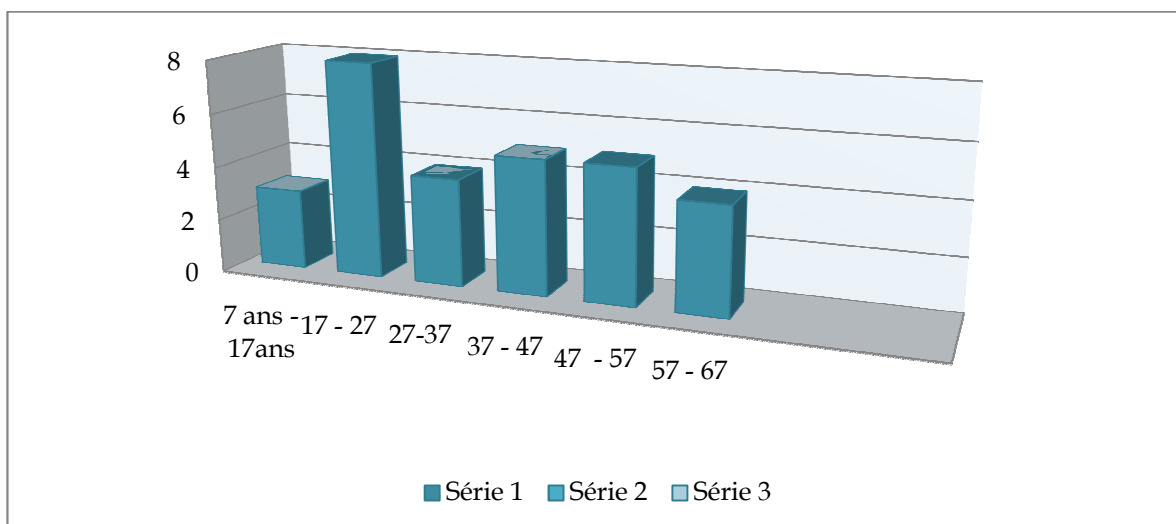


Fig 3 : Répartition des cas selon l'âge

II. Etude clinique :

1. Délai diagnostic :

L'intervalle entre l'apparition du premier symptôme et l'hospitalisation enregistré dans notre série était de 12 mois avec un minimum d'une semaine et un maximum de 12 ans. Il s'agissait dans ce cas dernier d'une patiente suivie pour épilepsie dont le caractère, devenu rebelle au traitement médical a justifié des investigations neuroradiologiques.

Tableau I : répartition des patients selon le délai diagnostic.

Délai par mois	Nombre de patients	Pourcentage %
Délai imprécis	5	17,24%
< 12 mois	17	58,62%
12-24 mois	2	6,9%
24-60 mois	3	10,34%
>60 mois	2	6,9%

2. Tableau clinique :

Nous présentons le tableau clinique en exposant d'abord le premier signe d'appel rapporté par le patient avant de détailler le résultat de l'examen clinique à l'admission.

2.1. Signe d'appel :

Les crises épileptiques associés ou non à d'autres symptômes, ont constitué le premier signe d'appel chez 14 patients (48,27%). les céphalées ont été inaugurales chez 9 patients (31,03%). Un déficit initial a été noté chez 4 patients (13,8%). Un syndrome frontal inaugural chez 1 patient (3,45%) et les signes inauguraux était imprécis chez 1 patient (3,45%). (Fig 4)

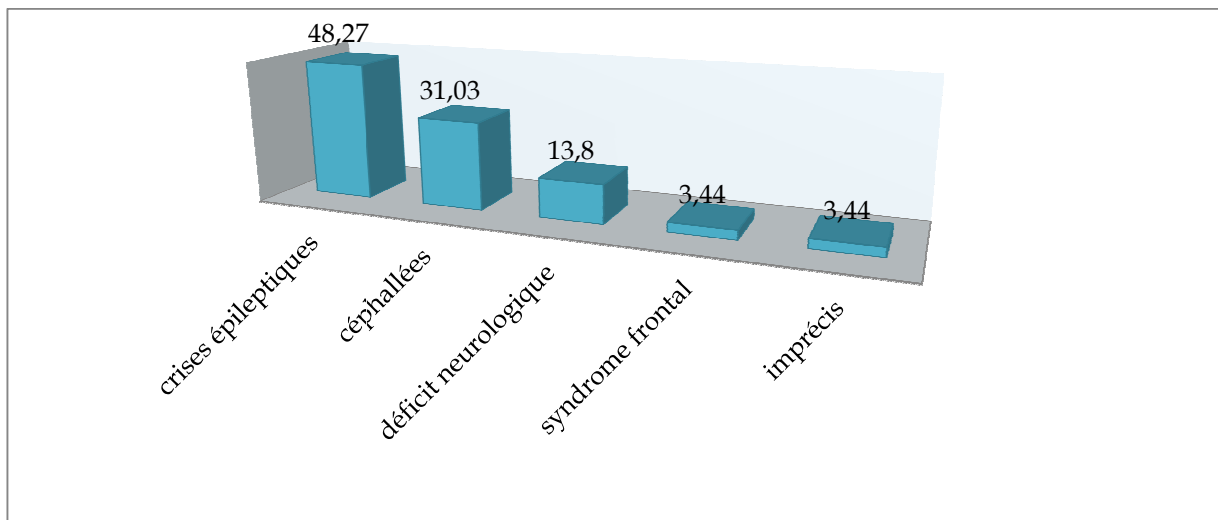


Fig 4 : répartition des patients en fonction des signes d'appels

2.2. Tableau clinique à l'admission :

L'épilepsie était révélatrice dans 48,27% des cas. Les crises étaient partielles dans 50% des cas, généralisées dans 42,86% et partielles à généralisation secondaire dans 7,14% des cas.

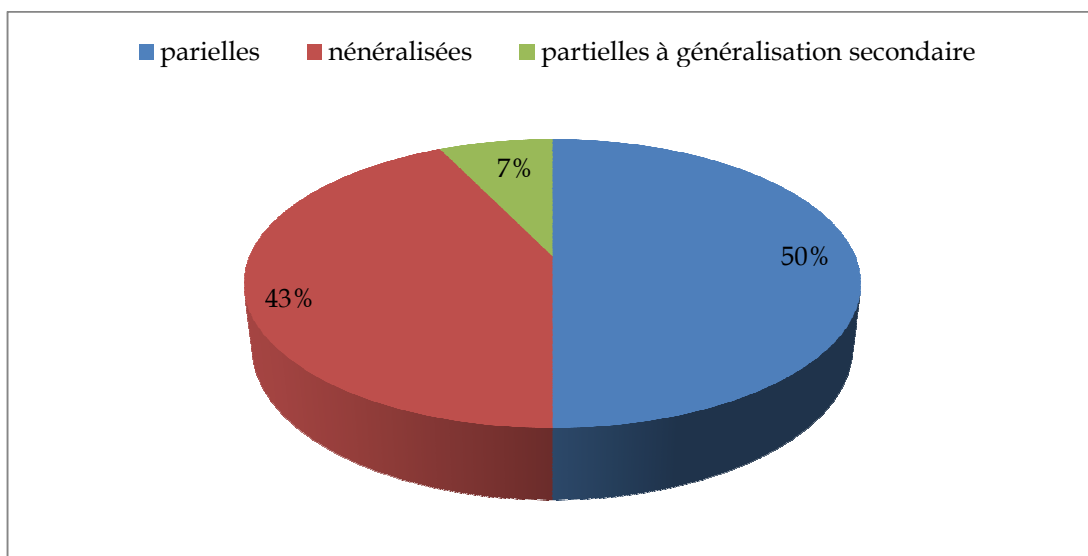


Fig5 : répartition des patients en fonction de la sémiologie des crises épileptiques

Des signes de l'hypertension intracrânienne (céphalées, nausée, vomissements, baisse de l'acuité visuelle et des troubles de la vigilance) ont été trouvés à l'admission chez 34,48% (10

malades) des cas hospitalisés. Neuf malades avaient des céphalées et 6 ont été admis dans un tableau de troubles de conscience évalué par le score de Glasgow, variait de 11 à 13.

Un déficit neurologique était révélateur de la tumeur dans 13,8% des cas, souvent associé à un syndrome d'hypertension intracrânienne.

Un syndrome frontal était trouvé dans 3,45% (1 cas).

Tableau II: signes cliniques à l'admission

Signe clinique	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Comitialité :	14	48,27
Crises partielles	7	50
Partielles à généralisation	1	7,14
secondaire		
Crises généralisées	6	42,86
Sd HTIC	10	34,48
Déficit moteur	4	13,8
Mono-parésie	1	25
Hémiparésie	2	50
Hémiplégie	0	25
Autres signes neurologiques :	1	3,45
Sd frontal	1	3,45

2.3. Signe ophtalmologique :

Souvent présents, parfois au devant du tableau clinique, les signes ophtalmologiques ont été apprécié par mesure de l'acuité visuelle et la pratique d'un examen du fond d'œil chez 8 patients.

Tableau III : signes ophtalmologiques à l'admission

Résultats de l'examen ophtalmologique	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Acuité visuelle normale	20	69
Baisse de l'acuité visuelle	8	27,56
Cécité	1	3,44

III. Données para-cliniques:

1. Electriques :

l'électroencéphalogramme a été réalisé chez deux patients (6,89%), âgés respectivement de 32 et 38 ans, suivis au long cours pour épilepsie essentielle. l'indication d'investigation radiologique poussées s'est posée devant le caractère réfractaire des crises et la présence, respectivement sur le tracé électrique, d'un foyer temporo-pariétal droit avec diffusion frontale et d'un foyer fronto-temporal gauche avec souffrance hémisphérique.

2. Radiologiques :

Une tomodensitométrie (TDM) cérébrale a été pratiquée dans 28 cas, couplée à l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) dans 24 cas. La tumeur était spontanément hypodense dans 60% des cas, une prise de contraste était notée dans 18 cas (64,28%). Les calcifications étaient présentes dans 23 cas (79,31%).

A l'IRM, la tumeur était en hyposignal en T1 dans 20 cas et en hypersignal en T2 dans tous les cas; un rehaussement après injection de produit de contraste était noté dans 15 cas.

Tous les oligodendrogliomes étaient de localisation supratentorielle. Ces tumeurs siégeaient dans le lobe frontal dans 11 cas (37,93%), au niveau pariétal dans 5 cas (17,27%), au niveau temporal dans 3 cas (10,34%), occipital dans 3 cas (10,34%) et étaient multifocales dans 7 cas (24,12%). (Fig 6)

La taille tumorale, était considérée comme large (>5cm) chez 10 patients (34,48%).

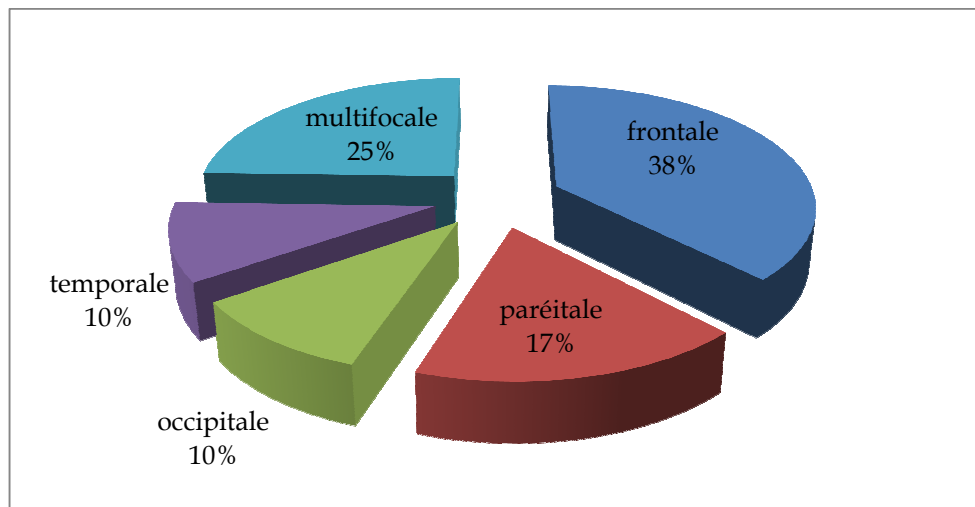


Fig 6 : répartition des malades selon la topographie tumorale

La composante tissulaire était quasi constante sur les clichés radiologiques et la composante kystique chez 14 patients (48,27%). L'hydrocéphalie était présente chez 4 patients (13,79%). Un effet de masse tumoral sur la ligne médiane et les structures adjacentes a été retrouvé chez 9 patients (31, 03%) et était responsable de signes d'engagement chez un patient (3,44%). Enfin un œdème cérébral, péri-tumoral ou diffus, avait été noté chez 10 patients (34,48%) ayant nécessité un traitement anti-œdémateux à l'admission .



Fig 7 : TDM cérébrale d'un oligodendrogliome temporo-occipital droit avec des calcifications manifestes.



Fig 8 : IRM cérébrale d'un oligodendrogliome pariétale gauche.



Fig 9 : IRM cérébrale d'un oligodendrogliome anaplasique multifocale de l'hémisphère cérébrale droit exerçant un effet de masse important sur la ligne médiane.

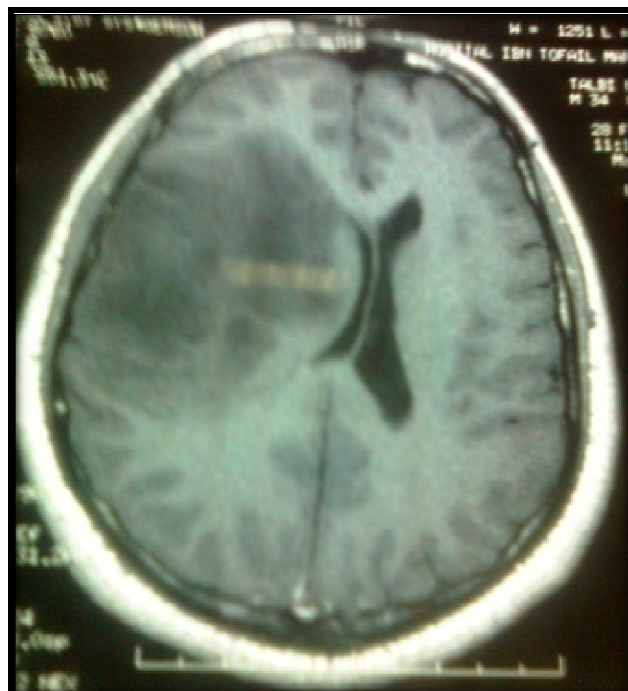


Fig 10 .: Coupes IRM , séquences T1 et T2 : localisation fronto-temporo-pariétal droite cortico-sous cortical d'un processus hétérogène , kystique tissulaire avec œdème périphérique exerçant un effet de masse important sur la ligne médiane

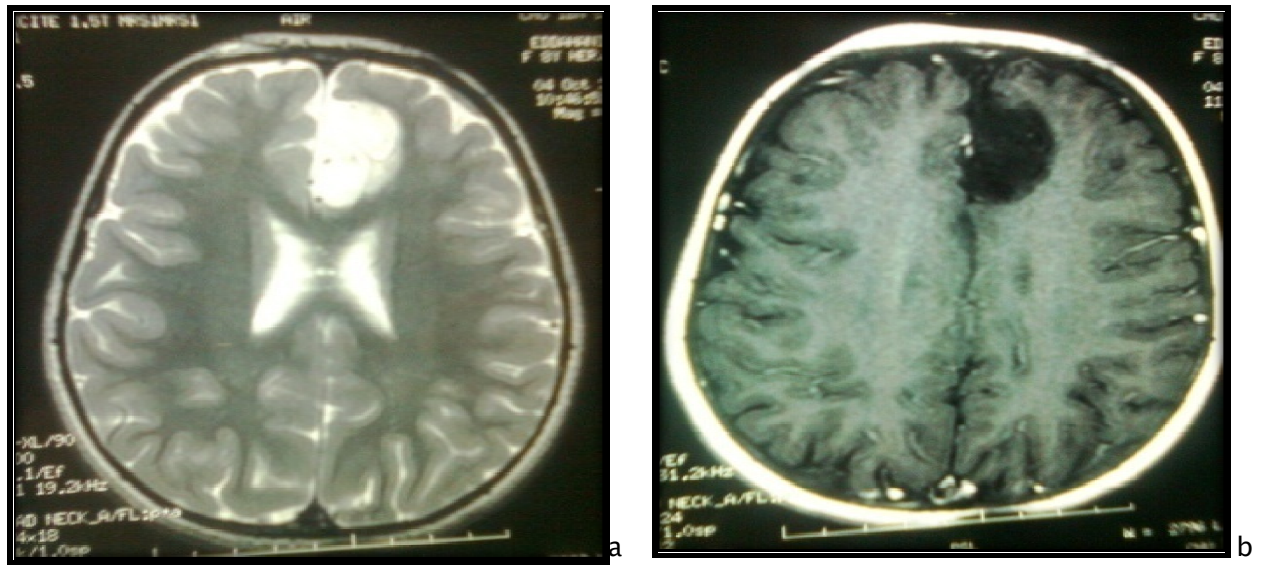


Fig 11 a et b: coupes IRM séquence T1 et T2 : localisation frontale interne gauche en hyposignal T1 et hypersignal T2, hétérogène tissulaire et kystique, manifesté cliniquement par des crises convulsives tonico-cloniques généralisées chez une fillette de 8ans.

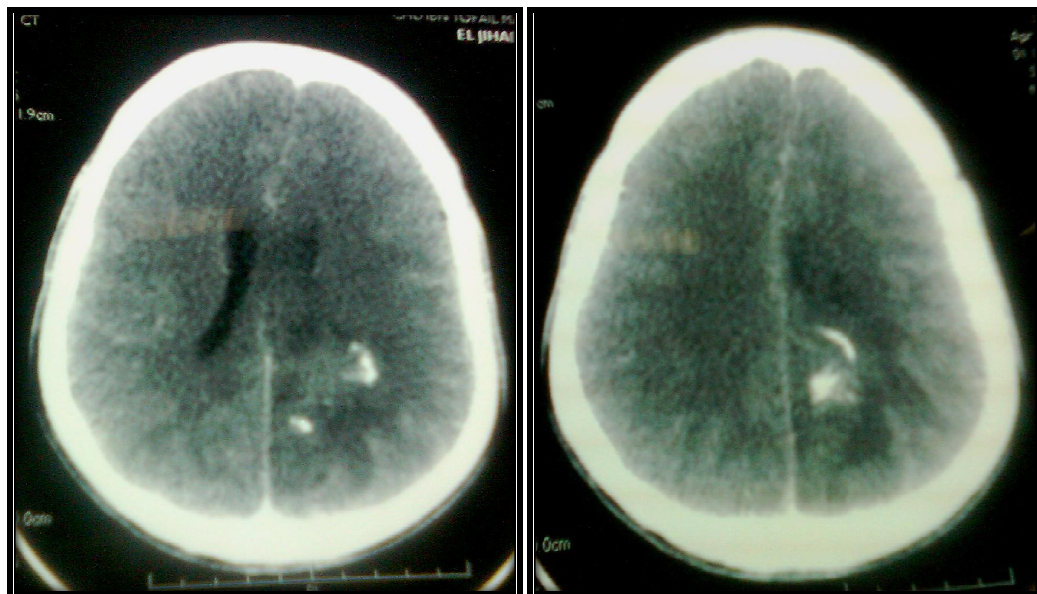


Fig 12: coupes TDM transversales sans injection de produit de contraste : processus tumoral pariéto-occipital gauche infiltrant le corps calleux, révélé cliniquement par crises convulsives tonico-cloniques généralisées chez un jeune homme de 27 ans.

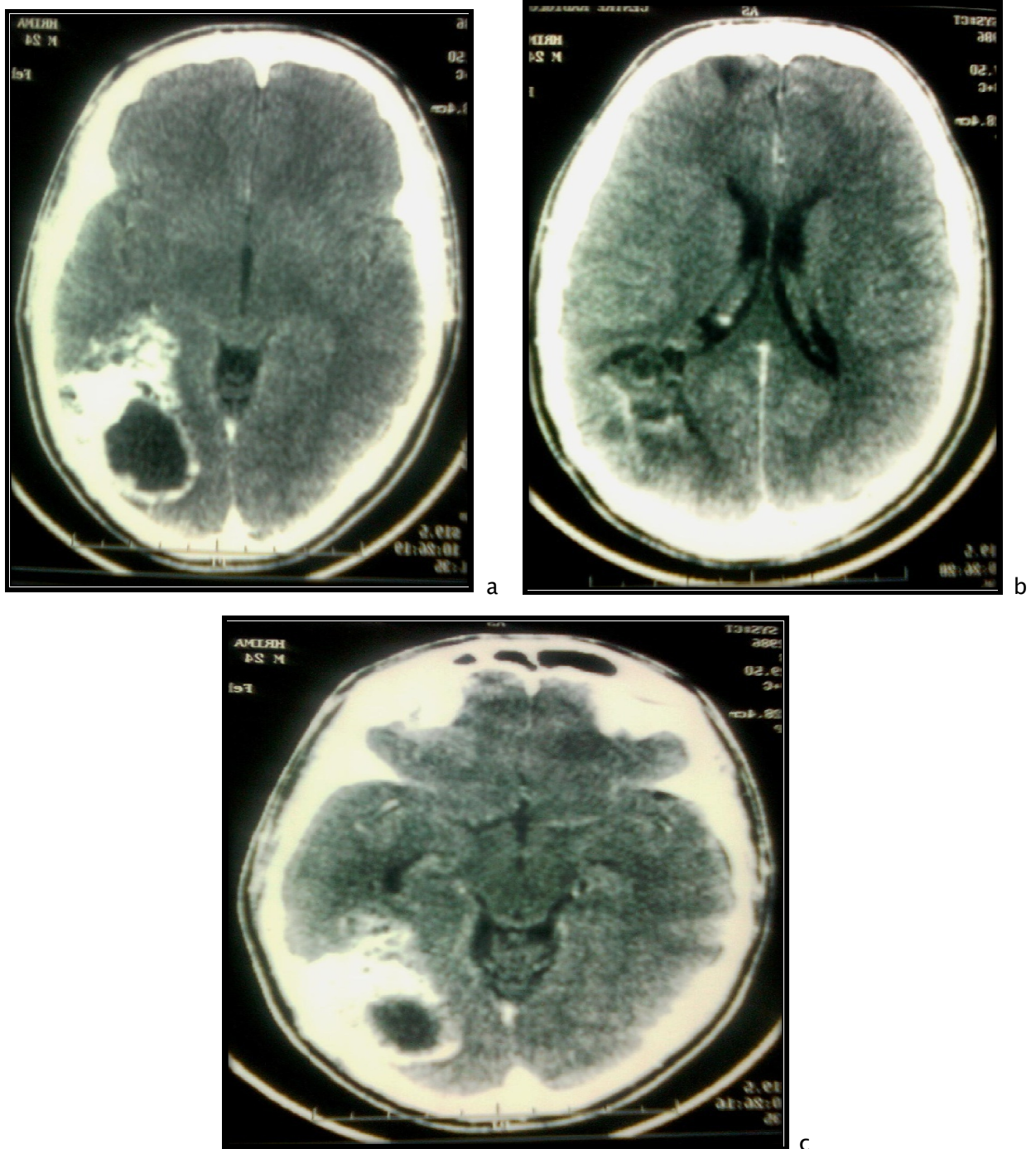


Fig 13 : a, b, c : TDM cérébrale d'un oligodendrogliome anaplasique de localisation occipitale avec des calcifications manifestes.

L'angio-IRM a été réalisée chez une seule patiente au cours de la période de notre étude de 2002 jusqu'à 2011 et avait objectivé une vascularisation anarchique d'un oligodendrogliome de localisation frontale interne droite manifesté cliniquement par des crises épileptiques généralisées chez un enfant de 8 ans.

IV. Données chirurgicales :

Le principe de traitement des oligodendrogliomes a été standardisé dans notre département selon des paramètres bien définis ; le siège de la tumeur dans une zone éloquente ou non fonctionnelle, pour décider de l'éventuel abord direct ou la simple biopsie stéréotaxique, et le grade histologique postopératoire pour juger de la simple surveillance clinique et radiologique du patient ou avoir recours à une thérapeutique adjuvante et /ou complémentaire.

1. Drainage ventriculaire :

Sur les 4 patients présentant à leur admission une hydrocéphalie à l'imagerie cérébrale, 3 ont bénéficié d'un drainage ventriculaire préopératoire pour hydrocéphalie active : il s'agissait de 2 gestes de dérivation ventriculo-péritonéale et un geste de ventriculo-cisternostomie endoscopique. La chirurgie d'exérèse a été entamée après contrôle du bon fonctionnement de la valve.

2. Biopsie simple :

Ces indications sont précises et basés sur des critères bien codifiés; le siège du processus tumoral et l'aspect radiologique de la tumeur.

Dans notre série elle a été réalisée chez 3 patients (10, 34%) et a permis l'évacuation du contenu kystique chez une patiente.

Tableau IV : Présentation des cas ayant bénéficié d'une biopsie simple

Cas	Année	Siège tumorale	Geste chirurgical	Anatomo-pathologie	CAT
N° 1	2008	Temporo-pariéto-occipital	Biopsie	OGD anaplasique	RTH
N°2	2011	Faux du cerveau	Biopsie	OGA anaplasique	RTH
N°3	2011	Fronto-calleux	Biopsie	OGD anaplasique	RTH

3. Abord direct :

En ce qui concerne cette prise en charge thérapeutique, l'abord chirurgical direct a été réalisé chez 26 patients (89,65%).

La tumorectomie était considérée comme macroscopiquement totale chez 9 malades (34,62%). Elle a été subtotale dans 10 cas (38,46%) et n'a pu être que partielle dans 7 cas (26,92%).

Tableau V : Qualité de l'exérèse chirurgicale en fonction de la taille tumorale

Taille tumorale	N	Qualité de l'exérèse		
		Totale	subtotale	partielle
<5 cm	10	2	5	3
>5 cm	16	7	5	4

4. Résultats postopératoires immédiats :

4.1. Complications :

Aucune complication liée au geste biopsique n'a été relevée. Les principales complications postopératoires relevées chez les patients opérés par abord direct sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau VI : complications postopératoires immédiates

Complications	Effectifs	Pourcentage %
Coma :	7	26,9%
Infection	9	34%
Méningite	9	34%
PAVM	1	3%
Déficit	7	26,9%
Méningocèle	1	3%
Crises convulsives	5	19,23%
Hématome au foyer opératoire	2	6%
Hydrocéphalie	1	3%
Œdème cérébral	4	15,38%
Décès	4	15,38%

PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

a. les troubles de la conscience

Un état de coma postopératoire a été noté chez 7 patients (26,9%), deux d'entre eux admis en préopératoire dans un état de pré-engagement de profondeur variable et de durée allant de 3 à 30 jours, le coma était en rapport avec des complications locales (œdème cérébral diffus, hématome foyer opératoire, hydrocéphalie réfractaire) associé le plus souvent à un état infectieux (méningite ou pneumopathie acquise sous ventilation mécanique –PAVM) et compliqué de décès chez 5 patients.

b. les infections postopératoires :

Sur les 9 cas de méningites postopératoires relevées sur les dossiers cliniques, 3 cas de pneumopathies nosocomiales relevés ont bien répondu au traitement médical administré par voie générale.

A noter un cas d'abcès cérébral, traité médicalement, chez un patient, 1 an après l'association chirurgie+radiothérapie pour un oligo-astrocytome anaplasique.

c. les aggravations neurologiques :

Le nombre de déficits opératoires aggravés ou surajoutés est estimé à 26,9%.

d. les méningocèles postopératoires :

Un seul cas de pseudo-méningocèle postopératoire qui a bénéficié d'un drainage spinal du liquide céphalorachidien.

e. les complications hémorragiques :

Un hématome du foyer opératoire a compliqué l'évolution de 2 patients, ayant directement causé le décès chez un entre eux, malgré la ré-intervention. Pour l'autre malade, on a pu observer une régression spontanée et une amélioration neurologique progressive.

f. L'hydrocéphalie aigue :

Un drainage ventriculaire externe a été réalisé chez un patient souffrant d'hydrocéphalie postopératoire.

g. L'œdème cérébral :

Un œdème cérébral diffus, conséquent au geste chirurgical, était responsable d'une aggravation neurologique chez 4 patients, réversible après un traitement adapté chez 2 patients.

h. La mortalité opératoire :

Le taux de mortalité opératoire est de l'ordre de 13%, rapporté au nombre total de la série.

Tableau VII: Résultats fonctionnels en fonction du type de traitement.

Type de traitement	Effectif de patients	Résultats fonctionnels		
		amélioration	stationnaire	décès
Chirurgie	26	4	13	4
Biopsie	3	1	2	0
Total	29	5	15	4

Un état stationnaire est défini par un état neurologique postopératoire identique à celui de l'admission.

Une amélioration est définie par une disparition ou régression de la symptomatologie clinique (déficitaire, critique ou ophtalmologique).

Une aggravation est définie par une altération de l'état de conscience, un déficit aggravé ou surajouté.

V. Données histologiques :

Notre série se compose de 22 cas (75,86%) d'oligodendrogliome purs et de 7 cas (24,23%) d'oligoastrocytomes à composantes oligodendrogliale prédominante. Le grading histologique selon la classification de l'OMS a permis d'identifier 8 tumeurs de bas grade (27,58 %) et 21 tumeurs anaplasiques (72,42%).

La nécrose était présente dans 17 cas parmi les 21 tumeurs anaplasiques (58,62%).

Une étude des marqueurs immunohistochimiques a été réalisée dans un cas, et retrouvait une positivité constante du GFAP dans les prélèvements soumis à l'analyse anatomopathologique.

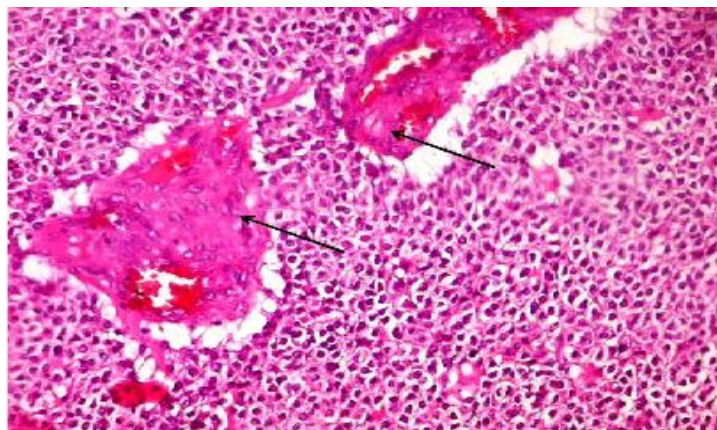


Fig 14 : Oligodendrogliome de grade III avec un aspect en «nid d'abeille » de la tumeur et vaisseaux glomérulés (flèche) (hématoxyline éosine, grossissement x400)

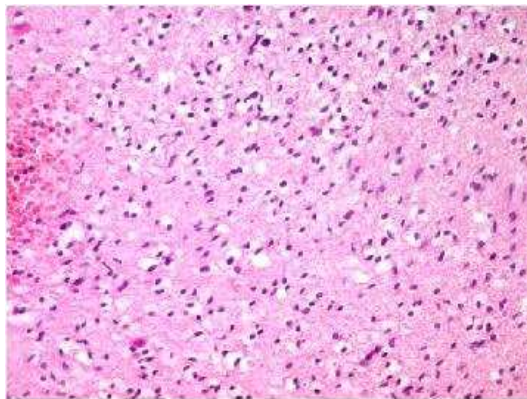


Fig 15 : Oligodendriogliome de grade II (hématoxyline éosine, grossissement x200)

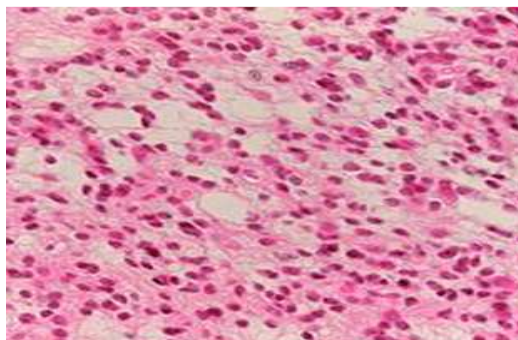


Fig16 : oligoastrocytome de grade II

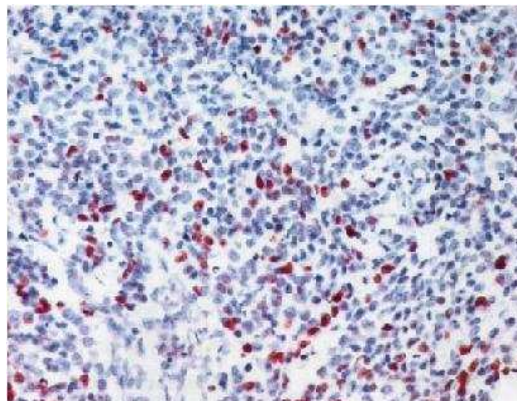


Fig 17 : Marquage immuno-histochimique nucléaire significative par l'anticorps anti-ki67 au niveau d'un oligodendriogliome de grade III (grossissement x200)

VI. Thérapeutiques adjuvantes :

Sur les 29 patients constituant notre série, 13 (44,88%) ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante (tableau VIII).

Les 3 patients ayant bénéficié d'une biopsie simple qui a révélé 2 oligodendrogliomes anaplasiques et 1 oligoastrocytome anaplasique, ont été traités par radiothérapie seule :

- deux patients ne se sont pas présentés aux séances prescrites (de grade III). Ils ont été perdus de vue respectivement après la première cure de radiothérapie et à 3 mois et décédés une année après le geste biopsique dans les deux cas.
- un patient (grade III), chez qui l'indication d'une radiothérapie à la suite d'une biopsie simple a été perdu de vue et injoignable.

Tableau VIII : répartition des patients candidats à une radiothérapie adjuvante en fonction du grade histologique et du type de traitement.

Type de traitement	Effectifs de candidats pour RTH	Grade histologique	
		II	III
Biopsie simple	3	0	3
Abord direct :			
Totale	1	0	1
Subtotale	2	0	2
Partielle	7	2	5
Total	13	3	10

Les doses administrées variaient de 16 à 80 grays, avec une moyenne de 57 grays sur un étalement d'une à 9 semaines, à raison de 2 grays / séance. La plupart de nos malade ont reçu une dose supérieure à 50 grays.

VII. Données évolutives :

Sur les 29 patients constituant notre série, 4 patients opérés (15%) sont décédés en postopératoire immédiat, 5 patients (19%) sont décédés à court terme au cours de la période de

suivi et 1 patient décédé par une récurrence d'un oligodendrogliome de grade II après 10 ans de l'acte opératoire.

- En post-opératoire : 4 patients.
- Court terme (entre 1 mois et 1 an) : 5 patients.
- Moyen terme (entre 1 an et 3 ans) : pas de décès (une récurrence).
- Long terme (au-delà de 3 ans) : 1 patient après une récurrence.

De ce fait sur les 19 patients survivants, seuls 13 patients ont été revus à l'occasion de ce travail, avec un recul minimum de 30 mois. Les 6 patients restants ont été perdus de vue :

- 3 patients sont perdus de vue en postopératoire immédiat.
- 3 patients sont perdus de vue après début de la consultation.

L'évolution de l'ensemble des patients au cours de la période de suivie est détaillée dans le tableau suivant :

Tableau IX : évolution des patients au cours de la période de suivi.

Suivi	Perdus de vue	Décédés	Revus
postopératoire	3	4	22
A 1 an	3	5	14
Entre 1 et 3 ans	0	0	14
Entre 3 et 5 ans	0	1	13

L'évolution des patients en fonction du type de traitement est schématisée comme suit :

Tableau X : Répartition des patients perdus de vue en fonction du type de traitement.

Type de traitement	Nombre	Perdus de vue
Chirurgie seule	16	10
Chirurgie + RTH	10	3
Biopsie + RTH	3	3

VIII. Analyse de la récurrence :

Au cours de cette évolution 4 cas de récides, ou de reprises évolutives, ont été relevés. Il s'agissait de trois patients opérés par abord direct avec exérèse subtotale et un cas de reprise évolutive, après stabilisation des lésions sur l'imagerie de contrôle, survenu 2 ans après une exérèse partielle suivie d'une radiothérapie adjuvante.

Il s'agissait de :

- Le premier patient c'était un jeune homme de 28 ans qui avait bénéficié d'une exérèse macroscopiquement totale d'un processus pariéto-occipitale gauche, l'étude anatomopathologique avait objectivé un oligodendrogliome anaplasique (de grade III).
- Le deuxième malade c'était un jeune homme de 38 ans qui a été opéré pour un astrocytome il y avait 10 ans, qui a été admis dans un tableau de l'hypertension intracrânienne la biopsie exérèse et l'étude anatomopathologique était en faveur d'un oligodendrogliome anaplasique de grade III selon l'OMS 2007.
- Les 2 autres patients avaient l'un oligoastrocytome frontale et l'autre un oligodendrogliome temporale gauche (fig18 et fig19)

Le délai de survenue de la récidence est comme suit :

- le 1^{er} malade c'était de 2ans.
- le 2^{em} malade c'était de 3 ans.
- le 3^{eme} patient c'était de 5ans.
- le 4^{em} patients c'était de 10 ans.

L'attitude vis-à-vis de la récidence a été la ré-intervention chez les 4 patients, une radiothérapie (de novo ou en 2^{eme} ligne) chez les 4 patients. L'indication d'une surveillance s'est posée chez ces 4 patient.

La récidence était significativement corrélée à une taille du résidu tumoral >15mm objectivée sur l'imagerie de contrôle dans 50% des cas.

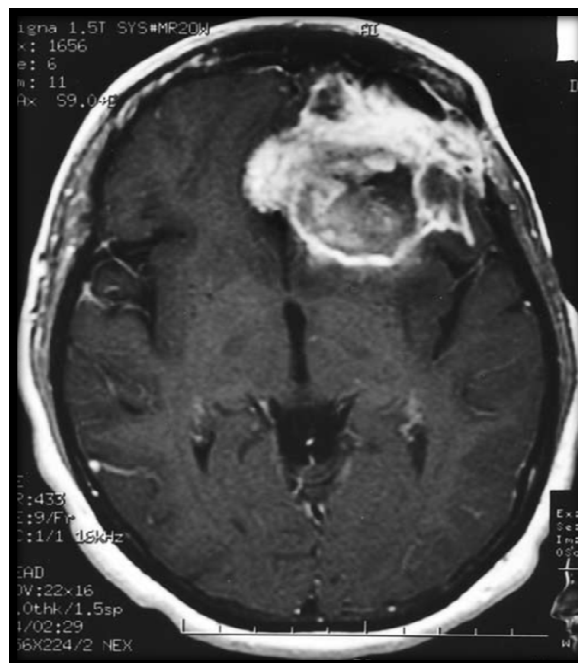


Fig 18 : IRM cérébrale d'un oligoastrocytome anaplasique frontal gauche récidivant après exérèse chirurgicale.

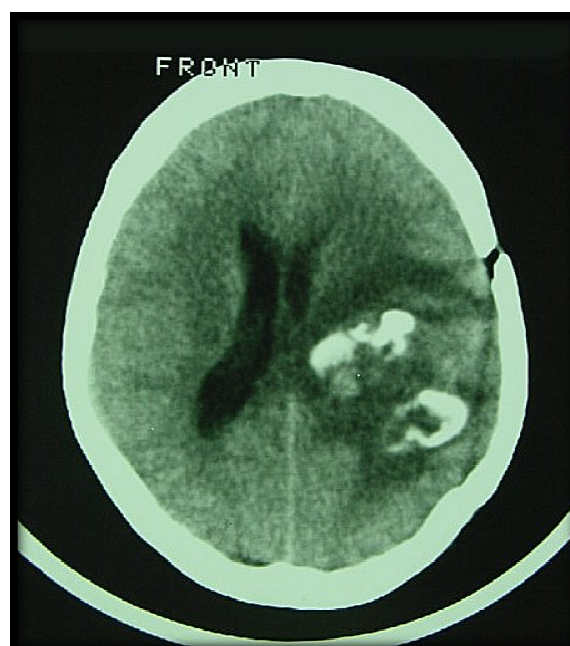


Fig 19 : TDM cérébrale de contrôle après craniotomie d'une tumeur temporale gauche montrant une récurrence locale.

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes, containing the word *DISCUSSION* in a stylized, italicized serif font.

DISCUSSION

I. ANATOMOPATHOLOGIE :

Le diagnostic anatomopathologique est un élément clé dans la prise en charge des gliomes. Il repose sur l'analyse d'un fragment représentatif. Il doit permettre de préciser le type et le grade du gliome selon la classification de l'OMS.

Les oligodendrogliomes doivent être classés selon cette classification (Tableau XI) malgré les problèmes de reproductibilité posés par cette dernière et qui résultent d'au moins trois facteurs principaux [15] :

- la difficulté de distinguer les cellules tumorales du parenchyme résiduel infiltré (en dehors des gliomes IDH1 R132H+).
- la difficulté de reconnaître le type précis de la cellule tumorale astrocyte ou oligodendrocyte (sans doute en raison de leur histogénèse probable à partir de progéniteurs gliaux transformés).
- la possible non-représentativité des prélèvements.

De même, dans les gliomes de grade II, le diagnostic peut être difficile entre un astrocytome, un gliome mixte ou un oligodendrogliome quand ce dernier ne présente pas les aspects classiques: cellules régulières avec halo clair périnucléaire, vascularisation endocrinoïde, calcification et présence d'une satellitose périneuronale dans les territoires d'infiltration corticale [16,17—21].

Cependant, l'algorithme rapportés dans les Fig 20 et 21 et du tableau X récapitule les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires des gliomes y compris les oligodendrogliomes [15].

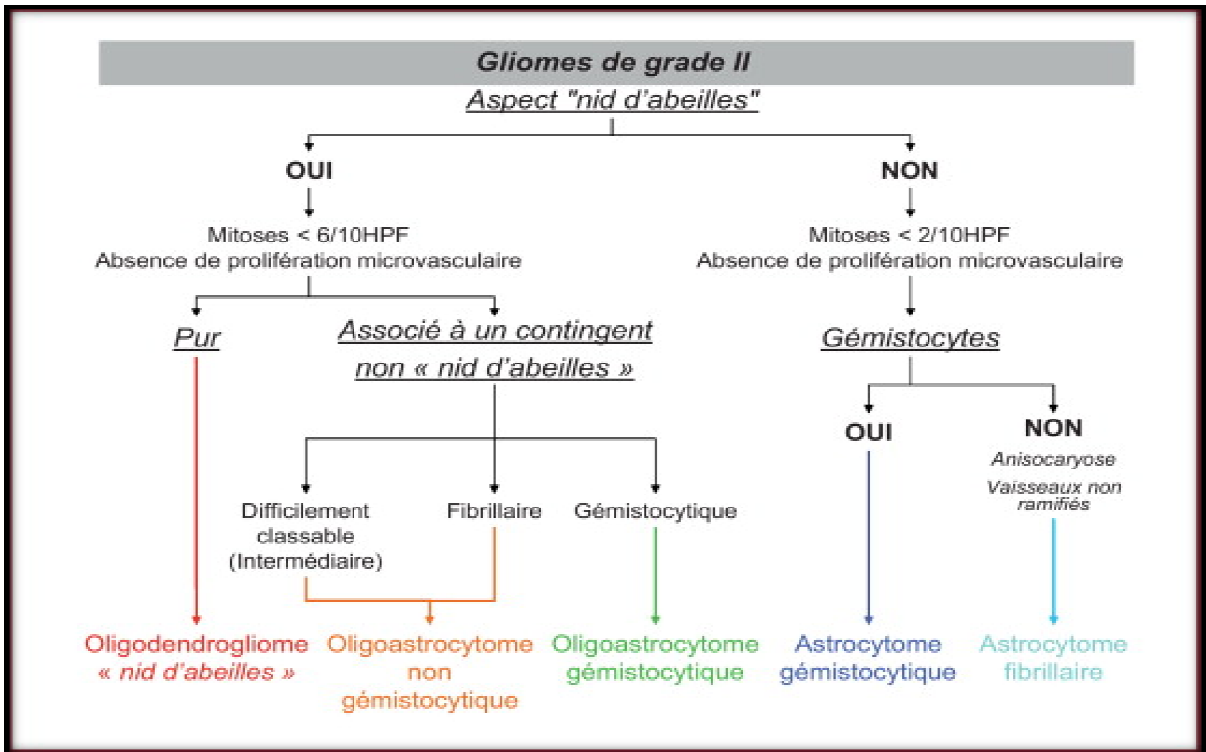


Fig 20: Algorithme diagnostique pour les gliomes bas grade

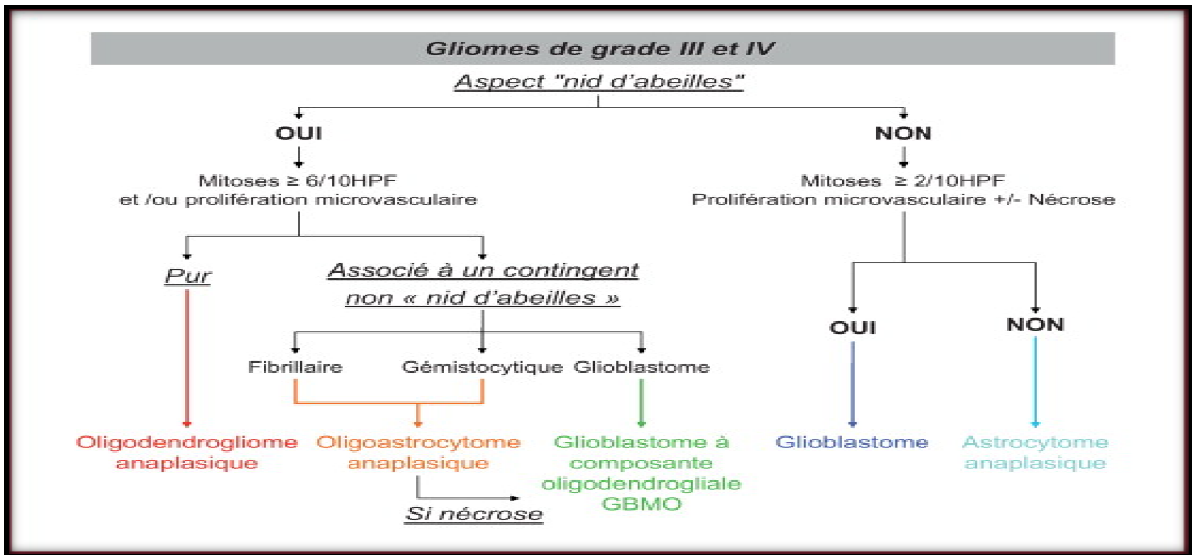


Fig 21: Algorithme diagnostique pour les gliomes de haut grade.

Tableau XI: caractéristiques moléculaires des gliomes et ces correlations cliniques et thérapeutiques [15].

Marqueurs moléculaires	Signification clinique	Principales techniques
Méthylation du promoteur de MGMT	.Predictive de la réponse aux alkylants dans gliomes anaplasiques .Associés à une survie prolongée pour les oligodendrogliomes anaplasiques et les GBM traits par radiothérapie et ou agent alkylants	Pyroséquençage MS-PCR Immuno-histochimie HRM methyLight COBRA
Codélétion 1p19q	.Marqueur diagnostique des oligodendrogliomes (et des gliomes à composante oligodendrogliale) .Associé à un meilleur pronostic chez les patients traits par radiothérapie et ou chimiothérapie	LOH FISH CGHARRY MLPA
Mutations IDH1 et IDH2	.Marqueurs diagnostiques des gliomes infiltrants de grade III de l'adulte et des GBM secondaire .Marqueurs de bon pronostic pour les memes groupes	Séquençage direct Immuno-histochimie (R132H)

MS-PCR : methylation-specific PCR ; HRM : high-resolution melting ; COBRA : calibrated combined bisulfite restriction analysis ; LOH : loss of heterozygosity ; FISH : fluorescent in situ hybridization ; CGHarray : comparative genomic hybridization array ; MLPA : multiplex ligation-dependent probe amplification.

Les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes sont classés, selon l'OMS 2007, en grade II et en grade III selon la présence ou pas de foyers d'anaplasie. Des atypies cytonucléaires marquées et d'occasionnelles mitoses restent compatibles avec un grade II. En revanche une activité mitotique "significative", une prolifération microvasculaire "marquée", ainsi qu'une nécrose "possible" indiquent une progression vers un grade III. C'est ainsi que la classification de

l'OMS ne tient pas compte de deux caractéristiques majeures de ces tumeurs: leur structure infiltrante et leur aspect hétérogène [17, 18]. (Fig 23 et tableau XI de l'OMS [1]).

Grâce à l'étude des biopsies stéréotaxiques en corrélation avec l'imagerie, en 1997, Daumas-Duport et coll [22] ont établi un grading mixte: histologique et radiologique. Il repose sur 2 critères: l'hyperplasie des cellules endothéliales et la prise de contraste à l'imagerie. Deux grades de malignité sont ainsi définis: le grade A caractérisé par l'absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste et le grade B caractérisé par la présence d'une hyperplasie endothéliale et/ou de prise de contraste. La tumeur qui ne montre pas de prise de contraste mais présente une discrète hyperplasie endothéliale est classée A/B. Ce grading présente le double avantage d'être doublement reproductible et de pallier aux problèmes liés à la représentativité des prélèvements.

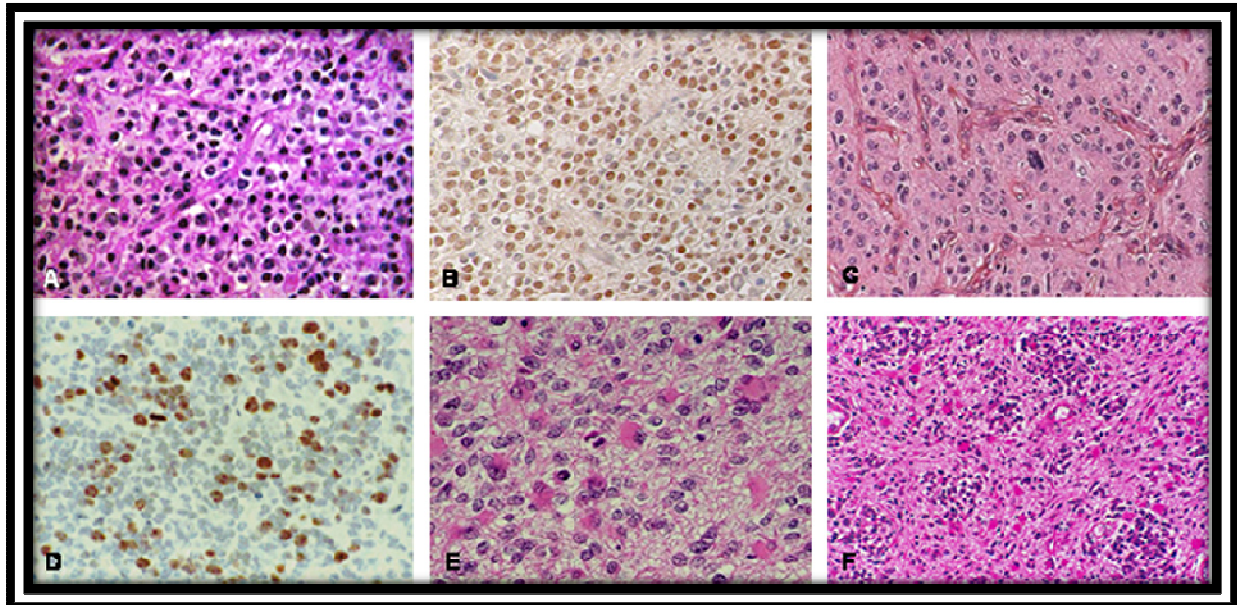


Fig. 23 – Les tumeurs oligodendrogliales et mixtes selon l’OMS :

- A :** aspect en nid d’abeille caractéristique des oligodendrogliomes (OMS, grade II) (coloration HPS, X216). Ce sont des tumeurs qui présentent le plus souvent la délétion 1p19q;
- B :** OLIG2 est exprimé dans la quasi-totalité des oligodendrocytes tumoraux (OMS, grade II, immunopéroxydase, anticorps anti-OLIG2, X216);
- C et D :** oligodendrogliome anaplasique (OMS, grade III) (C, coloration HPS, X216), avec une fraction de prolifération élevé (D, anticorps Ki67, X216);
- E :** oligoastrocytome de grade II avec rares mitoses (coloration HPS, X216);
- F :** oligoastrocytome anaplasique de grade III (coloration HPS, X180).

Tableau XII : Principaux types de gliomes selon la classification de l'OMS 2007[1].

Principaux types de gliomes selon la classification de l'OMS 2007		
Tumeurs astrocytaires		
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire		Grade I
Astrocytome pilocytique		Grade I
Astrocytome pilocytique, variant pilomyxoïde		Grade II
Astrocytome diffus		Grade II
Fibrillaire		
Protoplasmique		
Gémistocytaire		
Astrocytome anaplasique		Grade III
Xanthoastrocytome pléiomorphe		Grade II
Glioblastome		Grade IV
Glioblastome à cellules géantes		Grade IV
Gliosarcome		Grade IV
Gliomatose		Grade III
Tumeurs oligodendrogiales		Grade II
Oligodendrogliome		Grade III
Oligodendrogliome anaplasique		
Tumeurs oligoastrocytaires		
Oligoastrocytome		Grade II
Oligoastrocytome		Grade III

Classification histomoléculaire et gliomagenèse :

- La gliomagenèse IDH dépendante.

Elle est à l'origine de près de 90 % des gliomes infiltrants de grade II. La cible pourrait être un précurseur glial NG2 positif pour les oligodendrogliomes [31]. En fonction des altérations moléculaires des gènes IDH, TP53 et codélétion 1p19q on distingue:

- les gliomes IDH mutés (IDH+), p53 non mutés et/ou non exprimés (p53-) et non codélétés, soit IDH+p53-codélétion 1p19q-;
- les gliomes IDH+p53+codélétion 1p19q-, le plus souvent de phénotype astrocytaire ;
- les gliomes IDH+p53-codélétion 1p19q+, le plus souvent de phénotype oligodendrogial.

Les gliomes IDH+/p53—/codélétion 1p19q—sont rares, ils peuvent récidiver sous une même forme moléculaire ou acquérir, soit des mutations de TP53, soit la codélétion 1p19q [32]. Ces différents sous-types moléculaires ont été rapportés pour les grades II [12,15,32] mais n'ont pas été analysés dans les grades III [23].

➤ La gliomagenèse IDH indépendante.

Il s'agit d'un groupe hétérogène, en effet on retrouve dans ce sous-groupe :

Les gliomes de grade II triple négatifs (IDH—p53—codel 1p19q—). Ce sous-groupe se caractérise par des gliomes de pronostic nettement plus péjoratif que le groupe des grades II IDH+, un âge plus élevé et une topographie fronto-temporo-insulaire, sans atteinte du tronc cérébral ou des noyaux gris centraux [23].

II. ETUDE GENETIQUE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE :

Les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes de grade II et de grade III forment le groupe des tumeurs oligodendrogliales. Ils représentent environ 1/3 des tumeurs gliales. À grade de malignité équivalent, ces tumeurs sont de meilleur pronostic que les tumeurs astrocytaires. Cependant, au sein de ces sous groupes neuropathologiques, il existe une grande hétérogénéité pronostique et de réponse aux traitements antitumoraux, extrêmement difficile à prévoir lors de la prise en charge initiale des patients. La biologie moléculaire et la génétique en particulier ont permis de dégager des biomarqueurs permettant d'identifier des sous-catégories histo-moléculaires au comportement clinique plus homogène. Plus de la moitié des tumeurs oligodendrogliales ont une codélétion des régions chromosomiques 1p36 et 19q13 [24]. Cette double délétion correspond en réalité à une translocation déséquilibrée réciproque t(1;19)(q10;p10) avec la perte du chromosome dérivé t(1;19)(p10;q10). Cette altération chromosomique est associée à un meilleur pronostic et à une meilleure chimiosensibilité [25,26].

Le gène chimérique hypothétique résultant de cette translocation reste pour le moment encore inconnu [27].

Plus récemment, par une approche de séquençage haut débit, des mutations des gènes Far Upstream element (FUSE) Binding Protein 1 (FUBP1) localisé sur le bras court du chromosome 1 et capicua homolog (Drosophila) (CIC) localisé sur le bras long du chromosome 19 ont été rapportées dans, respectivement, 15 % et 50 à 70 % des oligodendrogliomes. Les mutations de CIC sont plus fréquentes dans les oligodendrogliomes 1p/19q codélétés [28,29] (Fig 24).

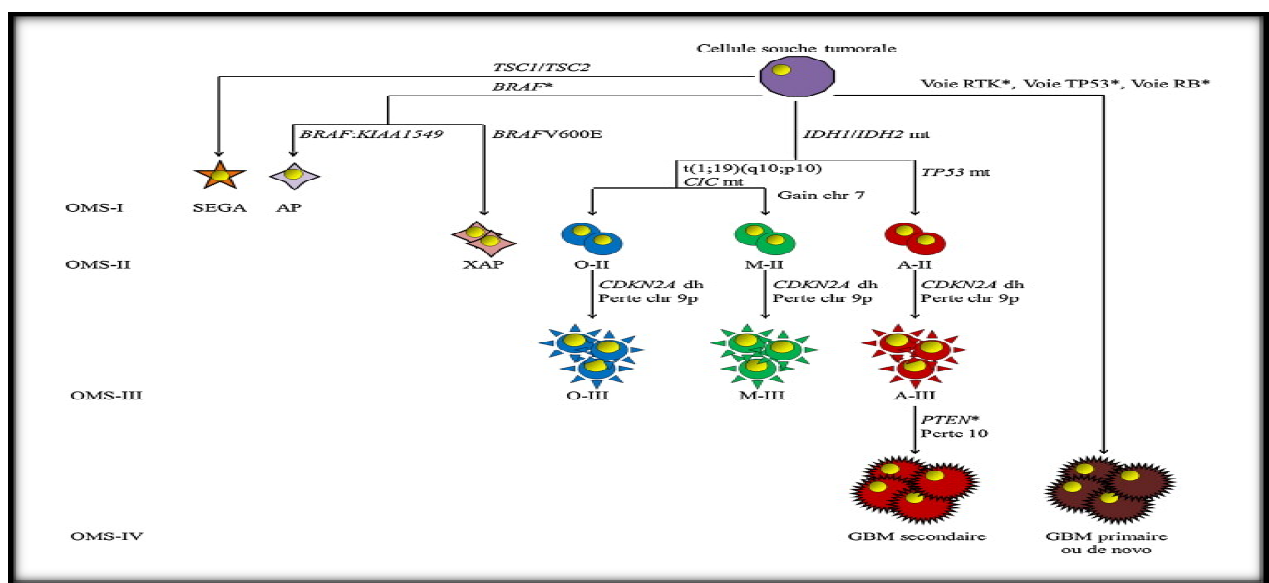


Fig 24: Altérations génétiques somatiques (acquises) et gliomes

-I : grade de malignité I ; -II : grade de malignité II ; -III : grade de malignité III ; -IV : grade de malignité IV ; A : astrocytome ; AP : astrocytome pilocytique ; BRAF : V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 ; CDKN2A : cyclin-dependent kinase inhibitor 2A ; chr : chromosome ; CIC : capicua homolog (Drosophila) ; GBM : glioblastome ou astrocytome grade de malignité IV ; IDH1 : isocitrate dehydrogenase 1 ; IDH2 : isocitrate dehydrogenase 2 ; M : oligoastrocytome ou gliome mixte ; mt : mutation ; O : oligodendrogliome ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; PTEN : phosphatase and tensin homolog ; RB : retinoblastoma ; RTK : récepteur transmembranaire aux facteurs de croissance et à activité tyrosine kinase ; SEGA : astrocytome subépendymaire à cellules géantes ; TSC1 : tuberous sclerosis 1 ; TSC2 : tuberous sclerosis 2 ; TP53 : tumor protein p53 ; voie : voie de signalisation intracellulaire ; XAP : xanthoastrocytome pléomorphe ; * : altération génétique [30].

III. Étiopathogénie :

Contrairement à d'autres cancers, les facteurs de risques exposant à l'apparition d'une tumeur gliale sont peu connus. Paradoxalement, les radiations ionisantes et la radiothérapie touchant le système nerveux, un traitement majeur délivré aux patients ayant une tumeur gliale, est le seul facteur exogène reconnu comme causal dans l'apparition d'un gliome.

Plusieurs autres facteurs ont été incriminés avec un niveau de preuve encore limité pour établir un lien de causalité indiscutable. En revanche plusieurs altérations génétiques germinales ou constitutionnelles favorisent l'apparition d'une tumeur gliale dans le cadre plus vaste des syndromes de prédisposition héréditaires génétiques aux cancers. Bien que l'épidémiologie des gliomes survenant dans ce contexte ne soit pas parfaitement connue, les gliomes compliquant les syndromes de prédisposition aux cancers sont rares. Les principaux syndromes de prédisposition aux cancers pouvant se compliquer de tumeurs gliales sont le syndrome de Turcot de type I, le syndrome mélanome-astrocytome, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Cowden, le syndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatose de type I et la neurofibromatose de type II [31] (figure 25).

Les progrès technologiques de la génétique moléculaire avec notamment l'apparition des puces génomiques analysant les polymorphismes de simple base (SNP) ont permis d'identifier des variations génétiques d'une base prédisposante à l'apparition de gliomes. Les SNP sont répartis le long du génome et sont étudiés avec une résolution de l'ordre de 5000 paires de base via les puces génomiques SNP. Cette approche s'est avérée plus puissante que les stratégies de gènes candidats menées jusqu'à présent. Cinq SNP situés sur les gènes télomerase reverse transcriptase (TERT), Coiled-coil domain containing 26 (CCDC26), CDKN2A/CDKN2B, Pleckstrin homology-like domain, family B, member 1 (PHLDB1), Regulator of telomere elongation helicase 1 (RTEL1) portés respectivement par les régions chromosomiques 5p15, 8q24, 9p21, 20q13 et 11q23 ont été mis en évidence. Ces gènes de susceptibilité aux tumeurs gliales sont impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire (TERT et CCDC26), du cycle cellulaire (CDKN2A/CDKN2B),

de la réparation de l'ADN (RTEL1). La fonction de PHLDB1 n'est pas encore clairement établie. Les patients ayant plus de huit variations alléliques à risque ont un risque de développer un gliome multiplié par trois [31]. Plus, un SNP de EGFR localisé sur la région chromosomique 7p11 a été associé à un sur-risque de développer une tumeur gliale [32].

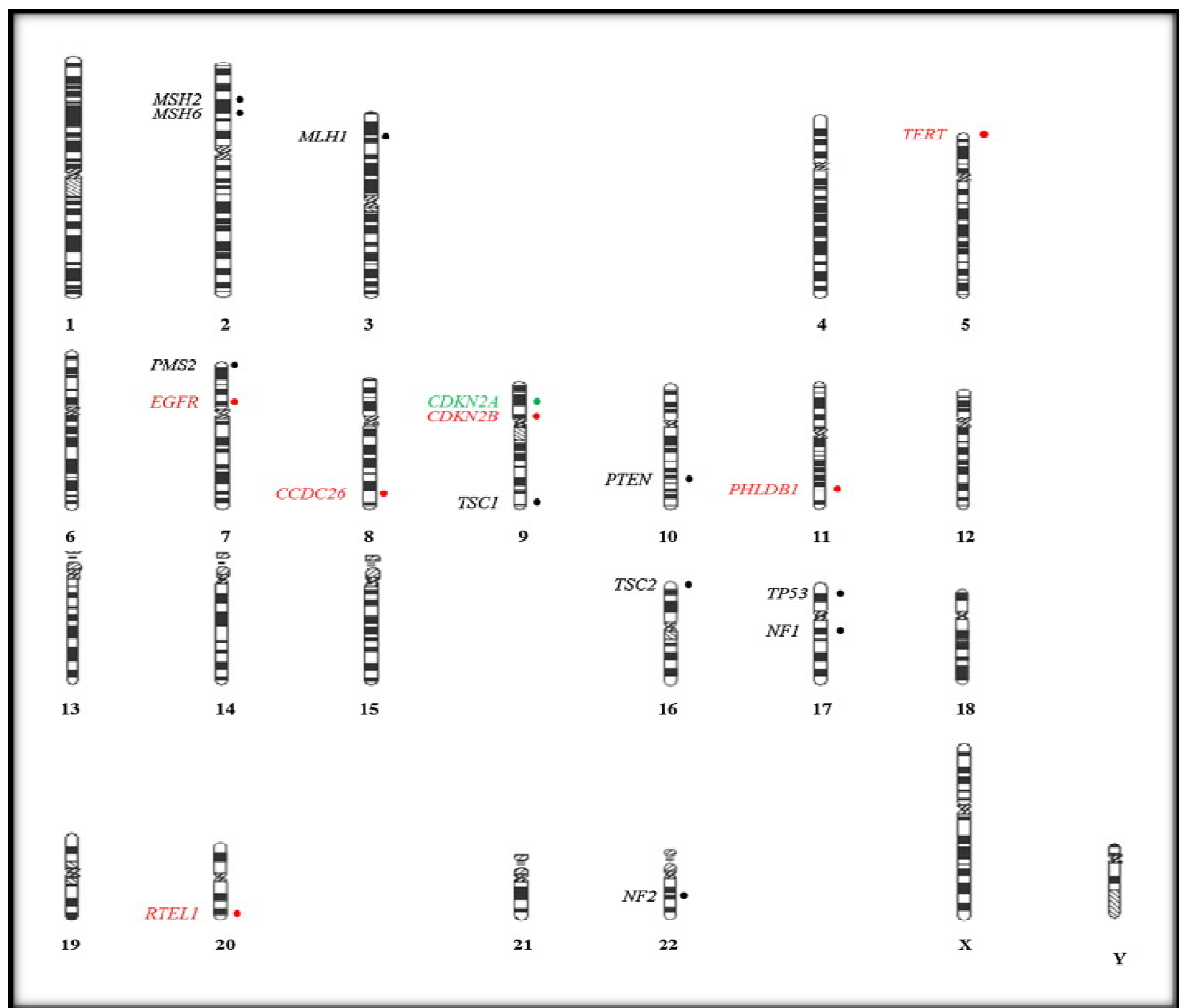


Fig25 : Altérations ou variations génétiques germinales (constitutionnelles) prédisposants ou de susceptibilité aux gliomes.

En noir, en rouge et en vert sont indiqués respectivement les gènes impliqués dans des syndromes de prédisposition héréditaires aux cancers pouvant se compliquer de tumeurs gliales (gènes de type I), les gènes porteurs de polymorphisme de simple base conférant une

susceptibilité héréditaire aux gliomes (gène de type II) et les gènes ayant les caractéristiques, à la fois, des gènes de type I et II [30].

.CCDC26 : coiled-coil domain containing 26 ; CDKN2A : cyclin-dependent kinase inhibitor 2A ; CDKN2B : cyclin-dependent kinase inhibitor 2B ; MLH1 : MutL homolog 1 ; MSH2 : MutS homolog 2 ; MSH6 : MutS homolog 6 ; NF1 : neurofibromin 1 ; NF2 : neurofibromin 2 ; RTEL1 : regulator of telomere elongation helicase 1 ; PHLDB1 : pleckstrin homology-like domain, family B, member 1 ; PMS2 : postmeiotic segregation increased 2 ; PTEN : phosphatase and tensin homolog ; TERT : telomerase reverse transcriptase ; TP53 : tumor protein p53 ; TSC1 : tuberous sclerosis 1 ; TSC2 : tuberous sclerosis 2.

IV. Presentation clinique et radiologique :

1. Statut neurologique et neuropsychologique :

Le mode d'expression des tumeurs gliales malignes est celui de tout processus expansif du système nerveux central intracrânien qui agit par deux mécanismes physiopathologiques: soit souffrance directe de structures cérébrales donnant lieu à une expression clinique lésionnelle, soit syndrome expansif secondaire.

Au volume tumoral lui-même, à l'œdème qu'il induit, aux compressions vasculaires veineuses ou au blocage des voies du liquide céphalorachidien. En plus de ces deux mécanismes pathogéniques, un syndrome d'atteinte de l'état général dominé par l'asthénie est très fréquent, mal expliqué, attribué aux altérations immunitaires ou métaboliques liées à la tumeur.

1.1. Symptômes et syndromes neurologiques directement dus à la lésion :

Quelle qu'en soit la raison, infiltration tumorale, mécanisme compressif, biais vasculaire ischémique ou hémorragique, les tumeurs de localisation corticale et cortico-sous-corticale peuvent entraîner soit des phénomènes critiques épileptiques, soit des phénomènes déficitaires

dont la sémiologie dépend de la localisation lésionnelle: toute épilepsie focale survenant chez un sujet sans antécédent pathologique (méningite, méningo-encéphalite, souffrance néonatale, traumatisme crânien) et quel que soit le type de la symptomatologie critique doit faire suspecter un processus expansif tumoral. De même, tout syndrome déficitaire franc évoluant de façon progressive, moteur, sensitif, sensoriel ou cognitif doit entraîner la pratique sans délai d'une imagerie cérébrale, tomodensitométrie ou en résonance magnétique.

1.2. Symptômes et signes liés au caractère expansif de la lésion

Ils sont en lien direct avec le volume de la lésion, sa localisation proche des voies de circulation du liquide céphalorachidien ou de retour veineux. Parfois sous la dépendance de plusieurs mécanismes pathogéniques associés, l'hypertension intracrânienne peut se manifester avec une intensité variable:

- Soit simple tableau céphalalgique focal prédominant dans une zone proche du processus lésionnel et dont le mécanisme implique l'étirement d'éléments vasculaires, arachnoïdiens ou méningés;
- Soit syndrome plus complet associant céphalées et vomissements. Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérales, lancinantes avec renforcements paroxystiques lors des changements de position, des efforts de toux ou d'éternuement. Les vomissements fréquents chez l'enfant sont plus rares chez l'adulte mais une tendance nauséuse ou l'association céphalées avec tendance nauséuse évoluant de façon subaiguë ou chronique doit conduire à évoquer le tableau d'hypertension intracrânienne. Le fond d'œil, s'il était pratiqué, pourrait révéler une stase veineuse ou un œdème papillaire, mais la symptomatologie subjective de baisse d'acuité visuelle est rare sauf chez l'enfant et seulement dans les formes avancées. Les blocages ventriculaires au niveau du trou de Monro de aqueduc de Sylvius, du foramen de Magendie peuvent être à l'origine d'accès d'hypertension intracrânienne aiguë qui comportent un haut risque d'engagement

de la circonvolution cingulaire sous la faux du cerveau ou de la 5eme circonvolution temporale interne au niveau du grand foramen ou des amygdales cérébelleuses au niveau du trou occipital.

1.3. Symptômes et signes de dysfonctionnement général

Ils constituent rarement la symptomatologie qui conduit les patients à consulter, mais ils sont retrouvés très fréquemment par l'interrogatoire. Ces patients ou leur entourage confirment la présence d'une asthénie importante, d'une perte de l'élan vital, de difficultés à poursuivre des tâches nécessitant une concentration prolongée, d'une diminution de la libido, de l'apparition de réactions anxieuses devant toute action à entreprendre même sans difficulté réelle. Ces symptômes sont souvent interprétés comme éléments d'un syndrome dépressif ou comme comportement névrotique réactionnel, évocation souvent réfutée par les patients et qui est remise en cause dès l'apparition d'un symptôme ou d'un syndrome objectif.

Les lésions de localisation frontale ou fronto-temporale pourront donner naissance à un tableau inaugural de type psychiatrique: modifications comportementales, erreurs de jugement, troubles de la mémoire, courts épisodes de désorientation, symptômes plus souvent notés par l'entourage que par le patient lui-même.

Au total, la symptomatologie clinique des tumeurs intracrâniennes est riche mais simple et surtout fortement évocatrice dans la plupart des cas: le caractère persistant et progressivement délétère des symptômes et des signes doit entraîner rapidement la pratique d'examens d'imagerie diagnostique.

2. Imageries diagnostiques

2.1. IRM morphologique

L'IRM morphologique constitue l'examen de première intention. Les séquences en T1 (sans et avec injection de gadolinium) en T2 et en Flair sont les plus couramment utilisées. L'IRM

permet une analyse précise du volume tumoral et de ses conséquences sur le parenchyme cérébral adjacent (œdème, effet de masse). Une prise de contraste après injection de gadolinium peut exister soit dans le cas d'une tumeur hypervascularisée (bas ou haut grade), soit dans le cas d'une prolifération microcapillaire (tumeur de haut grade), soit dans le cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique (visible dans certaines tumeurs de bas grade). Aux séquences les plus couramment utilisées sont quelquefois rajoutées des séquences spécifiques pouvant répondre à certaines problématiques opératoires: séquences d'inversion récupération (haute définition anatomique), séquences d'angio-IRM (rapports vasculaires). Dans la compréhension des rapports tumoraux avec les structures avoisinantes, des logiciels de reconstructions en trois dimensions peuvent être d'un réel intérêt, notamment pour la représentation tumorale dans l'espace du chirurgien, voire pour le choix de la voie d'abord chirurgicale.

2.2. IRM fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle (IRMf) repose sur le fait que les régions cérébrales activées par une fonction sensitivomotrice ou cognitive s'accompagnent d'une augmentation locale et transitoire du débit sanguin (et du métabolisme) [31–33]. Elle permet de localiser avec une certaine fiabilité les aires sensorimotrices fonctionnelles (sillon central) chez des patients qui présentent une lésion proche de la région rolandique [34,35]. L'utilisation de mouvements segmentaires (main, pied, lèvres, yeux) permet de mettre en évidence les différents territoires somatotopiques du sillon central (Fig 26) [39], notamment le *hand knob* [36]. La fiabilité des résultats de l'IRMf a été évaluée par comparaison avec ceux obtenus par les techniques électro-physiologiques plus anciennes (grilles sous durales et/ou stimulations). La plupart des auteurs rapportent une excellente corrélation entre l'IRMf et les résultats préopératoires [37,38]. Dans l'hémisphère pathologique, la présence de la tumeur peut être responsable d'une réorganisation des régions fonctionnelles ou bien d'un déplacement des repères anatomiques somatotopiques du sillon central.

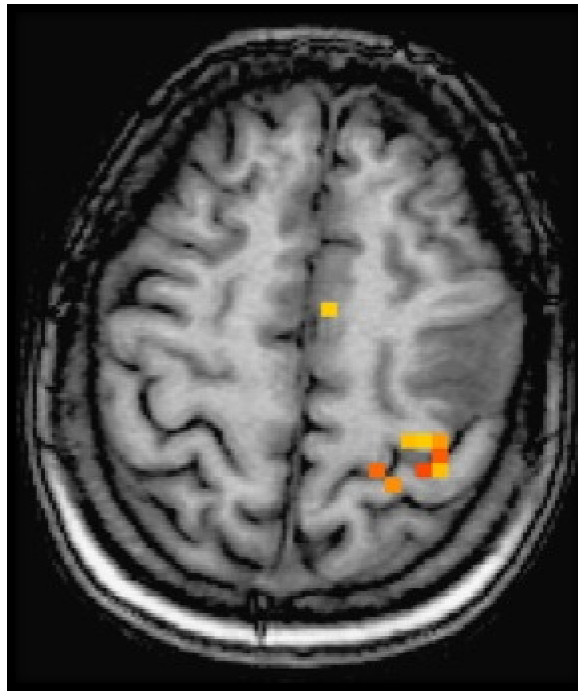


Fig. 26. Somatotopie du sillon central en IRM fonctionnelle semblable à celle rapportée par Penfield en 1938. La région de la main *hand knob* est située dans la partie moyenne du sillon central.

L'IRMf des aires du langage impliquant à la fois des tests de production activant de façon prédominante les régions frontales (fluence verbale, complétion de phrases...) et des tests plus perceptifs activant de façon prédominante les régions temporales (lecture, écoute d'histoire, répétition...) permet une localisation relative des aires essentielles (aire de Broca, aire de Wernicke, gyrus supra marginal, gyrus fusiforme, cortex prémoteur...), mais surtout permet de s'assurer de la « latéralité » du langage avant une chirurgie temporale ou frontale (Fig. 27)[40]. La technique consiste à calculer un indice de latéralité tenant compte de l'activation respective de l'hémisphère gauche et de l'hémisphère droit.

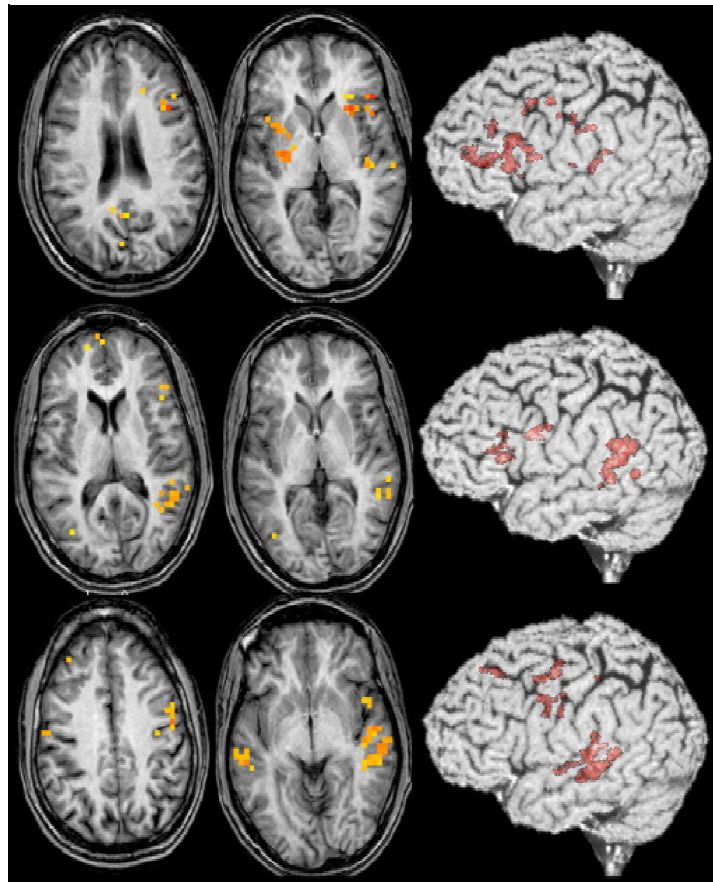


Fig. 27. Localisation des régions du langage en IRMf. Trois exemples d'activation obtenus lors de la réalisation d'épreuves de fluence verbale sémantique (en haut), d'écoute d'histoire (au milieu) et de répétition de phrases (en bas). L'épreuve productive (fluence verbale) est accompagnée de l'activation d'un circuit à prédominance frontale. L'épreuve perceptive (écoute d'histoire) est accompagnée de l'activation d'un circuit à prédominance temporale. La répétition de phrases est accompagnée de l'activation d'un circuit frontal et temporal.

2.3. IRM de diffusion

L'IRM de diffusion présente un intérêt dans le bilan pré-chirurgical des tumeurs cérébrales puisqu'elle permet de localiser les faisceaux de fibres de la substance blanche. La diffusion moléculaire désigne le déplacement thermique, aléatoire des molécules, prépondérant dans l'axe des fibres. Dès le début des années 1980, Le Bihan et al [41] ont montré qu'elle pouvait être mise en évidence par IRM. La définition du faisceau de fibres est obtenue à l'aide d'algorithmes spécifiques permettant de reconstruire ce faisceau en trois dimensions [42-46].

Cette identification peut également être validée à l'aide des stimulations cérébrales peropératoires (Fig. 27) [47].

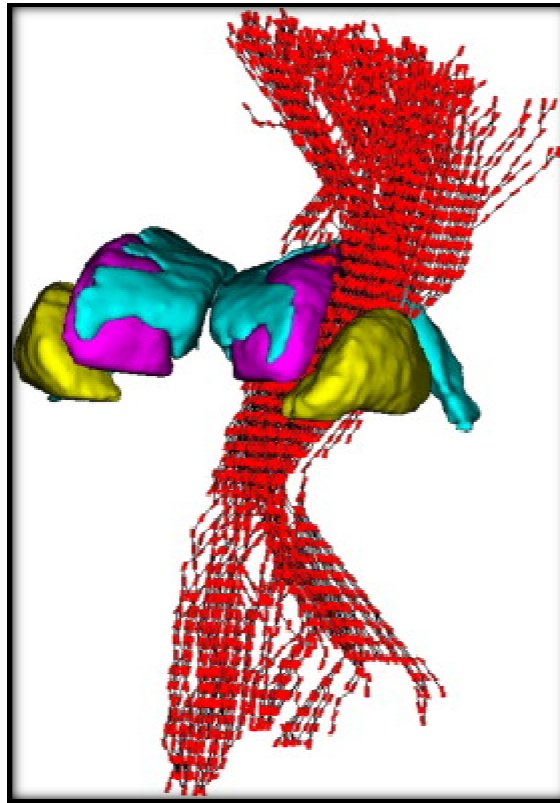


Fig. 26. Visualisation du faisceau pyramidal à l'aide de l'imagerie tenseur de diffusion. Le faisceau est représenté en rouge du cortex (en haut) au tronc cérébral (en bas). La capsule interne traverse les noyaux gris : noyau caudé en violet et noyau lenticulaire en jaune.

2.4. IRM spectroscopique

L'IRM spectroscopique (SRM) in vivo chez l'homme a permis une avancée dans la compréhension du métabolisme cérébral de régions d'intérêt pouvant atteindre l'échelle du centimètre. Comparativement à l'IRM standard qui mesure le signal des protons de l'eau, la spectroscopie par RM mesure le signal des métabolites neuronaux et gliaux après suppression de la résonance de l'eau (Fig. 28) [39]. La SRM a ouvert une approche neurobiologique et neuropharmacologique nouvelle, notamment dans la détermination des mécanismes physiopathologiques tumoraux : prolifération microcapillaire, rupture de la barrière hémato-

encéphalique, infiltration tumorale. En pathologie tumorale, la SRM est principalement utilisée pour mesurer les variations de résonance du marqueur neuronal N-Acetyl-l-Aspartate, des marqueurs gliaux à composant triméthylamine : choline, phosphocholine, glycérophosphocholine, créatine totale/phosphocréatine et d'un marqueur direct du métabolisme le lactate. Les résultats sont ensuite comparés entre la tumeur elle-même, la zone péri-tumorale et la région homologue controlatérale. Grâce à ces explorations, des profils spécifiques ont pu être établis :

- Le gliome de haut grade (lactate augmenté, pic de Cho augmenté, présence de lipides libres traduisant la nécrose) ;
- Le gliome de bas grade (pic de Cho augmenté, baisse du NAA).

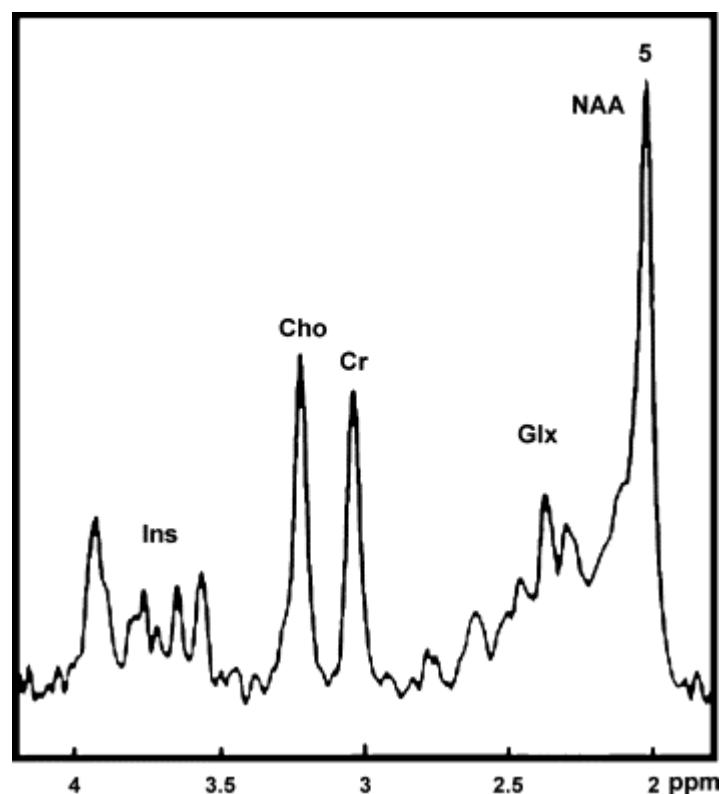


fig. 27. Spectre normal obtenu en IRM spectroscopique. NAA : N-Acetyl-l-Aspartate ; Cr : créatine totale et phosphocréatine ; Cho : choline ; Glx : glutamate total et glutamine ; Ins : myo-inositol.

Une augmentation anormale de la choline et de la créatine en zone saine juxta tumoral signe souvent une infiltration tumorale non visible en IRM morphologique [48]. En pratique, avant l'intervention, la SRM peut être utilisée pour diriger la biopsie vers les zones tumorales semblant de grade le plus élevé ou pour rechercher une infiltration en zone apparemment normale en IRM standard. Après traitement, la SRM peut permettre de dépister précocement une récurrence tumorale ou de différencier radionécrose de reprise évolutive.

3. Explorations peropératoires

3.1. Neuronavigation

La neuronavigation (Fig.28)[50] est un outil interactif permettant d'indiquer à tout moment au chirurgien la position de ses instruments et de sa focale de microscope. Les images par RM, acquises au préalable, sont transférées dans un logiciel opératoire de neuronavigation. Si des stimulations corticales par grilles sous-durales, des séquences d'angio-IRM ou d'IRM fonctionnelle ont été réalisées préalablement, elles peuvent alors être fusionnées avec l'IRM morphologique au sein même du programme de neuronavigation (Fig.29) [49]. Les principales difficultés opératoires sont ainsi visualisées sur la console avant l'intervention dans une sorte de « simulation opératoire ». Au début de l'intervention, la neuronavigation permet un positionnement optimal de la craniotomie, puis de la corticotomie dans les tumeurs qui n'affleurent pas le cortex (tumeur non superficielle). Dans certaines tumeurs de bas grade superficielles, les limites tumorales ne sont que peu distinguables à l'œil nu ou sous microscope opératoire.

La neuronavigation révèle alors tout son intérêt. L'inconvénient de cette technique réside dans son absence de prise en compte de l'exérèse progressive et de la déformation du parenchyme cérébral induit par le geste chirurgical. L'échographie per-opératoire tente alors compléter cette lacune.



Fig. 28 : La neuronavigation est un outil interactif permettant d'indiquer à tout moment au chirurgien la position de ses instruments (1) et de sa focale de microscope sur l'IRM trois plans du patient, elle-même affichée sur un moniteur (3). Des cameras infrarouges (2) positionnées dans la salle d'opération détectent plusieurs fois par seconde le positionnement millimétrique de chacun des éléments : tête du malade, focale du microscope, pointeur, instruments chirurgicaux.

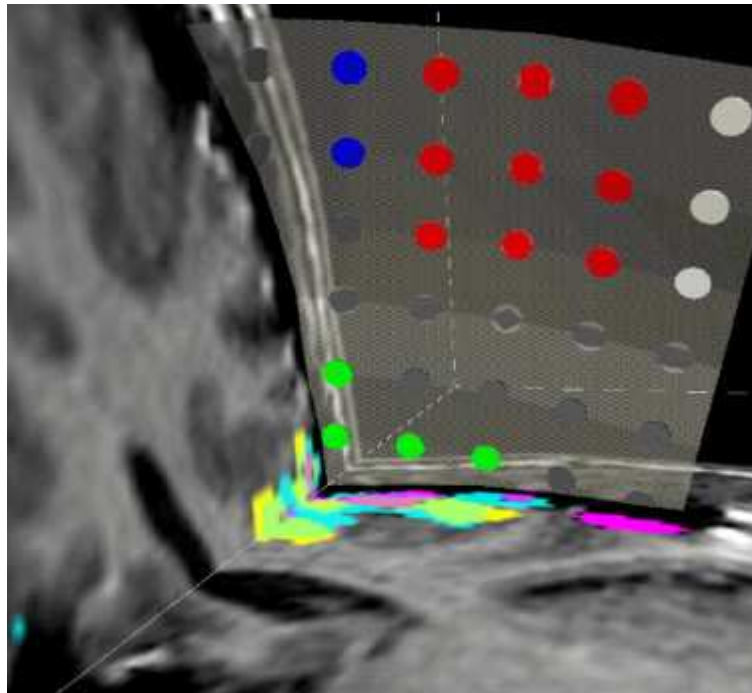


Fig. 29 : Recalage d'images au sein du programme de neuronavigation. Ce genre de programme permet de superposer automatiquement les données de l'IRM fonctionnelle et de l'exploration électrophysiologique avec des couleurs différentes de pixel d'activation, selon les paradigmes linguistiques utilisés en IRMf (cliché Carpentier et.

3.2. Échographie per-opératoire

L'échographie per-opératoire (Fig. 30)[50] est un moyen supplémentaire pour vérifier à la fois la qualité de l'exérèse (bon nombre de tumeurs sont hyper-échogènes) et l'importance du déplacement cérébral faussant progressivement les données de la neuronavigation au cours de l'intervention. Dans le but de réactualiser les données de la neuronavigation certaines équipes ont tenté de recalibrer les images de la neuronavigation sur celle de l'échographie [51].



Fig. 30 : L'échographie per-opératoire est un moyen supplémentaire pour vérifier à la fois la qualité de l'exérèse (bon nombre de tumeurs sont hyper-échogènes) et l'importance du déplacement cérébral faussant progressivement les données de la neuronavigation au cours de l'intervention.

3.3. Cartographie cérébrale par stimulation corticale

La cartographie cérébrale par stimulation corticale remonte à Cushing, Forester, Penfield et Boldrey [52], Penfield et Rasmussen [53], Penfield et Welch [54]. La stimulation des fibres sous-corticales motrices et sensibles a été mise au point par Berger et al [55]. Cette électrophysiologie per-opératoire peut concerner soit les régions motrices (sur patients endormis), soit les régions sensibles, visuelles ou du langage (sur patients réveillés). L'électrophysiologie per-opératoire se base sur le principe de stimulations électriques bipolaires (Fig. 31) sur le cortex ou sur le trajet des fibres sous-corticales [56–57], induisant une réponse périphérique. On définit ainsi de proche en proche une somatotopie corticale et sous-corticale pour chaque patient qui est matérialisée par des signets numérotés (Fig. 32) [49]. Ces données sont comparées continuellement aux données de l'IRM fonctionnelle préopératoire et au bilan cognitif préopératoire.

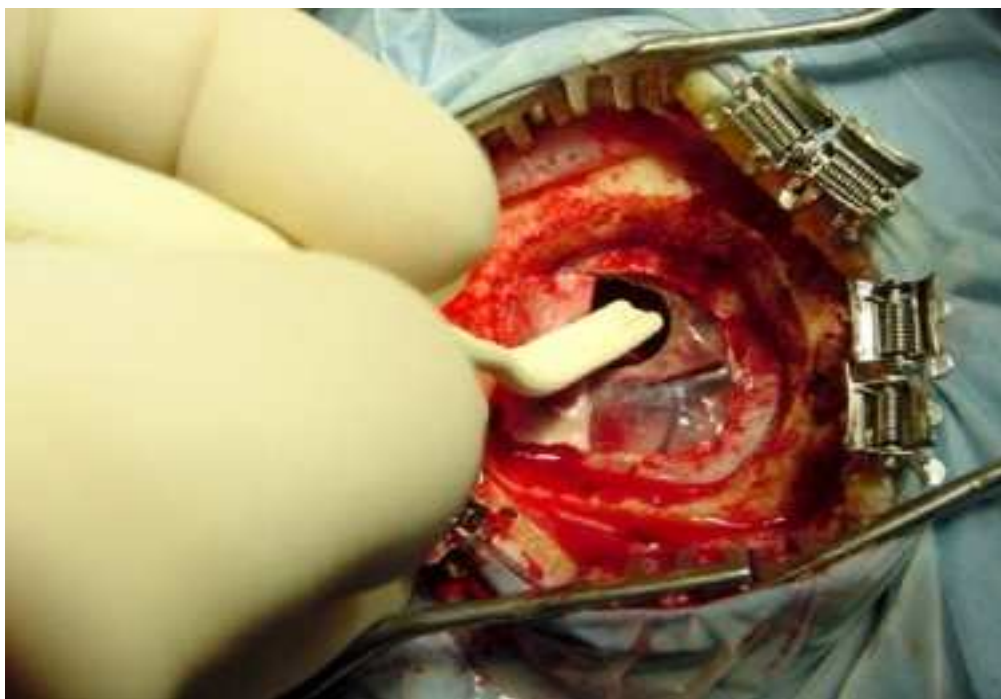


Fig. 31 : Stimulation corticale et sous-corticale directe peropératoire par le stimulateur bipolaire d'Ojeman.

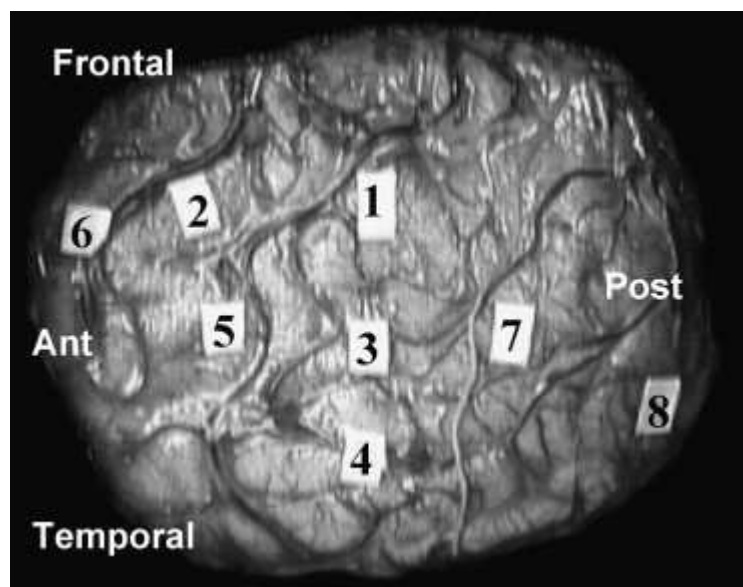


Fig. 32 : Exemple de cartographie corticale peropératoire par stimulation bipolaire directe.

1 : réponse sensitive, 2-5 : réponse motrice de la main, 6 : sillon précentral, 3-4 : zones dans lesquelles la stimulation induit des crises infra cliniques, 7-8 : sites de biopsies pré exérèse tumorale.

3.4. Tomodensitométrie cérébrale

La tomodensitométrie cérébrale mobile utilisée en per-opératoire a rapidement révélé sa faible contribution à la chirurgie tumorale puisque sa qualité d'imagerie est insuffisante. En revanche, certaines salles d'opération sont maintenant équipées d'« IRM » avec des champs magnétiques classiquement faibles (de 0,2 à 0,5 Tesla) pour limiter le coût de l'instrumentation non ferromagnétique. Le chirurgien a donc la possibilité de réaliser des clichés d'IRM pendant l'intervention et de recalculer le système de neuronavigation sur ces nouvelles données.

V. Strategie therapeutique

1. Place de la neurochirurgie:

L'acte neurochirurgical est au cœur du processus diagnostique et thérapeutique: le temps chirurgical est premier et est celui autour duquel tout s'organise. Il est classique de lui attribuer trois objectifs:

- obtenir des prélèvements tumoraux qui permettront de confirmer le diagnostic : biopsie stéréotaxique, biopsie à ciel ouvert (rare actuellement), ou geste d'exérèse. Ce temps chirurgical est le point de départ du processus de diagnostic différentiel et de décision thérapeutique;
- améliorer l'état clinique en réduisant l'expression symptomatique de la lésion: par réduction du volume tumoral, évacuation d'un contenu kystique, libération ou dérivation des voies du liquide céphalorachidien. Le tissu tumoral n'est pas fonctionnel, il peut être réséqué, au moins partiellement, dans la plupart des situations;
- participer au traitement oncologique en diminuant la masse tumorale et en supprimant les sanctuaires faiblement vascularisés qui échapperaient aux effets de l'irradiation ou à l'action des agents chimiothérapeutiques.

À ces trois objectifs, il convient d'ajouter celui des applications possibles de la nanoneurochirurgie : placer in situ des implants chargés d'agents chimiothérapeutiques à relargage retardé (gliadel, 5 fluoro-uracile [5FU]) ou de molécules chimères (IL13-PE38) ciblant spécifiquement les cellules tumorales (fig 33) [49].



Fig. 33. Implantation de pastille de copolymères de BCNU en fin d'exérèse chirurgicale.

2. Place de la radiochirurgie

La radiochirurgie (Gamma-Knife) ne constitue pas une technologie nouvelle, mais son application aux oligodendrogliomes est assez récente. Cette technique de radiothérapie dose unique en condition stéréotaxique réalisée de façon conjointe par le neurochirurgien et le radiothérapeute induit une sclérose vasculaire progressive dans les semaines qui suivent et donc une mort cellulaire par ischémie. Il est donc facile de comprendre que la vitesse de progression des gliomes de haut grade fait que la radiochirurgie n'a fondamentalement pas de sens dans cette pathologie tumorale, mais qu'elle est réservée au pathologie tumorale à progression très lente telle que les neurinomes. Au demeurant, la tendance actuelle est de tester son efficacité en

mode fractionné, c'est-à-dire avec plusieurs séances répétées pour obtenir un effet antimitotique associé. Plusieurs études sont à l'essai actuellement [58].

3. Place de la radiothérapie :

Tant qu'elle est techniquement possible et qu'il n'existe pas de contre-indication anesthésique, la chirurgie maximale doit toujours être le premier traitement des tumeurs gliales malignes [59]. Elle a, de plus, une valeur pronostique positive si elle est macroscopiquement complète. Néanmoins, la chirurgie reste insuffisante à cause de la nature infiltrante de ces tumeurs.

La radiothérapie adjuvante est maintenant devenue un standard. Ces modalités diffèrent selon la nature histologique de la tumeur et les caractéristiques du patient :

➤ Oligodendrogliome et oligoastrocytome grade II:

La chirurgie d'exérèse maximale est essentielle. La radiothérapie est indiquée en cas de tumeur évolutive, inopérable ou en rechute après chirurgie. En effet, l'essai de Van Den Bent et al n'a pas montré de différence de survie selon que la radiothérapie était délivrée précocement en situation adjuvante ou lors de la progression [60].

➤ Oligodendrogliome et oligoastrocytome anaplasiques:

La radiothérapie adjuvante focalisée de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy est un standard thérapeutique. Deux études randomisées menées par l'EORTC et le RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) [61,62] ont montré que la chimiothérapie adjuvante à base de nitroso-urées (PCV) augmentait la probabilité de survie sans progression mais n'avait pas d'impact sur la survie globale par rapport à une radiothérapie seule, y compris dans le sous-groupe des tumeurs ayant une codélétion des chromosomes 1p/19q.

L'adjonction du témozolomide en concomitance de la radiothérapie est en cours d'évaluation dans deux essais. Le premier est l'essai de phase III de l'EORTC CATNON (26053-

22054) pour les gliomes anaplasiques non délétés 1p/19q et le deuxième est l'essai de l'EORTC 26081–22086 pour les oligodendrogliomes et tumeurs mixtes avec délétion 1p19q.

4. Place des chimiothérapies :

Le caractère transitoire des résultats obtenus par l'association « chirurgie plus radiothérapie » a conduit, dans les années 1970, à poser la question de l'intérêt de traitements, complémentaires ou combinés, par chimiothérapie. Ce retard par rapport aux autres cancers est dû à de nombreux facteurs et en particulier à l'échec des premières tentatives de chimiothérapie, à la prise en charge initiale de ces patients dans les milieux neurochirurgicaux peu familiers des traitements anticancéreux et à l'ensemble des facteurs qui ont fait et font considérer le tissu cérébral comme un site anatomiquement protégé par la barrière hémato-encéphalique.

Durant les deux dernières décennies, plus de 350 protocoles phase II et phase III ont été publiés. Ils ont tenté de répondre aux questions posées par toute chimiothérapie :

- à quel moment doit-elle être prescrite ?
- les poly-chimiothérapies sont-elles plus efficaces que les mono-chimiothérapies
- quels sont les critères de choix des molécules à utiliser ?
- les modèles pharmacocinétiques et de complémentarité des substances sont-ils applicables aux tumeurs parenchymateuses intracrâniennes ?
- quelles sont les voies de prescription à utiliser pour l'obtention d'un produit « CxT » (concentration $\times$ temps d'exposition) satisfaisant, c'est-à-dire une concentration de la substance au contact du tissu tumoral à un taux efficace durant un temps d'exposition suffisamment prolongé ?

Pour répondre à ces questions, les neuro-oncologues ont conduit des protocoles de chimiothérapie de première ligne dans les trois situations chronologiques possibles :

- «Synchrone» à la radiothérapie ;
- au décours immédiat de l'irradiation, c'est-à-dire « adjuvante» ;
- ou en situation néo-adjuvante, l'irradiation intervenant après deux à trois cycles de chimiothérapie.

Les molécules testées ont été sélectionnées sur leurs modes d'action cytotoxiques, sur leurs caractéristiques pharmacocinétiques autorisant un produit « CxT » proche de celui ayant permis d'obtenir des résultats efficaces in vitro et en neuro-oncologie expérimentale notamment PCV et Témzolomide (Fig 34 et 35) [63].

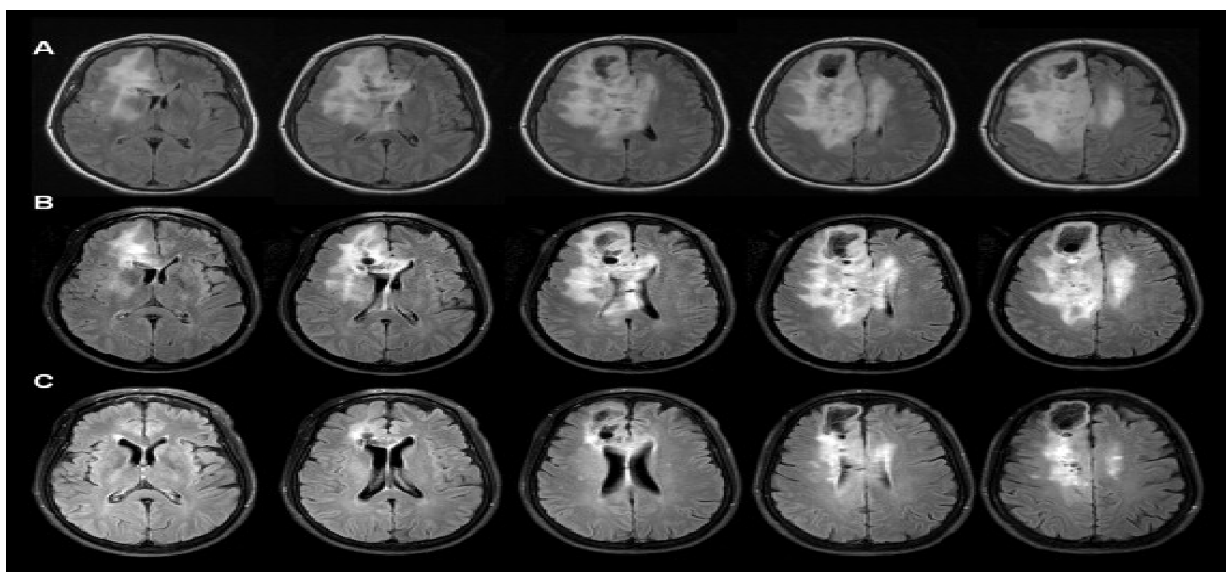


Fig 35 :Exemple de réponse au témozolomide. Oligodendrogliome de bas grade avec codélétion 1p/19q. A. Avant témozolomide. B. Après six cycles de témozolomide. C. Au moment de la meilleure réponse après 24 cycles de témozolomide.

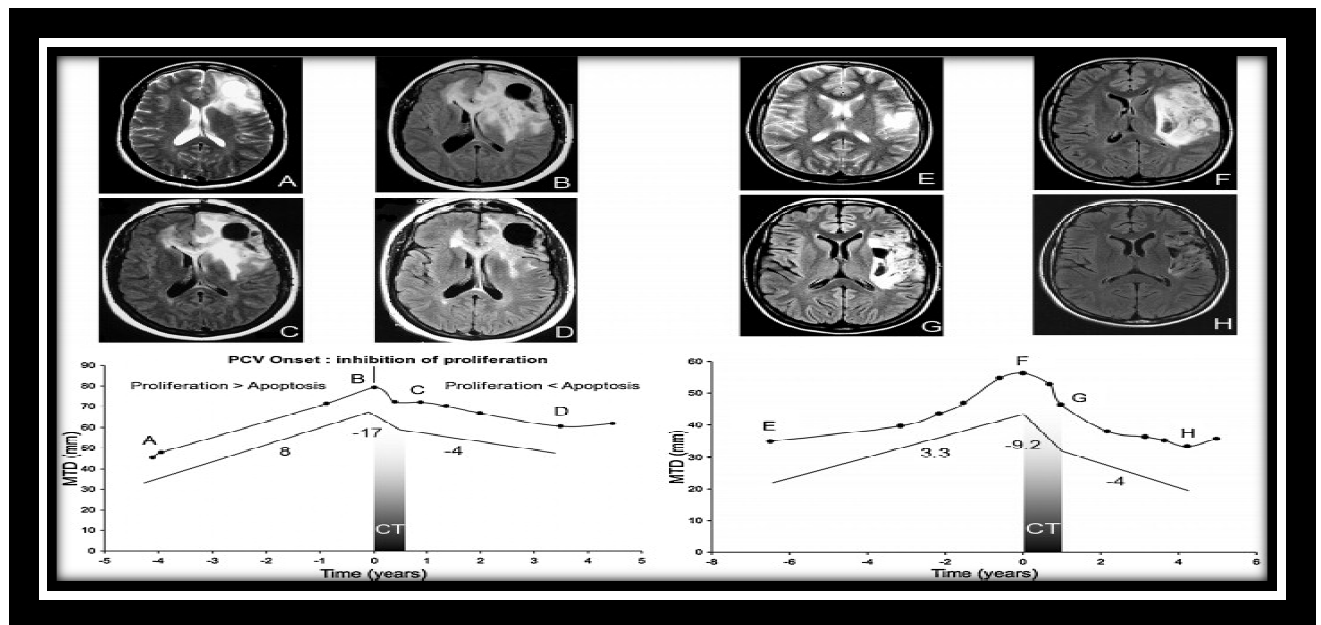


Fig 35 : Exemple d'évolution du diamètre tumoral moyen chez deux patients traités par PCV. Evolution des IRM chez deux patients : au diagnostic (A et E), avant le début du PCV (B et F), à la fin du traitement par PCV (C et G) et au moment de la réponse maximale (D et H). Est représentée également l'évolution correspondante du diamètre tumoral moyen et de la pente de croissance (mm/an). Chez le patient de gauche (A, B, C, et D), seuls deux cycles furent administrés du fait d'une toxicité hématologique; le patient de droite (E, F, G et H) reçut six cycles.

5. Nouvelles cibles et nouvelles méthodes

Outre la triade : neurochirurgie + radiothérapie + chimiothérapie qui constitue la stratégie « conventionnelle », plusieurs nouvelles approches dérivées de la cancérologie générale permettent d'envisager le traitement des gliomes de haut grade de façon dynamique et entreprenante.

Ces investigations thérapeutiques relèvent de quatre secteurs, très riches en études innovantes de phase II :

- les agents intervenant sur/dans les boucles auto- et paracrines et la cascade du signal ;
- les agents anti-angiogénique ;

- les modificateurs de l'immunité ;
- les thérapies géniques ;

V. Analyse de données épidémiologiques, clinico-pathologiques, thérapeutiques et évolutives de la série et revue de la littérature :

La constitution de groupe homogène de patients est indisponible pour que les résultats thérapeutiques des oligodendrogliomes puissent être valablement appréciés et comparés d'une institution à l'autre. La classification histologique demeure l'élément de base sur lequel s'appuient les études cliniques, mais malheureusement, des asymétries croissantes sont observées dans le typage histologique des oligodendrogliomes ou des oligoastrocytomes.

Il est cependant nécessaire de pouvoir bénéficier d'outils de sélection fiables et reproductibles des tumeurs pour adapter de façon ciblée des traitements spécifiques, pour les évaluer et tenter d'améliorer la prise en charge, la durée et la qualité de survie.

Ce chapitre va permettre de confronter les résultats de cette série aux différentes expériences publiées, toutefois quand la comparaison sera possible car toutes les études n'utilisent pas les mêmes critères surtout en ce qui concerne le grading.

Il est important de souligner que l'analyse porte sur des tumeurs anaplasiques et de bas grade ; or, ces deux formes tumorales, d'évolution naturelle tout à fait différente, doivent être distinguées pour leur évaluation.

La validité de nos résultats peut, comme dans de nombreuses études rétrospectives, être mis en cause par de nombreux biais que nous nous sommes efforcés d'identifier.

Les résultats de cette étude rétrospective concernant 29 patients, porteurs d'un oligodendrogliome ou d'un oligoastrocytome histologiquement prouvé, et dont le traitement était basé sur la chirurgie, la chirurgie plus radiothérapie ou radiothérapie seule, font état d'une médiane de survie de 24 mois et d'un taux de survie à 5 ans chez 44,82% des patients.

A la revue des différentes publications, les résultats de la survie varient largement d'une série à l'autre : la MS se situe entre 35 et 85.2 mois (Olson et al. dans une série d'oligodendrogliomes et d'oligo-astrocytomes de bas grade en 2000 [64] rapportent une MS à 162 mois) et les taux de survie à 5 ans de 23 à 80% [2, 8, 65-75].

Engelhard fait remarquer une augmentation des taux de survie au cours de la dernière décennie, notamment dans le cadre des gliomes de bas grade [5] ; ceci est en partie le résultat d'un diagnostic de plus en plus précoce et de l'amélioration des techniques de neuro-diagnostic [76].

1. Analyse épidémiologique :

1.1. Selon l'année :

De 2002 à 2011 on a diagnostiqué 29 oligodendrogliomes intracrâniens avec une moyenne de 3 hospitalisations par an et légère augmentation de la fréquence de ces tumeurs à partir de l'année 2006 qui pourra être expliqué dans notre contexte par l'avènement des techniques d'imageries et une sensibilité du diagnostique histologique par l'utilisation de la dernière classification anatomopathologique de l'OMS.

1.2. Selon le sexe :

Bien qu'il n'y ait pas de prédominance significative d'un sexe, la majorité des grandes séries rapportent un nombre légèrement supérieur d'hommes que de femmes, avec un sexe ratio entre 1.1 à 2 sans valeur significative [2, 8, 77]. Le sexe ratio dans notre série était de 1,9.

1.3 Age médian :

L'âge médian est de 37ans aux données de la littérature avec des valeurs variant entre 35 et 45 ans [8, 65, 71, 72, 75, 77-79] ce qui conforme avec celui de notre série qui est de 37 ans avec des valeurs variant de 7 à 67 ans ;

Le pic d'incidence se situe entre 36 et 45 ans et est retrouvé dans les études de Chin [66] et de Wrench [80].

On retrouve une corrélation de l'âge avec le grade histologique ; l'âge moyen étant significativement plus avancé dans les formes anaplasiques (31 ans pour les formes de bas grade et 44 ans pour les formes de haut grade). Cette corrélation a largement été décrite par différents auteurs [71,81-83] ;

La valeur pronostic de l'âge est maintenant bien reconnue ; un âge de révélation tardif est associé à une survie significativement plus courte dans de nombreuses études [5, 65, 68, 73, 83,84].

Tableau XII : caractéristiques épidémiologiques comparées des différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de patients	Age médian (année)	Délai diagnostic (mois)	Sexe ratio
Chin et al. [36]	54	–	–	2
Shaw et al [75]	82	44	35	2
Nijjar et al [78]	68	45,5	8	1,4
Devaux et al [85]	263	51,7	–	1,6
Celli et al [65]	105	42	41,3	–
Allison et al [86]	38	37	–	1, 3
Allam et al [16]	37	30	9	1
Olson et al [64]	106	36,7	0,3	1,03
Zlatescu et al [87]	64	45	–	1,1
Leonardi et al [70]	40	45,5	–	0,5
Yeh et al[88]	52	36	–	1,08
Heisenberg et al [89]	51	41	24	–
Lebrun et al [90]	100	46,7	–	1,9
Kang et al [91]	32	41,5	–	1
Nataf et al[73]	182	41	24	1,21
	98	45,5	28	1,57
Sunyach et al[92]	59	45	–	0,9
Lassman et al [93]	1000	37	–	1,2
Notre série	29	37	12	1,9

2. Analyse clinique : (Tableau XIII)

2.1. Délai diagnostic :

Correspond à l'intervalle de temps entre l'apparition des premiers symptômes rapportés par le patient et son hospitalisation. Evalué dans les différentes séries entre 2,9 mois et 5 ans, voire même au-delà [5, 64, 72,77], il est dans notre série de 12 mois variant entre une semaine et 12 ans.

2.2 Mode de révélation :

La crise convulsive est le symptôme le plus souvent révélateur [19, 20, 94, 95], il a été retrouvé chez 48,27% de nos patients alors que l'hypertension intracrânienne était le mode de révélation dans 34,48%.

2.3 Clinique au moment du diagnostic :

Dans notre série, les crises épileptiques, l'hypertension intracrânienne et le déficit neurologique sont les symptômes cardinaux retrouvés au moment du diagnostic, à des fréquences respectivement à 48,27%, 34,48% et 13,79%.

A la revue de la littérature, les symptômes sont identiques mais à des pourcentages de fréquences différents ; les crises épileptiques dominent le tableau clinique dans la plupart des séries publiées (70% à 88%) [8, 65,72, 79,86] souvent associé au syndrome d'HTIC. Une corrélation entre les signes cliniques et le grade histologique était même retrouvée [73].

Tableau XIII : caractéristiques cliniques comparées à des différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de patients	Mode de révélation (%)	Symptomatologie clinique dominante (%)
Shaw et al [75]	82	---	Crises épileptiques (88%)
Nijjar et al [78]	68	Crises épileptiques (43%)	---
Celli et al [65]	105	Crises épileptiques (63,5%)	Crises épileptiques (72,2%)
Allam et al [16]	37	---	Syndrome d'HTIC (78%)
Olson et al [64]	106	Crises épileptiques (90%)	Crises épileptiques (90%)
Daumas-Duport et al [97]	79	---	Crises épileptiques (91%)
Yeh et al [88]	52	---	Crises épileptiques (48%)
Lebrun et al [90]	100	---	Crises épileptiques (75%)
Kang et al [91]	32	---	Crises épileptiques (53,1%)
Nataf et al [73]	182	Crises épileptiques (91,5%)	----
Sunyach et al [92]	59	---	Crises épileptiques (55,9%)
Notre série	29	Crises épileptiques (48,27%)	Crises épileptiques (48,27%)

3. Analyse para-clinique :

3.1. Topographie (Tableau XIV)

Les oligodendrogliomes peuvent siéger n'importe où existent des oligodendrocytes, avec une répartition proportionnelle à la distribution normale de ces cellules dans le SNC [65,90, 98, 100, 101, 102,103]. La topographie la plus fréquemment retrouvée, dans les séries publiées est sustentorielle dans 90% des cas, avec une nette prédominance hémisphérique notamment frontale [5, 71,100]. Dans moins de 10% des cas, ces tumeurs sont localisées à la FCP. Nous retrouvons également, dans notre série, une prédominance supratentorielle (100%), en région frontale (38%).

3.2. Prise de contraste (Tableau XIV)

La valeur pronostic de la prise de contraste (sur l'imagerie TDM et/ou IRM) est à la base de la classification radio-histologique proposée par Daumas-Duport [104] ; en effet dans son étude portant sur 79 cas d'oligodendrogliomes purs, cette caractéristique se dégage comme étant fortement corrélée à la survie : la MS passe de 11 ans en son absence à 3 ans en sa présence , et les taux de survie à 5 ans sont de 81 Vs 21%. L'explication en est que cette prise de contraste traduit une hyperplasie endothéliale tumorale témoin d'un degré de malignité supérieur. Ce sont là les deux critères de base de cette classification.

Dans notre série une prise de contraste était présente chez 18 patients (64,28%) (Tableau XIV).

3.3. Taille tumorale :

La taille tumorale est différemment appréciée dans la littérature. Shaw et al [105], en 1994, ne retrouvent pas de différence dans la survie selon que la taille est supérieure ou inférieure à 50mm, alors que Kang et al [91], Nataf et al. [73] lui trouvent une forte valeur pronostique.

Tableau XIV : caractéristiques radiologiques comparées des différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de patients	Topographie prédominante(%)	Prise de contraste
Shaw et al [75]	82	Frontale (50%)	64%
Nijjar et al [78]	68	Frontale (53%)	---
Celli et al [65]	105	Frontale (37,2)	---
Daumas-Duport et al [97]	79	Frontale (51%)	21,5%
Allam et al [16]	37	Frontale (43%)	---
Olson et al [64]	106	Frontale (55,6%)	15%
Yeh et al [88]	52	Frontale (63%)	--
Kang et al [91]	32	Non frontale (53%)	81%
Nataf et al [73]	98	Frontale (38,8%)	92%
Sunyach et al [92]	59	Frontale (42.4%)	---
Notre série	29	Frontale (34,17%)	64,28%

4. Analyse histologique :

4.1. Grading de malignité : (tableau XV)

Dans notre série, 27,68% des tumeurs sont de bas grade et 72,42% sont anaplasiques selon la classification de l'OMS. Cette répartition varie dans la littérature d'un auteur à l'autre et selon la classification utilisée avec 46 à 77% de tumeurs de bas grade et 23 à 54% de tumeurs anaplasiques [78,75]. Cependant, Daumas-Duport en se basant sur sa classification, évalue cette fréquence entre 71 et 75% pour les tumeurs de bas grade et entre 25 et 29% pour les tumeurs anaplasiques [77,104].

La médiane de survie dans notre série était de 2 ans avec un taux de survie à 5 ans dans 45% des cas. Ces résultats correspondent globalement à ceux de la littérature bien que ceux-ci soient très variables d'une étude à l'autre. En effet, pour les formes de bas grade, les médianes de survie varient de 6 à 10 ans et les taux de survie à 5 ans de 40 à 76% [75,83, 84,106]. Pour les formes anaplasiques, les résultats respectifs sont de 1 à 5 ans et de 10 à 52% [65, 75, 84, 107,106].

Henderson et Shaw ont rapporté des TS de 73% à 5 ans pour les tumeurs de bas grade et de 63% à 5 ans pour les tumeurs anaplasiques. Leonardi et Lumenta [70] rapportent 78,9% de survie à 5 ans pour les bas grades contre 23,8% pour les anaplasiques.

Daumas-Duport [104], selon sa nouvelle classification, rapporte un TS à 5 ans de 89% pour les grades A (bas grade) et de 33% pour les grades B (anaplasiques).

La faible médiane de survie dans notre série peut être expliquée par la présence de trois biais :

- 72,42% des cas sont des tumeurs de grade III (anaplasiques) selon la classification de l'OMS.
- 63% des patients perdus de vue étaient de bas grade II,
- Les patients décédés dans les suites opératoires étaient tous de grade II.

Quand on compare les différents résultats de survie en fonction d'une part de grading histologique, et d'autre part du grading radio-histologique, les résultats sont globalement meilleurs, à la fois pour les tumeurs de bas grade et les anaplasiques, avec le grading radio-histologique de Daumas-Duport. Selon ce grading, les tumeurs de bas grade sur le plan histologique et prenant le contraste sont classés dans les formes anaplasiques. Ce type de tumeurs semble avoir une agressivité <<intermédiaire>> et pourrait être considéré comme une étape charnière dans la voie de progression tumorale des oligodendrogliomes. Celles-ci étant exclues du groupe des tumeurs de bas grade, on comprend l'amélioration du pronostic de ce groupe. De ce fait, étant intégrées dans le groupe plus agressif des tumeurs anaplasiques, on comprend aussi l'amélioration pronostique de ce 2eme groupe [77,104].

Cependant, le problème d'échantillonnage lors du prélèvement tissulaire, en particulier par biopsie, peut jouer son rôle dans l'identification de ces tumeurs de bas grade prenant le contraste. En effet, une tumeur anaplasique pourra faussement être interprétée comme de bas grade par manque de représentativité d'un prélèvement limité réalisé en zone non rehaussée,

Les progrès actuels de l'imagerie permettent de mieux orienter le geste neurochirurgical afin d'obtenir un échantillonnage satisfaisant et plus représentatif de l'hétérogénéité du processus tumoral.

4.2. Nécrose histologique :

Dans notre série, la nécrose histologique a été objectivée dans 58,62% des tumeurs anaplasiques. La plupart des auteurs lui ont attribué un rôle de mauvais pronostic [72, 81, 82,108], contrairement à Alvord et al [95] qui démontrent dans leur étude l'absence d'impact de la nécrose sur la survie des oligodendrogliomes mais pas sur celle des astrocytomes, ainsi que Daumas-Duport [77,104, 109] qui ne tient plus compte de ce critère dans nouvelle classification des oligodendrogliomes.

Nous retrouvons un impact significatif sur la survie selon que cette nécrose est présente ou pas dans les échantillons histologiques (MS à 72 Vs 24 mois et des TS à 5ans de 55%Vs 21%).

4.3. Oligodendrogliomes Vs Oligo-astrocytomes :(Tableau XV)

Notre série se compose de 22 cas (75,86%) d'oligodendrogliomes purs et de 7 cas (24,24%) d'oligoastrocytomes à composantes oligodendrogliale prédominante. Le meilleur pronostic des tumeurs oligodendrogliales par rapport aux tumeurs astrocytaires malignes est largement démontré. Le pronostic des oligoastrocytomes semble avoir une place intermédiaire avec un comportement qui se rapproche plus aux oligodendrogliomes [73,110].

Tableau XV : Histologie comparées des différentes séries de la littérature.

Séries	Nombre de patients	Bas grade (%)	Haut grade (%)	Pures (%)	Mixtes (%)
Shaw et al [75]	82	47	53	---	---
Nijjar et al [78]	68	79,5	20,5%	91,2	8,8
Giannini et al [68]	124	65,3	34,6	82	18
Daumas-Duport et al [97]	79	74,7	25,3	---	---
Allam et al [16]	37	60	40	---	---
Olson et al [64]	106	--	---	72,6	27,4
Leonardi et al [70]	40	47,5	52,5	100	0
Allison et al [86]	38	76,3	23,7	36,8	63,1
Sunyach et al [92]	59	40,7	49,3	---	---
Notre série	29	27,58	72,42	75,86	24,24

La variabilité des résultats soulève ici le problème essentiel de typage de ces tumeurs qui reste mal codifié, avec sur la plan histologique, une confusion possible avec notamment les astrocytomes et les glioblastomes. L'évaluation du profil biologique des tumeurs gliales, en cytogénétique ou en biologie moléculaire, semble pouvoir apporter là une aide précieuse dans la caractérisation tumorale [111].

5. Options thérapeutiques :

5.1. Chirurgie :

La chirurgie reste une option majeure dans la prise en charge thérapeutique des oligodendrogliomes. Elle permet un diagnostic précis, et, d'autant plus que la résection est large, permet de réduire l'effet de masse et les symptômes qui y sont associés, et permet, si une irradiation postopératoire est proposée, de réduire le champ d'irradiation [5]. Cependant, l'efficacité de la chirurgie sur la survie, la récurrence, et l'utilité même du principe de cyto-réduction restent le sujet de nombreux débats [73, 112,113].

De nombreuses études plaident pour une résection maximale des oligodendrogliomes en fonction du grade, avec une augmentation de la survie et une incidence moindre de transformations malignes [75, 83, 112,114,115,116,117,118], bien que certaines études n'aient pu le confirmer [64,68,107]. En effet, si cette attitude peut se défendre pour les tumeurs de bas grade, cela devient moins convaincant pour les tumeurs de haut grade ou l'association résection partielle et chimiothérapie ne semble pas inférieure à une résection large et chimiothérapie [112, 113,119].

Dans notre contexte le calcul de la survie en fonction de la qualité de l'acte opératoire apparaît difficile vu le nombre important des perdus de vue ainsi que le nombre limité de la série.

La question d'une simple surveillance sans biopsie peut se poser, mais il existe de plus en plus de justifications à avoir des fragments de tumeur pour apprécier le diagnostic et le pronostic par des tests de radiosensibilité et de chimiosensibilité.

Dans notre formation, le principe de traitement des oligodendrogliomes est axé sur deux éléments: le siège et l'aspect tumoral qui conditionnent le choix de la technique opératoire (chirurgie Vs BST) et le grade histologique postopératoire pour juger de la pertinence d'un traitement adjuvant (surveillance radio-clinique ou traitement oncologique).

L'arbre décisionnel suivant schématise cette stratégie thérapeutique

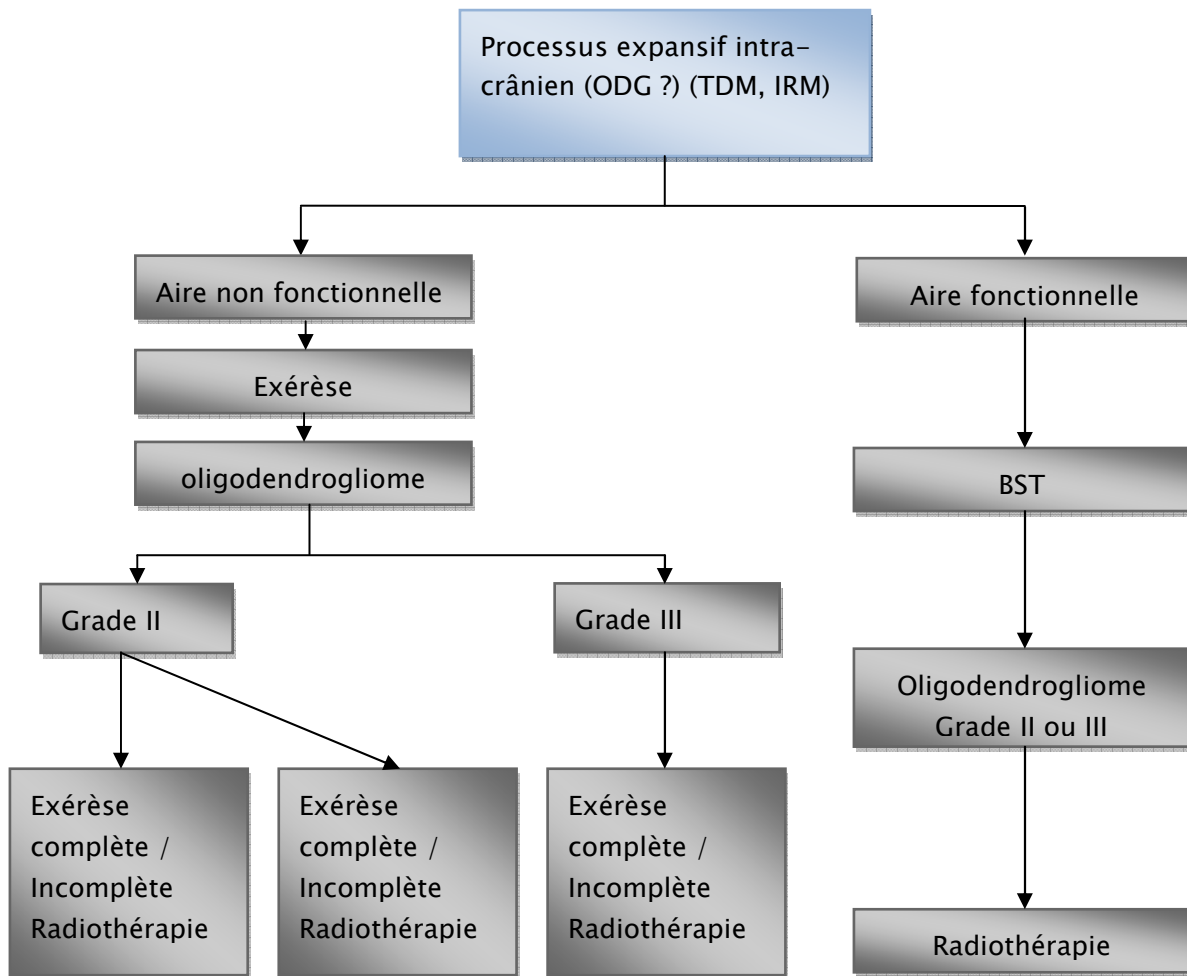


Figure 37 : Arbre décisionnel de la stratégie thérapeutique adoptée pour la prise en charge d'un oligodendrogliome cérébral.

Devaux et al en se référant à la classification de Daumas-Duport, proposent une stratégie de prise en charge de ces tumeurs, basée sur la présence en imagerie d'une prise de contraste sur une image évocatrice d'un oligodendrogliome. Aussi, plusieurs options thérapeutiques sont possibles en l'absence de prise de contraste pouvant aller de la simple surveillance radio-clinique +/- biopsie jusqu'à une résection maximale. A l'opposé, et en présence d'une prise de contraste, la surveillance clinique et en imagerie ne se justifie pas.

Feigenberg, dans une étude rétrospective sur 51 cas d'oligodendrogliomes purs [120], traitait de la question tant débattue du « timing » d'un traitement invasif.

Il conclut que pour les patients qui répondent à des critères d'inclusion spécifiques (âge entre 20 et 62 ans, $IK > 90$, présentation clinique par des crises épileptiques, absence de prise de contraste, taille tumorale < 50 mm), le traitement chirurgical peut être différé jusqu'à l'apparition de signes de progression sans impact négatif significatif sur la survie. Les mêmes conclusions ont été rapportées par Recht et al [97] et Olson et al [64].

a- Complications : (Tableau XVI)

Les complications opératoires sont rarement rapportées dans la littérature, et varient selon la procédure chirurgicale. On parle de morbidité transitoire (infections, hématomes, hydrocéphalies, déficits régressifs) et de morbidité permanente (déficits permanents) [120].

5.2. BST :

Quoiqu'il s'agisse d'une technique peu invasive, certaines complications peuvent survenir [121]. Dans une large série de 300 patients ayant bénéficiés d'une BST, le taux global des complications était de 6,3% et une mortalité de 1,7% [22], pour des valeurs variant dans la littérature entre 0,6 et 7,2% [122,123]. Il s'agit principalement de crises convulsives, hématomes, œdème cérébral, et infections.

Dans notre série aucune biopsie stéréotaxique n'était faite pendant toute la durée entre 2002 et 2011 vu le manque de moyens techniques. A la place de BST on a opté pour une biopsie simple chez 3 patients et aucune complication ne s'est révélée.

5.3. Abord direct :

Dans ce cas, les taux de complications rapportés sont de l'ordre de 6 à 21% [17,124] et peuvent atteindre 28% [124]. Les taux de mortalité sont de 0% à 5% [17, 124, 125, 126]. Dans une large revue de 400 craniotomies pour tumeurs cérébrales, Sawaya et al [127] ont rapporté

un taux global de morbidité transitoire de 19% et permanente de 13%, ainsi qu'un taux de mortalité global de 1,7%.

Dans notre série le taux de mortalité opératoire est de l'ordre de 15,38%, comparable à celle de Celli et al [65]. Le taux d'infections était de 34% (méningites, PAVM), et le taux de déficits aggravés ou surajoutés était de 26,9%. Cependant, nous manquons de données pour le taux réel de morbidité permanente ou transitoire compte tenu du nombre de patients perdus de vue.

Tableau XVI : taux de complications postopératoires dans la littérature.

Séries	Nombre de patients	Mortalité opératoire(%)	complications (%)	Déficit surajouté (%)
Ammirati et al [17]	31	0	3	6
Nijjar et al [78]	68	79,5	20,5	91,2
Ciric et al [124]	42	0	2	7
Allam et al [16]	37	13,5	---	---
Olson et al [64]	106	--	---	72,6
Celli et al [65]	105	9,4	0,3	---
Allison et al [86]	38	76,3	23,7	36,8
Sunyach et al [92]	59	40,7	49,3	---
Notre série	29	15,38	34	26,6

A la revue de ces complications, on comprend le débat soulevé entre opposants d'une chirurgie maximaliste, dite « agressive » car s'accompagne d'une morbi-mortalité non négligeables, et les partisans pour qui l'exérèse large augmente les chances de survie prolongée. Les deux avis sont défendables, et la décision opératoire doit reposer sur une évaluation au cas par cas des différents paramètres cliniques (âge, état général, état neurocognitif) et anatomiques (localisation, profondeur, rapports) gardant pour objectif majeur la préservation de la qualité de survie [97, 128,129].

Pour cet effet, l'utilisation des techniques d'exérèse microchirurgicale devient indispensable, et permet de pratiquer la « safe surgery » des anglo-saxons en objectivant

d'avantage les nuances de coloration, de texture et de vascularisation aussi bien en superficie qu'en profondeur.

Les tumeurs localisées en zone éloquente bénéficieront des techniques d'exérèse sous SED (stimulation électrique directe), plus précises et moins dangereuses (4% de risque de séquelles définitives contre 19% avec les techniques usuelles) [130]. En effet, Duffau et al ont évalué les résultats de deux groupes de patients traités chirurgicalement pour des gliomes en zones fonctionnelles: le taux de déficit définitif était de 6% dans le groupe de patients traités avec l'aide de la cartographie per-opératoire, contre 17% dans le groupe de patients opérés sans SED. De plus, à l'analyse des résultats de l'IRM postopératoire, 76% de taux d'exérèse totale ou subtotale a été obtenu chez les patients opérés sous SED contre seulement 43% chez les autres [131].

5.4. Traitements adjuvants :

a- Traitement postopératoire des oligodendrogliomes de bas grade :

Le caractère souvent infiltrant des oligodendrogliomes rendait l'exérèse chirurgicale large insuffisante carcinologiquement et ainsi la radiothérapie a été largement utilisée en postopératoire dans le but théorique de stériliser d'éventuelles lésions tumorales, et de prolonger la durée de la rémission postopératoire.

Mais la place de la radiothérapie dans le traitement des oligodendrogliomes de grade II n'est pas clairement définie. Si certains considèrent qu'elle augmente la survie des patients notamment en cas d'exérèse incomplète [75, 86, 87, 96, 132-135], d'autres affirment le contraire [64, 83, 84, 107, 136]. La difficulté d'évaluer correctement la radiosensibilité potentielle (clinique ou radiologique) des oligodendrogliomes est en partie à l'origine de ces différences.

La littérature est assez riche en études rétrospectives qui ont tentés d'évaluer le bénéfice réel de la radiothérapie adjuvante dans ce type de tumeurs, mais la nature même de ces études fait que ces résultats sont difficilement concluants. Nous disposons actuellement des données de 3 études de phase III qui se sont intéressées à l'effet de la radiothérapie adjuvante sur les

gliomes de bas grade [116, 117,137] (tableau XVII): à la lecture des résultats, et bien qu'il soit difficile d'isoler l'effet spécifique sur les oligodendrogliomes, il apparait que :

- La dose totale de radiothérapie délivrée ne modifie pas significativement la survie globale des patients porteurs d'un gliome de bas grade, et ceci même en utilisant une dose élevée (64.8 grays) [137].
- Le TS globale à 5 ans n'est pas modifié, que les patients soient traités par une radiothérapie de 54 grays ou simplement surveillés. Par contre, cette radiothérapie pourrait retarder significativement la progression tumorale et la transformation anaplasique, sans modifier la survie globale [116,117].

Tableau XVII : Résultats des études prospectives de l'impact de la radiothérapie sur les gliomes de bas grade.

Etudes	Nombre de patients	Moment d'administration	Dose de radiothérapie	Survie sans progression à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Karim et al [117]	343	Adjuvante	45 grays 59,4 grays	47% 50%	58% 59%
Shaw et al [137]	203	Adjuvante	50,4 grays 64,8 grays	NE NE	72% 64%
Karim et al [116]	290	Adjuvante	54 grays Simple surveillance	44% 37%	63% 66%

NE : non évalué

Ainsi, et à la base de toutes ces données, de plus en plus d'arguments conduisent à ne pas systématiquement réaliser une radiothérapie postopératoire jusqu'à l'apparition de signes de progression volumétrique ou cliniques des oligodendrogliomes de bas grade.

La toxicité semble modérée si une dose par fraction inférieure à 2 grays est utilisée sans dépasser une dose totale de 55 grays.

Aussi, puisque la chimiothérapie a permis d'obtenir des résultats cliniques favorables, 5 options thérapeutiques sont théoriquement possibles chez les patients porteurs d'un oligodendrogliome de bas grade symptomatique :

- La chimiothérapie préopératoire est une stratégie thérapeutique intéressante dans plusieurs cancers. En oligodendrogliomes de bas grade, quelques études ont suggéré que la chimiothérapie préopératoire peut également être utilisée pour réduire le volume tumoral, l'infiltration et ainsi d'améliorer la résécabilité chirurgicale [138–140]. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de cette stratégie.
- en première ligne en postopératoire dans le but de réduire les signes neurologiques, retarder la radiothérapie, et augmenter la survie sans progression et la survie globale.
- En postopératoire et après radiothérapie pour améliorer la survie globale et la survie sans progression.
- Seule dans les cas de tumeurs inaccessibles à la chirurgie et présence de contre indication à la radiothérapie.
- lors de la progression tumorale après chirurgie+radiothérapie [141].

Certains avis sont pour retarder l'utilisation de la radiothérapie (au bénéfice de la chimiothérapie) même si des signes évidents de résidus tumoraux sont présents [142]. En effet 60 à 65% des patients sont répondeurs à une chimiothérapie (type PCV, Procarbazine–lomustine–vincristine) dans un délai moyen de 1 à 1,5 ans [143,144], et la survie moyenne sans progression de 17 à 24 mois [145,146].

Les meilleurs résultats sont observés lorsqu'existe une perte allélique des chromosomes 1p et 19q [14, 147,148].

L'objectif de la chimiothérapie adjuvante après radiothérapie serait d'augmenter la survie chez les patients ayant un facteur de mauvais pronostic. Un essai de phase III mené par le RTOG (protocole 98–02) compare la radiothérapie seule à la radiothérapie suivie de six cycles de Procarbazine–CCNU–vincristine (PCV) dans une série de patients ayant des facteurs de mauvais

pronostic (présence de résidus tumorales et les personnes de plus de 40 ans). Les résultats préliminaires suggèrent que la chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans progression (5 ans PFS, 63% contre 46%), mais pas la médiane de survie [149]. En même temps, la radiothérapie plus le témozolomide quotidienne représente une autre stratégie qui pourrait accroître la médiane de survie chez les patients présentant un facteur de risque de transformation ou de progression des gliomes de bas grade. Cette stratégie a été testée dans une étude de phase II menée par le RTOG (04-24 protocole, les résultats non encore disponible) et est actuellement testé dans un essai de phase III mené par l'ECOG (protocole E3F05) par rapport à la radiothérapie seule [150] (tableau XIX).

Une préoccupation importante en ce qui concerne la radio-chimiothérapie dans les oligodendrogliomes de bas grade est l'augmentation potentielle du risque de neurotoxicité tardive. Comme pour la radiothérapie, la chimiothérapie est associée à un certain nombre d'effets secondaires en rapport avec la toxicité cumulée des produits utilisés [151, 112,152-154] (tableau XVIII).

Tableau XVIII : principaux effets secondaires à l'utilisation de chimiothérapie type PCV, rapportés dans la littérature

Effets secondaires de la chimiothérapie type «pvc »	
<u>Troubles gastro-intestinaux :</u>	
	Nausées, vomissements
	Constipation
	Anorexie
	Hépatotoxicité
<u>Troubles neurologiques :</u>	
	Encéphalopathies
	AVC hémorragiques
	Crises convulsives
<u>Troubles hématologiques :</u>	
	Neutropénie
	Thrombocytopénie
<u>Troubles généraux :</u>	
	Prurit
	Infections respiratoires

Tableau XIX : Résultats des études sur la chimiothérapie des gliomes de bas grade.

Séries	n	histologie	amélioration	Avant RHT	Avant CHT	Régime De CTH	Taux de réponse	Médian de survie	
Mason et al. 1996 [155]	9	O	33	11	No	PCV	66/NA	35	–
Buckner et al. 2003 [156]	28	O, OA	46	No	No	PCV + RTH	52/NA	NA	–
Higuchi et al. 2004 [157]	12	O	50	No	No	PAV	58/NA	>60	–
Stege et al. 2005 [158]	21	O, OA	21	24	No	PCV	19/54	>54	–
Catenoix et al. 2006 [159]	7	O, OA	0	No	No	PCV	48/24	>60	100
Ty et al. 2006[160]	7	O	NA	28	No	PCV	71/NA	>30	100
Lebrun et al. 2007 [161]	33	O	22	No	No	PCV	27/NA	>30	90
Peyre et al, 2010 [162]	21	O, OA, A	14	No	No	PCV	38/42	>40	100
Quinn et al, 2003 [163]	46	O, OA, A	70	15	No	TMZ	61/NA	>22	76
Brada et al, 2003 [164]	30	O, OA, A	0	No	No	TMZ	10/48	>90	>36
Hoang-Xuan et al. 2004[165]	60	O, OA, A	11	No	No	TMZ	17/14	NA	73
Levin et al. 2006 [166]	28	O	NA	No	No	TMZ	36/25	31	89
Kaloshi et al. 2007[167]	149	O, OA, A	NA	No	No	TMZ	15/38	28	79,5
Pour tian et al.2007 [168]	24	O, OA, A	25	No	8	TMZ	24/28	>20	72
Tosoni et al, 2008 [169]	30	O, OA, A	0	No	No	TMZ	30/NA	22	73
Kesari et al. 2009 [170]	44	O, OA, A	27	No	No	TMZ	20/NA	38	91

Tableau XIX : Résultats des études sur la chimiothérapie des gliomes de bas grade (suite).

Séries	n	histologie	amélioration	Avant RHT	Avant CHT	Régime De CTH	Taux de réponse	Médian de survie	
Soffietti et al. 1998[171]	26	O, OA, A	73	42	No	PCV	62/NA	24	48
Kesari et al, 2009 [172]	52	O, OA	100	100	No	PCV	63/NA	10	NA
Kaloshi et al. 2010 [173]	20	O, OA, O	56	100	No	Nitro- urea	0/10	28	6,5
van den Bent et al 2003a [174]	38	O, OA,	100	100	100	TMZ	22/11	3,7	11
van den Bent et al 2003b [175]	38	O, OA	100	100	No	TMZ	52/NA	10,4	40
Taal et al. 2011 [176]	58	A	100	100	No	TMZ	54/NA	8	25

n: nombre de patients; O: oligodendrogliomes; OA: oligoastrocytomes; A: astrocytomes; RT: radiothérapie; CTH: hémothérapie; TMZ: 200 mg/m² par jour pendant 5 jours consécutives avec un cycle de 28 jours; PCV: Procarbazine-CCNU-vincristine. NA : non évalué

b- Traitement postopératoire des oligodendrogliomes de haut grade :

La réalisation d'une radiothérapie adjuvante à la suite de la chirurgie (quelque soit le type de résection) correspond actuellement au traitement standard des gliomes de haut grade[177,178]. Une analyse de la relation dose/effet a confirmé qu'une dose de 60 grays, administrée par fractions de 1.8 à 2 grays est associée à une meilleure survie par rapport à des doses de radiothérapie plus faibles [86]. Néanmoins, nous manquons de données pour savoir à quel moment proposer cette radiothérapie pour obtenir le maximum de bénéfice .

La chimiothérapie est proposée soit comme thérapeutique adjuvante à la radiothérapie ou en néo-adjuvante. Dans les deux cas, l'association des deux thérapeutiques semble supérieure à l'une ou l'autre isolé [177, 179,180].

Le protocole PCV est le plus souvent utilisé, et associé à 75% de réponse dans plusieurs études [29.94.148.182.195]. Cependant, sa toxicité cumulée fait que plusieurs auteurs lui trouvent une indication lors de la récurrence tumorale après une première ligne de chimiothérapie par le témozolomide [181].

Nous disposons actuellement des résultats de trois études phase III qui ont évalués l'effet de la chimiothérapie (protocoles PCV) sur les oligodendrogliomes anaplasiques : l'étude du RTOG 9401 [182] a évalué l'efficacité de la radiothérapie seule comparée à 4 cycle de chimiothérapie suivis de radiothérapie chez des patients opérés pour un oligodendrogliome ou oligo astrocytome anaplasiques, l'étude du EORTC[183], qui a évalué l'efficacité de la radiothérapie seule comparée à la radiothérapie suivie de 6 cycles de chimiothérapie, chez des patients du même type et une étude rétrospective plus récente d'une série de 1000 oligodendrogliomes anaplasiques [93]. Les résultats dans les 3 cas étaient similaires : la chimiothérapie administrée en adjuvant à la radiothérapie ou en néo-adjuvant augmente la survie sans progression mais pas la survie globale. Cependant, dans les 3 études, les taux de toxicité chimio-induite était assez élevées (environ 65% d'effets secondaires).

Parallèlement, par leur nature prospective, les deux premières études ont pu confirmer la valeur prédictive des pertes alléliques en 1p et 19q dans les oligodendrogliomes; la survie

globale étant significativement plus longue chez les patients porteurs de ces anomalies chromosomiques (délétions 1p ; 19q) [145.181.184].

L'application d'une radio-chimiothérapie concomitante (témozolomide+60 grays fractionnés sur 30 séances) suivies par un traitement de consolidation(à la base de 6 cycles de chimiothérapie au témozolomide) a permis d'observer des résultats encourageants sur la survie de glioblastomes, sans augmentation de cytotoxicité chimio-induite[187]. Cependant l'extrapolation de ces données aux oligodendrogliomes anaplasiques n'est pas encore possible par manque d'études randomisées évaluant l'efficacité d'un tel schéma thérapeutique dans notre contexte.

Dans notre série, le traitement postopératoire, quand indiqué, est limité à la radiothérapie adjuvant, et la confrontation de nos résultats à ceux des séries de la littérature s'avère inégale du fait de l'utilisation de plus en plus répandue de la chimiothérapie.

**Tableau XX : Résultats de survie de différentes séries
ayant évalué la chirurgie Vs chirurgie + radiothérapie**

Séries	N	histologies	traitement	Survie		
				Médiane (année)	A 5ans (%)	A10ans (%)
Shaw al. [75]	82	O, OA	Chirurgie Ch+RTH faible dose Ch+RTH forte dose	2 4,5 7,9	25 39 62	25 20 11
Nijjar et al. [78]	68	O, OA, AO	Chirurgie Ch+RTH	--- ---	65 50	-- --
Celli et al. [65]	105	O, OA	Chirurgie Ch+RTH	2,8 8	31 85	25 55
Westergaard et al. [84]	96	O, OA	Chirurgie Ch+RTH	7,5 4,7	32,1 22,2	21 11,1
Leighton et al. [186]	87	O, OA	Chirurgie Ch+RTH	13 8	84 62	70 35
Yeh et al [88]	52	A, O, OA	Chirurgie Ch+RTRH	-- --	63 89	-- --
Notre série	29	O, OA, AO	Chirurgie Ch+RTH	2	45%	---

c- .Les oligodendrogliomes récidivants :

Etant donné que la récurrence est fréquemment associée à une transformation anaplasique [5.75.180.184], les options thérapeutiques sont diverses et dépendent du traitement initial, de sa toxicité, de la cinétique de croissance tumorale et de l'état général et fonctionnel du patients [187-189].

La ré-irradiation peut également être proposée [190] avec des résultats satisfaisants, mais son utilisation est mise en cause dans la genèse de lésions de radionécrose irréversibles, secondaires, et cumulées [190-194]. A cet effet, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques et la curiethérapie représentent une alternative à la radiothérapie classique [195,196]

La chimiothérapie :c'est lors de la récurrence des oligodendrogliomes que l'effet de la chimiothérapie a été le mieux étudié ; jusqu'à 77% de réponse ont pu être observés avec le

protocole PCV et 62,6% avec le témozolomide, lorsque indiqués au moment de la récurrence après traitement initial par chirurgie+radiothérapie conventionnelle[197,198]. Même lorsque le traitement initial comportait une radio-chimiothérapie adjuvantes, une 2eme ligne de chimiothérapie (PCV ou Témzolomide différemment de ce qui a été administré) s'accompagne d'environ 43% de réponse avec une MS de 26 mois [199.200].

Ainsi, schématiquement [201] :

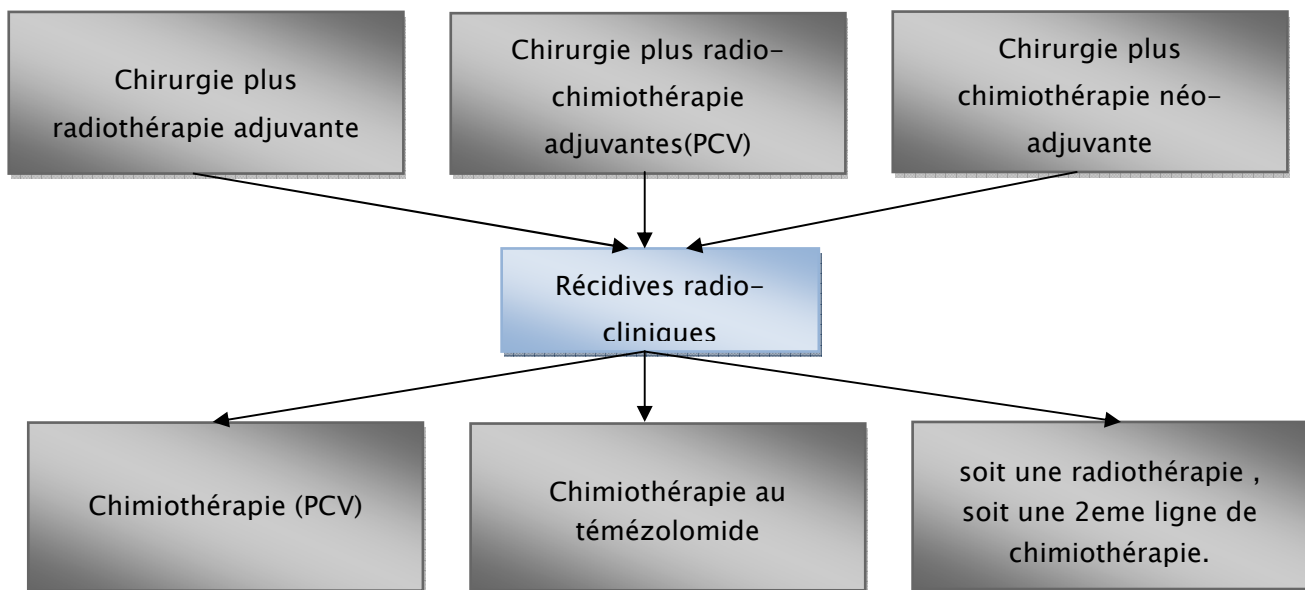


Fig 38 : conduite thérapeutiques en cas de récurrence en fonction du traitement initial

Dans notre contexte, et à l'heure actuelle, nous ne disposons pour le traitement de la récurrence que de la chirurgie et de la radiothérapie. La chimiothérapie est encore difficile d'accès pour des patients souvent indigents et non mutualistes d'autant plus qu'elle ne peut être fournie parmi les soins hospitaliers.

d- Place de la radiochirurgie dans le traitement des oligodendrogliomes :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une option pour augmenter localement la dose d'irradiation. Elle permet de délivrer en une seule (radiochirurgie) ou un petit nombre de séances une forte dose dans un petit volume. Le fort gradient permet de limiter la dose aux pourtours de la zone irradiée et ainsi de limiter le risque de complications. Cependant, les tumeurs gliales pourraient être considérées comme de mauvaises candidates à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour plusieurs raisons: d'une part, ces tumeurs sont hypoxiques, et donc a priori faiblement répondeuses aux irradiations délivrées en peu de fractions ; d'autre part, elles infiltrent le tissu sain, ce qui est contradictoire avec la décroissance rapide de la dose [202,203]. Pour Masciopinto et al, cette chute rapide de la dose est la limite majeure de la radiothérapie en conditions stéréotaxiques puisque dans l'étude des auteurs, une grande partie des lésions a récidivé dans les 2 cm de la zone d'irradiation en conditions stéréotaxiques alors même que, sur 24 récidives, aucune n'était apparue dans la zone centrale de cette irradiation [204]. Dans l'essai de Souhami et al qui randomisait la radiochirurgie et l'absence de radiochirurgie en complément d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et d'une chimiothérapie, 92 % des rechutes se sont développées au moins localement dans le bras avec la radiochirurgie contre à 95 % dans le bras sans radiochirurgie [205]. En dépit de certains arguments radiobiologiques, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a été poursuivie pour des raisons complémentaires :

- le site de récurrence des gliomes est compatible avec une irradiation à forte dose dans un faible volume ;
- la notion de forte dose est compatible avec la valeur d'alpha/bêta bas et une SF2 (fraction de survie à 2 Gy) de l'ordre de 2 Gy ;
- la réponse insuffisante de la radiothérapie externe et des résultats encourageants de la curiethérapie ;

- la radiothérapie en conditions stéréotaxiques trouve aussi son intérêt dans le caractère ambulatoire, une procédure courte et relativement peu invasive et son assez bonne tolérance [206,207].

Dans notre contexte aucun malade n'avait bénéficié de cette technique.

CONCLUSION

Durant les dernières décennies, les progrès réalisés dans les domaines de l'imagerie, des techniques chirurgicales, du diagnostic histologique et de la biologie moléculaire, de la radiothérapie et de la chimiothérapie ont contribué à l'amélioration de la prise en charge des patients porteurs d'un oligodendrogliome intracrâniens. L'introduction de l'imagerie per-opératoire et de l'IRM fonctionnelle et des techniques de résection sous cartographie opératoire permettent de réaliser une résection plus large tout en minimisant le risque de morbidité opératoire.

Il y a quelques années encore, la radiothérapie constituait la principale alternative à la chirurgie. Quoiqu'elle continue d'occuper une place dans la stratégie de prise en charge des oligodendrogliomes, ses indications ont été modifiées pour deux raisons :

- La découverte récente de la chimiosensibilité de ces tumeurs a bouleversé les données de la neuro-oncologie, d'autant plus que son association à des anomalies chromosomiques fait espérer la possibilité de réaliser un typage moléculaire intervenant dans la stratégie de la prise en charge.
- Le devenir des patients traités pour un oligodendrogliome n'est pas modifié selon que cette radiothérapie est administrée précocement après la chirurgie ou retardée jusqu'aux signes de progression.

L'utilité de la radiochirurgie en matière d'oligodendrogliomes reste toujours une question à débattre.

Cependant, la prise en charge des oligodendrogliomes souffre encore de beaucoup d'incertitudes, depuis le diagnostic histologique (par l'absence de consensus sur la classification la plus adaptée à ces tumeurs) jusqu'au traitement adjuvant (privilégier la chimiothérapie ou radiothérapie). Les divergences observées dans les différents essais cliniques en sont la preuve.

L'attitude dans notre formation reste toutefois basée sur une stratégie rationnelle d'analyse au cas par cas de la meilleure option à proposer.

ANNEXES

Les oligodendrogliomes intracrâniens

Service universitaire de Neurochirurgie
CHU Mohammed VI Marrakech

IDENTITE:

Nom :

Age :

sexe : H

F

N° d'entrée :

Date d'entrée :

Date de sortie :

Adresse :

Tél :

ATCDS :

-

-

HDM :

Délai :

Signes de début :

CLINIQUE A L'ADMISSION :

-Sd d'HTIC + -

-Comitialité + -

Type de crises : Partielle /Partielles à généralisation secondaire/Généralisées

-Déficit moteur

Type de déficit : Monoparésie/Hémiparésie/Monoplégie/Hémiplégie

-Sd cérébelleux + -

- Déficit sensitif + -

-Trouble de la conscience + -

Si oui GCS :

-Atteinte des fct supérieures + -

Si oui type d'atteinte :

-Examen ophtalmologique :

°FO : normal/ œdème papillaire/ atrophie

°AV :

-Paires crâniennes

-

-

RADIOLOGIE :

-IRM

°Localisation

°Taille

°Intensité

°Structure :Homogène/Hétérogène

°Œdème périphérique : + -

°Image kystique : + -

°Hydrocéphalie : + - si oui : active + -

°Effet de masse : + -

°Engagement : + -

-TDM :

°Calcifications : + -

-**Angio IRM** : + -

Si oui résultats :

TRAITEMENT

-Médical :

°Antalgiques

°Anti-épileptiques

°Corticoides

°Autres

-CHIRURGIE :

°Date intervention :

°Type intervention : BST

°DVP préopératoire : + -

°Qualité d'exérèse : Partielle Subtotale Totale

ANATOMOPATHOLOGIE

-Grade : II III

-Type : ODG OA

-Nécrose : + -

-Mitoses : + -

-Mitoses : + -

-Immunohistochimie : + -

EVOLUTION POST-OPERATOIRE :

-CLINIQUE :

°Favorable

°Complications :

-tb de conscience

-Déficits

-Paralysie N.Craniens

-Infections : Locale/PAVM/Méningite/Abcès cérébral

-Autres

-Décès : + -

Si oui cause de décès

-RADIOLOGIQUE :

°TDM/IRM :
 °Résidu Tumoral : + -
 -Taille du résidu :
 °Hématome foyer opératoire : + -
 °Œdème cérébral : + -
 °Hydrocéphalie : + -
 -DVP/ DVE

THERAPEUTIQUES ADJUVANTES

-Chimiothérapie :

°Type (protocole)
 °Dose
 °Durée

-Radiothérapie :

°Type (protocole)
 °Dose
 °Durée

EVOLUTION A MOYEN ET COURT TERME

-Neurologique :

Amélioration	Stationnaire	Aggravation
--------------	--------------	-------------

-Ophtalmologique :

Amélioration	Stationnaire	Aggravation
--------------	--------------	-------------

EVOLUTION A LONG TERME

-Récidive :

°Délai :
 °Signes cliniques :
 -Neurologiques
 -Ophtalmologiques
 °Signes radiologiques :
 ° CAT devant la récidive :
 -Chirurgie
 -Radiothérapie
 -Chirurgie + Radiothérapie
 -Surveillance

°Evolution :

-Décès :

Cause du décès :

Délai :

-Recul :

RESUMES

Résumé

Les oligodendrogliomes cérébraux ont vu leur incidence augmenter au cours des deux dernières décennies, notamment grâce à une meilleure sensibilité du diagnostic radiologique, histologique et génétique. La découverte de leur chimiosensibilité particulière et sa corrélation avec la codélétion 1p 19q, a considérablement relancé l'intérêt porté à ce type de tumeurs.

Notre travail est une étude rétrospective de 29 cas d'oligodendrogliomes cérébraux colligés au service de neurochirurgie de CHU MOHAMMED VI de Marrakech sur une durée de 9 ans (de 2002 à 2011). Notre série se compose de 8 cas d'oligodendrogliomes de bas grade et de 21 cas d'oligodendrogliomes anaplasiques. L'âge moyen était de 37 ans avec un sexe ratio de 1, 9. Les crises épileptiques ont constitué le principale mode de révélation (48,27%) suivis de l'hypertension intracrânienne (34,48%).

Le siège de prédilection de ces tumeurs était frontal dans 38% des cas, et la taille tumorale supérieure à 5 cm dans 34,48% des cas.

Sur l'ensemble des patients, 26 ont bénéficiés d'un abord direct et 3 ont bénéficiés d'une biopsie simple. L'exérèse était partielle dans 26,92% des cas, subtotale dans 38,46% des cas et totale dans 34,62% des cas. Au total, 13 patients ont bénéficiés d'une radiothérapie soit après chirurgie ou après biopsie seule.

La médiane de survie était de 24 mois, et le taux de survie à 5 ans était de 45%.

Les résultats de cette série ont été, par la suite, confrontés aux différentes séries publiées, ce qui a permis de retrouver de nombreuses similitudes.

Abstract:

The incidence of cerebral oligodendrogliomas has increased over the past two decades because of a better radiologic, histologic and genetic recognition. The discovery of their unusual chemosensitivity and its genetic correlations considerably boosted interest for these tumors.

This is a retrospective study of 29 cerebral oligodendrogliomas treated at the « service de neurochirurgie de CHU MOHAMMED VI de Marrakech » between 2002 and 2011.

We counted 8 low grade oligodendrogliomas and 21 anaplastic oligodendrogliomas. Mean age at diagnosis was 37 years and sex ratio was 1.9.

Signs of seizure epileptic were the main revealing symptoms (48.27%) followed by intracranial pressure (34.48%). The frontal location was predominant (38%) and tumor size was above 5 cm in 34.48% cases.

In this series, 26 patients underwent surgical removal of tumor, while 3 patients had simple biopsy. Gross total removal was achieved in 34.62 % of cases, subtotal removal in 38.46% of cases, and partial removal in 26.92% of cases. Adjuvant radiotherapy was performed in 13 patients.

The median survival was 24 months. The survival rate at 5 years was 45%. Our results were then compared to other published data in the literature and could find much similarity.

ملخص

ازداد تردد الأورام الدبقية الدماغية قليلة التغصن خلال العشريتين الأخيرتين نظرا لدقة التشخيص بالتصوير السريري و كذا دقة التشخيص النسيجي و الجيني. و قد حظيت هاته الأورام بأهمية مميزة بسبب اكتشاف ما لها من حساسية عند الطبيب الكيميائي و بسبب ارتباطها ببعض الشذوذات الصبغية.

و قد أنجزنا عملنا هذا بقسم جراحة الدماغ و الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش, وهو عبارة عن دراسة استعادية لتسع و عشرين (29) حالة ورم دبقي دماغي قليل التغصن تمت معالمتها على مدى تسع سنوات أي من سنة 2002 إلى سنة 2011 تتكون هذه السلسلة من ثمانية حالات أورام حميدة دبقية دماغية قليلة التغصن, و واحد و عشرين حالة ورم خبيث.

و قد بلغ معدل العمر في هذه الحالات سبعا و ثلاثين سنة و بلغت نسبة الجنس الذكري 1,9. و شكلت أعراض الصرع أول طريقة للظهور بنسبة 48,27% متبوعة بأعراض ارتفاع الضغط داخل الجمجمة عند 34,38% من الحالات.

بلغت نسبة التوضع الأمامي 38% و تعدى حجم الأورام 5 سنتيمترات في 34,48% من الحالات خضع ست و عشرون مريضا (26) لعمليات استئصال جراحي للورم (اعتبر فيها الاستئصال تاما 34,62% و دون إجمالي في 38,46% و 26,92% جزئيا) فيما خضع ثلاث مرضى للتشخيص باستعمال طريقة الخزعة البسيطة و استفاد في المجموع 13 مريضا من الإشعاع الإضافي.

بلغ متوسط الحياة بعد العلاج عند هؤلاء المرضى 24 شهرا و بلغت نسبة الاستمرار في العيش بعد مرور خمس سنوات 45%.

و قد تبين وجود العديد من أوجه التطابق عند مقارنة نتائج دراستنا مع باقي الدراسات المنشورة.

BIBLIOGRAPHIE

1. **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.
2. **Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS).**
CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2007. Disponible sur: (www.cbtrus.org/2011-npcr-seer/web-0407-report-3-3-2011)(Consulté le 8/16/2011).
3. **Liu-song Yang, Xiao-en Xu, Xiu-ping Liu, Hong Jin, Zhong-qing Chen, Xiao-hui Liu et al.**
iTRAQ-based quantitative proteomic analysis for identification of oligodendroglioma biomarkers related with loss of heterozygosity on chromosomal arm 1p. *China J of Proteomics* 2012;77:480-91
4. **Brandes aa, Fiorentino mv.**
Clinical, pathological and therapeutic aspects of oligodendroglioma. *Cancer Treat Rev* 1998;24:101-11.
5. **Engelhard hh, Stelea a, Mundt a.**
Oligodendroglioma and anaplastic Oligodendroglioma: clinical features, treatment, and prognosis. *Surg Neurol* 2003; 60:443-56.
6. **Sean E. Lawler, E. Antonio Chiocca.**
Brain Tumors and Gliomas. *Genomic and Personalized Med* 2013;2:749-64.
7. **Gabriel Zada, Aaron E. Bond, Ya-Ping Wang, Steven L. Giannotta, Dennis Deapen.**
Incidence Trends in the Anatomic Location of Primary Malignant Brain Tumors in the United States: 1992-2006.
World Neurosurg 2012;77(3-4):518-24.
8. **Zander E, El khamlichi A.**
Etude d'une série opératoire homogène de 35 cas d'oligodendrogliomes. *Neurochir* 1978; 24:37-46.
9. **Chin Hw, Hazel Jj, Kim Th Webster Jh.**
Oligodendrogliomas.I. A clinical study of cerebral oligodendrogliomas. *Cancer* 1980; 45:1458-66.

10. **Engelhard Hh, Stelea A, Cochran Ej.**
Oligodendroglioma: pathology and molecular biology.
Surg Neurol 2002;58:111–117.
11. **Mork Sj, Lindegaard Kf, Halvorsen Tb, Lehmann Eh, Solgaard T, Hatlevoll R, et al.**
Oligodendroglioma: incidence and biological behavior in a defined population. J
Neurosurg 1985;63:881–9.
12. **Ludwig Cl, Smith Mt, Godfrey Ad, Armbrustmacher Vw.**
A clinicopathological study of 323 patients with oligodendrogliomas.
Ann Neurol 1986; 19: 15–21
13. **Cairncross JG, Macdonald DR.**
Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendrogliomas.
Ann Neurol 1988; 23: 360–364.
14. **Cairncross Jg, Ueki K, Zlatescu Mc, Lisle Dk, Finkelstein Dm,**
Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and
survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 1998;
90:1473–1479.
15. **Dominique Figarella-Branger, François Labrousse, Karima Mohktari.**
Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et
biologie. Ann de Pathol 2012;32;5:318–27.
16. **Reifenberger G, Kross Jm, Burger P.**
Oligodendroglioma, in Kleihues P, Cavenee WK (eds) : World Health Organisation
Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. Lyon,
France, IARC Press, 2000, pp55–70.
17. **Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ.**
Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. J Neurooncol
2008;89:287—311.
18. **Mokhtari K, Ducray F, Kros JM, Gorlia T, Idnani A, Taphoorn M, et al.**
Alpha-internexin expression predicts outcome in anaplastic oligodendroglial tumors and
may positively impact the efficacy of chemotherapy: European organization for research
and treatment of cancer trial 26951. Cancer
2011;117:3014—26.

19. **Bulletin de la Division franc.**
Aise de l'Académie internationale de pathologie. Decembre 2011; 54.(ISSN 0989-8921).
20. **Burger PCSB.**
Tumors of the central nervous system. In: AFIP
Atlas of tumor pathology. Washington: ARP; 2007
21. **Daumas-Duport C, Tucker MI, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, et al.**
Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. J Neurooncol 1997;34(1):61-78.
22. **Metellus P, Coulibaly B, Colin C, de Paula AM, Vasiljevic A, TaiebN D, et al.**
Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. Acta Neuropathol 2010;120:719-29.
23. **Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP.**
Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. Am J Pathol 1994;145:1175-90.
24. **Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M et al.**
A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. Cancer Res 2006;66:9852-61.
25. **Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR et al.**
Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 1998;90:1473-9.
26. **Benetkiewicz M, Idbaih A, Cousin PY, Boisselier B, Marie Y, Crinière E et al.**
NOTCH2 is neither rearranged nor mutated in t(1;19) positive oligodendrogliomas. PLoS One 2009;4:e4107
27. **Yip S, Butterfield YS, Morozova O, Chittaranjan S, Blough MD, An J et al.**
Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers. J Pathol 2012;226:7-16.
28. **Bettegowda C, Agrawal N, Jiao Y, Sausen M, Wood LD, Hruban RH et al.**
Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma. Science 2011;333:1453-5.

29. **Agusti Alentorn, Marianne Labussière, Marc Sanson, Jean-Yves Delattre, Khê Hoang-Xuan, Ahmed Idbaih.**
Génétique et gliomes cérébraux, Presse Med (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.05.013>.
30. **Ohgaki H, Kleihues P.**
Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathol 2005;109:93-108
31. **J.G. Colebatch, M.-P. Deiber, R.E. Passingham, K.J. Friston, R.S.**
Frackowiak Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects J Neurophysiol, 1991;65:1392-401.
32. **D. Le Bihan, A. Karni.**
Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function. Curr Opin Neurobiol 1995;5:231-37.
33. **S. Ogawa, T.M. Lee.**
Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation Magn Reson Med, 1990;16:9-18.
34. **S. Lehericy, H. Duffau, P. Cornu, L. Capelle, B. Pidoux, A. Carpentier et al.**
Correspondence between fMRI somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intrasurgical stimulation in patients with brain tumors J Neurosurg 2000;92:589-98.
35. **Yousry, U.D. Schmid, A.G. Jassoy .**
Topography of the cortical motor hand area: Prospective study with fMRI and direct motor mapping at surgery Radiology; 1995;195:23-9.
36. **T.A. Yousry, U.D. Schmid, H. Alkadhi.**
Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark Brain, 1997 ;120 :141- 57.
37. **A. Carpentier, K.R. Pugh, M. Westerveld, C. Studholme, O. Skrinjar, J.L. Thompson et al.**
Language processing for different input modalities. Evidence of language plasticity in epilepsy Epilepsia, 2001;42:1241-54.
38. **A. Puce, R.T. Constable, M.L. Luby, G. McCarthy, A.C. Nobre, D.D. Spencer et al.**
Functional Magnetic Resonance Imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization J Neurosurg, 1995;83:262-70.

39. **A.C. Carpentier.**
La chirurgie des gliomes cérébraux en 2008. *Cancer/Radiothéra* ,12(6-7) :676-86.
40. **S. Lehericy, B. Bazin, L. Cohen.**
Functional MRI language dominance: comparison of three different tasks with the Wada test *Radiology*, 1998;209:242.
41. **D. Le Bihan, E. Breton, D.ALLEMAND, P. Grenier, E. Cabanis, M. Laval-Jeantet .**
MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders *Radiology*, 1986;161:401-7.
42. **V.A. Coenen, T. Krings, L. Mayfrank, R.S. Polin, M.H. Reinges, A. Thron et al.**
Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note *Neurosurgery*, 2001;49 : 86-92.
43. **A.I. Holodny, M.D. Ollenschleger, W.C. Liu, M. Schulder, A.J. Kalnin .**
Identification of the corticospinal tracts achieved using blood-oxygen-level-dependent and diffusion functional MR imaging in patients with brain tumors .*AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:83-8.
44. **T. Inoue, H. Shimizu, T. Yoshimoto .**
Imaging the pyramidal tract in patients with brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 1999 ; 101 :4-10.
45. **T. Nakada, N. Nakayama, Y. Fujii, I.L. Kwee.**
Clinical application of three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography *J Neurosurg*, 1999 ;90 :791-5.
46. **C. Poupon, C.A. Clark, V. Frouin, J. Régis, I. Bloch, D. Le Bihan et al.**
Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles *Neuroimage*, 2000 ;12 :184-95.
47. **Peter Jezzard, Robert Turner.**
Magnetic resonance imaging methods for study of human brain function and their application at high magnetic. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 1996 ;20(6) :467-81.

48. **D. Galanaud, F. Nicoli, O. Chinot, S. Confort-Gouny, D. Figarella-Branger, P. Roche et al.**
Non invasive diagnostic assessment of brain tumors using combined in vivo MR imaging and spectroscopy .Magn Reson Med,2006;55:1236-45.
49. **A. Carpentier, K.R. Pugh, M. Westerveld, C. Studholme, O. Skrinjar, J.L. Thompson et al.**
Language processing for different input modalities. Evidence of language plasticity in epilepsy Epilepsia, 2001;42:1241-54.
50. **Carpentier A, Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Krainik A, Hertz-Pannier L et al.**
Méthodes modernes d'aide à la chirurgie tumorale. In: Philippon J, editor. Tumeurs cérébrales.Masson; 2004 :51-64.
51. **C. Giorgi, D. Casolino.**
Preliminary clinical experience with intraoperative stereotactic ultrasound imaging Stereotact Funct Neurosurg,1997 ;68:39-43.
52. **W. Penfield, E. Boldrey .**
Somatic motor representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation Brain, 1937 ;60 :389-443.
53. **W. Penfield, T.**
Rasmussen The cerebral cortex of man Macmillan, New York 1952:1-248.
54. **W. Penfield, K. Welch.**
The supplementary motor area of the cerebral cortex: a clinical and experimental study Arch Neurol Psychiatr1951;66:289-317.
55. **M.S. Berger, G.A. Ojemann, E. Lettich.**
Neurophysiological monitoring to facilitate resection during astrocytoma surgery .Neurosurg Clin N Am,1990 ;1:65-80.
56. **H. Duffau, L. Capelle, J. Sichez, T. Faillot, L. Abdenmour, J.D. Law Koune et al.**
Intra-operative direct electrical stimulations of the central nervous system: the Salpetriere experience with 60 patients Acta Neurochir (Wien),1999 ;141 :1157-67.
57. **H. Duffau.**
Intraoperative direct subcortical stimulation for identification of the internal capsule, combined with an image-guided stereotactic system during surgery for basal ganglia lesions Surg Neurol, 2000;53:250-4.

58. **S. Haberer, A. Assouline, J.-J. Mazon.**
Gliomes cérébraux 2010;14, (1) :S14-22.
59. **Carpentier AC.**
Surgical resection of gliomas in 2008. Cancer Radiother 2008;12:676-86.
60. **Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, HoangXuan K et al.**
Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet 2005;366:985-90.
61. **Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ et al.**
Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol 2006;24:2715-22.
62. **Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al.**
Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. J Clin Oncol 2006;24:2707-14.
63. **F. Ducray.**
Chemotherapy for diffuse low-grade gliomas in adults. Revue Neurologique 2011 ;167 (10) :673-9.
64. **Olson Jd, Riedel E, Deangelis Lm.**
Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology 2000;54:1442-8.
65. **Celli P, Nafrone I, Lucio Palma Bsc, Cantore G, Fortuna A.**
Cerebral oligodendroglioma: prognostic factors and life history. Neurosurg 1994;35:1018-35.
66. **Chin Hw, Hazel Jj, Kim Th Webster Jh.**
Oligodendrogliomas. I. A clinical study of cerebral oligodendrogliomas. Cancer 1980; 45:1458-66.

67. **Earnest F Iii, Kernohan Jw, Craig Wm.**
Oligodendrogliomas: A review of two hundred cases. Arch Neurol Pshychiatry 1950; 63:964–76.
68. **Giannini C, Scheithauer Bw, Weaver Al, Burger Pc, Kros Jm, Mork S et al.**
Oligodendrogliomas: reproducibility and prognostic value of histologic diagnosis and grading. J Neurop Exp Neurol 2001; 60: 248–62.
69. **Henderson Kh, Shaw Eg.**
Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. Semin Radiat Oncol 2001;11:145–51.
70. **Leonardi Ma, Lumenta B.**
Oligodendrogliomas in the CT/MR-era. Acta Neurochirurgica 2001; 143:1195–203.
71. **Ludwig Cl, Smith Mt, Godfrey Ad, Armbrustmacher Vw.**
Clinicopathological study of 323 patients with oligodendrogliomas. Ann Neurol 1986; 19: 15–21.
72. **Mork Sj, Lindegaard Kf, Halvorsen Tb, Lehmann Eh, Solgaard T, Hatlevoll R, et al.**
Oligodendroglioma: incidence and biological behavior in a defined population. J Neurosurg 1985; 63:881–9.
73. **Nataf F, Koziak M, Ricci A-C, Varlet P, Devaux B et al.**
Résultats de la série Sainte-Anne-Lyon de 318 Oligodendrogliomes Intracranianiens de l'adulte. Neurochir 2005; 51: 329–51.
74. **Prayson Ra, Mohan Ds, Song P, Suh Jh.**
Clinicopathologic study of forty-four histologically pure supratentorial oligodendrogliomas. Ann Diagn Pathol 2000; 4:218–27.
75. **Shaw Eg, Scheithauer Bw, O'fallon Jr, Tazelaar Hd, Davis Dh.**
Oligodendrogliomas: the Mayo Clinic experience. J Neurosurg 1992; 76:428–4.
76. **Piepmeyer Jm, Christopher S.**
Low-grade gliomas – Introduction and overview. J of Neuro-Oncol 1997 ;34: 1–3.

77. **Daumas–Duport C, Varlet P, Tucker MI, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz Jp.**
Oligodendrogliomas. Part I: patterns of growth, histological dagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. J Neuro–Oncol 1997;34:37–59.
78. **Nijjar Ts, Simpson Wj, Gadallat, Mc Cartney M.**
Oligodendroglioma. The Princess Margaret Hospital experience (1958–1984). Cancer 1993; 71: 4002–6.
79. **Wilkinson Ims, Anderon Jr, And Holmes Ae.**
Oligodendrogliomas: an analysis of 42 cases. J Neurol Neurosurg Pshychiatry 1987; 50:304–12.
80. **Wrench Mr, Minn Y, Bondy MI.**
Epidemiology. In: Bernstein M, Berger M, eds. Neuro–Oncology: The Essentials. New York: Thieme, 2000:2–17.
81. **Burger Pc, Rawlings Ce, Cox Eb.**
clinicopathologic correlations in the oligodendroglioma. Cancer 1987; 59: 1345–52.
82. **Smith Mt, Ludwig Gl, Godfrey Ad, Armbrushmacher Vw.**
Grading of Oligodendrogliomas. Cancer 1983;52:2107–14.
83. **Kros Jm, Pieterman H, Van Eden Cg, Avezaat Cj.**
Oligodendroglioma: The Rotterdam–Dijkzigt experience. Neurosurg 1994; 34:959–66.
84. **Westergaard L, Gjerris F, Klinken L.**
Prognosdtic factors in oligodendrodendrogliomas. Acta Neurochir (Wien) 1997; 139:600–5.
85. **Devaux Bc, O'fallon Jr, Kelly Pj.**
Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms: a retrospective study of clinial parameters, therapy, and outcome. J Neurosurg 1993; 78: 767–75.
86. **Allison Rr, Schulsinger A , Vongtama V , Barry T , Shin Kh .**
Radiation and chemotherapy improve outcome n oligodendroglioma . Int J Radiat Oncol Biol Physics 1997; 37 :399–403.

87. **Zlatescu Mc, Tehraniyazdi A, Sasaki H.**
Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasm. *Cancer Res* 2001; 61: 6713–15.
88. **Ysh Sa, Lee Tc, Chen Hj, Lui Cc.**
Treatment outcome and prognostic factors of patients with supratentorial low-grade oligodendroglioma. *Int Radiation Oncology Biol Phys* 2002; 54 (5):1405–9.
89. **Feigenberg Sj, Amdur Rj, Morris Cg.**
Oligodendroglioma: does deferring treatment compromise outcome? *Am J Clin Pathol* 2003; 26:60–6.
90. **Lebrun C, Fontaine D, Ramaioli A, Vandebos F, Chanalet S.**
Long-term outcome of oligodendrogliomas. *Neurology* 2004; 62:1783–87.
91. **Kang SG, kim JH, Nam DH, Park K.**
Clinical and radiological prognostic factors of anaplastic oligodendroglioma treated by combined therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005; 45: 232–39.
92. **Sunyach Mp, Jouvet A, Perol D, Jouanneau E, Guyotat J, Gignouxl.**
Role of exclusive chemotherapy as first line treatment in oligodendroglioma. *J Neuro-oncol* 2007; 85: 319–28.
93. **Andrew B. Lassman, Fabio M. Iwamoto, Timothy F. Cloughesy et al.**
International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro-Oncology* 2011 ;13(6):649–59.
94. **Alastair J. Ironside, James W, Ironside.**
Pathology of tumours of the central nervous system.
Surgery (Oxford) 2012 ;30(3)107–15.
95. **Alvord EC.**
Is necrosis helpful in the grading of gliomas? Editorial opinion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 21(2): 127–32.
96. **Shimiz Kt, Tran Lm, Mark Rj, Selch Mt.**
Management of oligodendrogliomas. *Radiology* 1993; 186: 569–72.

97. **Recht Ld, Lew R, Smith Tw.**
Suspected low-grade glioma: Is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 1992; 31:431–6.
98. **Burger Pc, Scheithauer Bw.**
Central nervous system. In: *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd series, Fascicle 10. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994:107–20.
99. **Burger Pc, Scheithauer Bw, Vogel Fs.**
Surgical pathology of the nervous system and its covering, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1991 ;306–24.
100. **Engelhard Hh, Steele A, Cochran Ej.**
Oligodendroglioma: pathology and molecular biology. *Surg Neurol* 2002; 58:111–7.
101. **Kleihues P, Cavenee Wk.**
Tumors of the nervous system, pathology and genetics, classification of tumors. World Health Organization, ed. Lyon: IARC Press, 2000.
102. **Smith Js, Jenkins Rb.**
Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications. *Frontiers Biosci* 2000; 5:213–31.
103. **Vandenberg Sr, Lopes Mbs.**
Classification. In: Berger MS, Wilson CB, eds. *The Gliomas*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 172–91.
104. **Daumas-Duport C, Tucker Ml, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, et al.**
Oligodendrogliomas. Part II—A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol* 1997; 34:61–78.
105. **Shaw Eg, Scheithauer Bw, O'fallon Jr, Davis Dh.**
Mixed Oligo-astrocytomas: A Survival and Prognostic Factor Analysis. *Neurosurg* 1994; 34(4): 577–82.
106. **Shaw Eg, Scheithauer Bw, O'fallon Jr.**
Supratentorial gliomas: a comparative study by grade and histologic type. *J Neuro-oncol* 1997; 31: 273–8.

107. **Sun Zm, Genka S, Shitara N, Alkanuma A, Takakura K.**
Factors possibly influencing the prognosis of oligodendroglioma. *Neurosurg* 1988; 22:886-91.
108. **Kros Jm, Troost D, Van Ecg, Van Dwaj, Uylings Hb.**
Oligodendroglioma: a comparison of two grading systems. *Cancer* 1988; 61:2251-12.
109. **Daumas-Duport C.**
Histological grading of gliomas. *Curr opinion Neurol* 1992;5:924-31.
110. **Daumas-Duport C, Koziak M, Miquel C, Nataf F, Jouvét A, Varlet P.**
Classification des oligodendrogliomes de l'hôpital Sainte-Anne ; Mise au point à l'usage des études rétrospectives. *Neurochirurg* 2005 ; 51:247-53.
111. **Kros Jm, Gorlia T, Kouwenhoven Mc, Zheng Pp, Collins Vp, Figarella-Branger D et al.**
Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organisation for Research and Treatment of Cancer Trial 26951: Assessment of consensus in Diagnosis, Influence of 1p/19q Loss, and Correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66(6): 545-51.
112. **Fortin D, Cairncross Gj, Hammond Rr.**
Oligodendroglioma: an appraisal of recent data pertaining to diagnosis and treatment. *Neurosurg* 1999; 45:1279-91.
113. **Kowalczyk A, Macdonald RI, Amidei C, Dohrmann G 3rd, Erickson Rk, Hekmatpanah J, et al.**
Quantitative study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurg* 1997; 41:1028-38.
114. **Berger Ms, Deliganis Av, Dobbins J, Keles Ge.**
The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 1994; 74:1784-91.
115. **Devaux Bc, O'fallon Jr, Kelly Pj.**
Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms: a retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 1993; 78: 767-75.

116. **Karim AB, Afra D, Conu P, Bleeahan N, Schraub S, De Witte O, et al.**
Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52: 316-24.
117. **Karim Ab, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten E, Thomas D, et al.**
A randomized trial on dose response in radiation therapy of low-grade cerebral gliomas: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 549-56.
118. **Keles Ge, Lamborn Kr, Berger Ms.**
Low-grade hemispheric gliomas in adult: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 2001; 95:735-45.
119. **Fortin D, Macdonald Dr, Stitt L, Cairncross Jg.**
PCV for oligodendroglial tumors: in search of prognostic factors for response and survival. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: 215-23.
120. **Devaux B, Turak B, Roujeau T, Page P, Cioloca C, Ricci A-C et al.**
Oligodendrogliomas supratentoriels de l'adulte; Traitement chirurgical: Indications et techniques. *Neurochir* 2005; 51: 353-67.
121. **Kondziolka D, Lunsford Ld.**
The role of stereotactic biopsy in the management of gliomas. *J Neuro-oncol* 1999; 42:205-13.
122. **Kelly Pj.**
Stereotactic biopsy procedures. *Tumor stereotactix*. Philadelphia: WB Saunders 1991; 183-223.
123. **Mundinger F.**
CT stereotactic biopsy for optimizing the therapy of intracranial processes. *Acta Neurochir* 1985 ;35: 70-4.
124. **Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M.**
Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results. Gross total resection versus partial resection. *Neurosurg* 1987; 21:21-6.

125. **Philipon J, Clemenceau S, Fauchon Fh, Foncin Jf.**
Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurg* 1993; 32: 554-9.
126. **Vives Kp, Piepmier Jm.**
Complications and expected outcome of glioma surgery. *J Neurooncol* 1999; 42:289-302.
127. **Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess Kr, Wu Sz, Wei-Ming S, et al.**
Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurg* 1998; 42: 1044-56.
128. **Laws Er.**
Resection of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2001; 95:731-2.
129. **Whittle Ir.**
The dilemma of low grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 31-6.
130. **Guyotat J, Signorelli F, Bret Ph.**
Intérêt de la stimulation électrique directe dans la chirurgie des gliomes en zone fonctionnelle. *Neurochir* 2005 ; 51: 368-78.
131. **Duffau H, Lopes M, Arthuts F, Bitar A, Sichez Jp, Van Effenterre R, et al.**
Contribution of intra-operative electrical stimulations in surgery of low-grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-1996) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:845-51.
132. **Gannett De, Wisbeck Wm, Silbergeld DI, Berger Ms.**
The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma. *Int Radiation Oncology Biol Phys* 1994; 30: 567-73.
133. **Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Milicic B, Stojanovic M, Nikolic N, et al.**
Hyper-fractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma. A phase II study. *Radiother Oncol* 1998; 49:49-54.
134. **Shaw Eg.**
The low-grade glioma debate: evidence defending the position of early radiation therapy. *Clin Neurosurg* 1995 ;42 :488-94.

135. **Wallner Kr, Gonzales M, Sheline Ge.**
Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation. J Neurosurg 1978; 49: 333-43.
136. **Mansur D, Hekmatpanah J, Wollman R, Macdonald L, Nicholas K, Beckmann E, et al.**
Low grade gliomas treated with adjuvant radiation therapy in the modern imaging era. Am J Clin Oncol 2000; 23:222-6.
137. **Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'fallon J, O'neil B, Dinapoli R, et al.**
Prospective randomized trial low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade gliomas: initial report of a North Central Cancer Treatment Group / Radiation Therapy Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 2002; 20:2267-76.
138. **H. Duffau.**
New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: functional brain mapping, connectionism and plasticity--a review. J Neurooncol, 2006 ; 79:77-115.
139. **G. Spina, D. Garbossa, L. Barletta, C. Prevost, P. Versari.**
Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection - case report. Neurol Med 2010 ;50 : 410-3.
140. **A.D. Voloschin, D.N. Louis, G.R. Cosgrove, T.T. Batchelor.**
Neoadjuvant temozolomide followed by complete resection of a 1p- and 19q-deleted anaplastic oligoastrocytoma: case study. Neuro Oncol, 2005 ;7 : 97-100.
141. **Lebrun C, Fontaine D, Bourg V, Ramaioli A, Vandebos F et al.**
Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. Eur J Neurol 2007;14:391-8.
142. **Chinot O.**
Chemotherapy for the treatment of oligodendroglial tumors. Semin Oncol 2001;28(13): 13-8.
143. **Hussein MR, Biadas S.**
Advances in diagnosis and management of oligodendrogliomas. Expert Rev Anticancer Ther 2002;2:520-8.

- 144. Van Den Bent MJ.**
New perspective for the diagnosis and treatment of oligodendroglioma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1:348–56.
- 145. Smith Js, Jenkins Rb.**
Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, signification, and prognostic implications. *Frontiers Biosci* 2000; 5:213–31.
- 146. Walker Ae, Hunt We, Maccarty Cs.**
Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978; 49:333–43.
- 147. Cairncross Jg, Macdonald Dr, Ramsay Da.**
Aggressive oligodendroglioma: a chemosensitive tumor. *Neurosurg* 1992; 31:78–21.
- 148. Jenkins Rb, Blair H, Ballman Kv, Giannini C.**
A t(1;19)(q10;p10) Mediates the combined Deletions of 1p and 19q and Predicts a Better Prognosis of Patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66(20): 9852–61.
- 149. E. Shaw, M. Wang, S. Coons.**
Final report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) protocol 9802: radiation therapy (RT) versus RT + procarbazine, CCNU and (PCV) vincristine chemotherapy for adult low grade glioma (LGG) *J Clin Oncol* 2008 ;26.
- 150. N. Pouratian, D. Schiff.**
Management of low-grade glioma *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010 ;10:224–31.
- 151. Cairncross J, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T.**
Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994; 12:2013–21.
- 152. Greenberg Hs, Chandaler Wf, Sandler Hm.**
Brain tumors. New York: Oxford University Press, 1999:189–200.
- 153. Mason Wp, Krol Gs, Deangelis Lm.**
Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996; 46:203–7.
- 154. Van Den Bent Mj, Kros Jm, Heimans Jj, Pronk Lc, Van Groenigen Cj, Krouwer Hgj, et al.**
Responses rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. *Neurology* 1998; 51:1140–5.

155. **W.P. Mason, G.S. Krol, L.M.**
Deangelis. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 1996 ;46 :203-7.
156. **J.C. Buckner, D. Gesme Jr., J.R. O'fallon, J.E. Hammack, S. Stafford, P.D. Brown et al.**
Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 2003;21:251-5.
157. **Y. Higuchi, Y. Iwade, A. Yamaura.**
Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy. *Neurology* 2004 ;63:2384-6.
158. **E.M. Stege, J.M. Kros, H.G. De Bruin, R.H. Enting, I. Van Heuvel, L.H. Looijenga et al.**
Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer* 2005 ;103 :802-9.
159. **H. Catenox, J. Honnorat, S. Cartalat-Carel, F. Chapuis, N. Nighoghossian, P. Trouillas.**
Long-term outcome in patients with symptomatic low-grade oligodendrogliomatous tumors treated by cytotoxic agents. *Rev Neurol* 2006 ;162 :1069-75.
160. **A.U. Ty, S.J. See, J.P. Rao, J.B. Khoo, M.C.**
Wong. Oligodendroglial tumor chemotherapy using "decreased-dose-intensity" PCV: a Singapore experience. *Neurology* 2006 ;66 :247-9.
161. **C. Lebrun, D. Fontaine, V. Bourg, A. Ramaioli, S. Chanalet, F. Vandebos et al.**
Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol* 2007;14 :391-8.
162. **M. Peyre, S. Cartalat-Carel, D. Meyronet, D. Ricard, A. Jouvett, J. Pallud et al.**
Prolonged response without prolonged chemotherapy: a lesson from PCV chemotherapy in low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2010 ;12 :1078-82.
163. **J.A. Quinn, D.A. Reardon, A.H. Friedman, J.N. Rich, J.H. Sampson, J.M. Provenzale et al.**
Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2003 ;21 :646-51.
164. **M. Brada, L. Viviers, C. Abson, F. Hines, J. Britton, S. Ashley et al.**
Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 2003 ;14 :1715-21.

165. **K. Hoang-Xuan, L. Capelle, M. Kujas, S. Taillibert, H. Duffau, J. Lejeune et al.**
Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 2004 ;22 :3133-8.
166. **N. Levin, I. Lavon, B. Zelikovitsh, D. Fuchs, F. Bokstein, Y. Fellig et al.**
Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression *Cancer* 2006 ;106 :1759-65.
167. **G. Kaloshi, A. Benouaich-Amiel, F. Diakite, S. Taillibert, J. Lejeune, F. Laigle-Donadey et al.**
Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurol* 2007 ;68 :1831-6.
168. **N. Pouratian, J. Gasco, J.H. Sherman, M.E. Shaffrey, D. Schiff.**
Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas. *J Neurooncol* 2007 ;82 :281-8.
169. **A. Tosoni, E. Franceschi, M. Ermani, R. Bertorelle, L. Bonaldi, V. Blatt et al.**
Temozolomide three weeks on and one week off as first line therapy for patients with recurrent or progressive low grade gliomas. *J Neurooncol* 2008 ;89 :179-85.
170. **S. Kesari, D. Schiff, J. Drappatz, D. Lafrankie, L. Doherty, E.A. Macklin et al.**
Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009 ;15 :330-7.
171. **R. Soffietti, R. Ruda, G.B. Bradac, D. Schiffer.**
PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurg* 1998 ;43 :1066-73.
172. **S. Kesari, D. Schiff, J. Drappatz, D. Lafrankie, L. Doherty, E.A. Macklin et al.**
Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. *Clin Cancer Res* 2009;15:330-7.
173. **Kaloshi G, Sierra Del Rio M, Ducray F, Psimaras D, Idbaih A, Laigle-Donadey F, et al.**
Nitrosourea-based chemotherapy for low grade gliomas failing initial treatment with temozolomide. *J Neurooncol* 2010;100(3):439-41.

174. **M.J. van den Bent, O. Chinot, W. Boogerd, J. Bravo Marques, M.J. Taphoorn, J.M. Kros et al.**
Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann Oncol* 2003 ;14 :599-602.
175. **M.J. van den Bent, M.J. Taphoorn, A.A. Brandes, J. Menten, R. Stupp, M. Frenay et al.**
Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003 ;21 : 2525-8.
176. **W. Taal, H.J. Dubbink, C.B. Zonnenberg, B.A. Zonnenberg, T.J. Postma, J.M. Gijtenbeek et al.**
First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response. *Neuro Oncol* 2011;13 :235-41.
177. **Cartalat-Carel S, Chinot O, Honnort J.**
Place de la chimiothérapie et de la radiothérapie dans le traitement des oligodendrogliomes. *Neurochir* 2005;51: 379-62.
178. **Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S et al.**
Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma. *Br J Cancer* 2003;89(1):573-83.
179. **Jeremic B, Milicic B, Grujicic D, Samardzic M, Antunovic V, Dagovic A, et al.**
Combined treatment modality for anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a 10-year update of phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:509-14.
180. **Streffler J, Schabet M, Bamberg M, Grote Eh, Meyermann R, Voigt K, et al.**
A role for pre-irradiation PCV chemotherapy for oligodendroglioma brain tumors. *J Neurol* 2000; 247:297-302.
181. **Taliansky-Aronov A, Bokstein F, Lavon I And Siegal T.**
Temozolomide treatment for newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas: a clinical efficacy trial. *J Neuro-Oncol* 2006; 79: 153-7.
182. **Cairncross G, Berkey B, Shaw E.**
Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiotherapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24:2707-14.

- 183. Van Den Bent Mj, Carpentier Af, Brandes Aa.**
Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improve progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligo-astrocytomas: A randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:2715-22.
- 184. Van Den Bent M.J.**
Diagnosis and Management of Oligodendroglioma. *Semin Oncol* 2004; 31: 645-52.
- 185. Stupp R, Hegi Me, Gibert Mr, Chakravart A.**
Chemotherapy in Malignant Glioma: Standard of Care and Future Directions. *J Clin Oncol* 2007; 25:886-91.
- 186. Leighton C, Fisher B, Bauman G.**
Supratentorial low-grade glioma in adults: An analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 1997; 15:1294-301.
- 187. Ammirati M, Galicich Jh, Arbit E, Liao Y.**
Reoperation in the treatment of recurrent intracranial gliomas. *Neurosurg* 1987; 21:607-14.
- 188. Berger Ms, Tucker A, Spence A, Winn Hr.**
Reoperation for glioma. *Clin Neurosurg* 1992; 39:172-86.
- 189. Harsh Gr Iv, Levin Va, Gutin Ph, Seager M, Silver P, Wilson Cb.**
Re-operation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurg* 1987; 21:615-21.
- 190. Veninga T, Ha, Sloman Bj, Rutten Ehjm, Van Der Kogel Aj, Prick Mjj, et al.**
Reirradiation of primary brain tumors: survival, clinical response and prognostic factors. *Radiother Oncol* 2001; 59:127-37.
- 191. Burger Pc, Mahaley Ms, Dudka L, Vogel Fs.**
The morphologic effects of radiation administered therapeutically for intracranial gliomas : a posmorten study of 25 cases. *Cancer* 1979; 44:1256-72.
- 192. Schultheiss Te, Kun Le, Ang Kk, Stephens Lc.**
Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1093-112.

193. **Sheline Ge, Wara Wm, Smith V.**
Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Phys* 1980; 6:1215–28.
194. **Van Der Kogel Aj.**
Clinical implications of radiobiological studies on CNS tolerance. In: karim L, editor. *Glioma: principles and practise in neuro-oncology*, Berlin: Springer-Verlag 1991:179–88.
195. **Combs Se, Ahmadi R, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Debus J.**
Recurrent low-grade gliomas: the role of fractionated stereotactic re-irradiation. *J Neuro-Oncol* 2005;71: 319–23.
196. **Gabayan Aj, Green Sb, Sanan A, Jenrette J, Scultz C, Paragikos M et al.**
Gliosite Brachtherapy for Treatment of Recurrent Malignant Gliomas: A Retrospective Multi-institutional Analysis. *Neurosurg* 2006; 58:701–9.
197. **Brandes Aa, Tosni A, Vastola F.**
Efficacy and feasibility of standard procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy: A phase 2 study. *Cancer* 2004; 101: 2079–85.
198. **Van Den Bent Mj, Taphoorn Mj, Brandes Aa.**
Phase II study of first-line chemotherapy with témozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2525–8.
199. **Chinot Ol, Honore S, Dufour H.**
Safety of témozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:2449–55.
200. **Triebels Vh, Taphoorn Mj, Brandes Aa.**
Salvage PCV Chemotherapy for Temozolomide-Resistant Oligodendrolimas. *Neurol* 2004; 63:904–6.
201. **Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S et al.**
Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma. *Br J Cancer* 2003;89(1):573–83.

202. **Marin LA, Smith CE, Langston MY, Quashie D, Dillehay LE.**
Response of glioblastoma cell lines to low dose rate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ;1991;21:397-402.
203. **Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB, Fuller GN, Wildrick DM, Sawaya R.**
Necrosis and glioblastoma: a friend or a foe? A review and a hypothesis. *Neurosurg* 2002;51:2-12.
204. **Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, Rhode BS.**
Stereotacti radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. *J Neurosurg* 1995;82:530-5.
205. **Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, Podgorsak EB, Werner-Wasik M, Lustig R, et al.**
Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ;2004;60:853-60.
206. **Simon JM, Cornu P, Boisserie G, Hasboun D, Tep B, Hardiman C, et al.**
Brachytherapy of glioblastoma recurring in previously irradiated territory: predictive .value of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:67-74.
207. **J.B. Clavier, J. Voirin, P. Kehrli, G. Noël.**
Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas. *Cancer/Radiothérapie* 2010 ;14:739-54.



اقْسِمُ بِاللّٰهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَر_اقِبَ اللّٰهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِذْلٍ وَسَعِي فِي

اسْتِنْقَازِهَا مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلَقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتَمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللّٰهِ، بِإِذْلٍ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ

وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ . لَا لِأَذَاهِ.

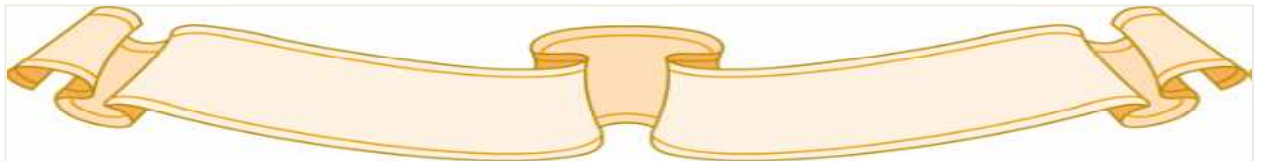
وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللّٰهِ وَرَسُولِهِ

وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 15

سنة 2013

التغطية العلاجية للورم الدبقي متعدد التغصن في الدماغ
تجربة مصلحة جراحة المخ والأعصاب
بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم / / 2013

من طرف

الآنسة **نجاة السوسي**

المزودة في 10 مارس 1986 بالصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

تصوير سريري - التشريح النسيجي - جراحة - تطبيب اشعاعي - ورم دبقي دماغي

اللجنة

الرئيس

السيد س. ايت بن علي

أستاذ في جراحة المخ والأعصاب

المشرف

السيد م. المجاطي

أستاذ مبرز في جراحة المخ والأعصاب

السيد ح. غنان

أستاذ في جراحة المخ والأعصاب

الحكام

السيدة ن. شريف إدريسي الكنوني

أستاذة مبرزة في طب الأشعة