



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2008

THESE N° 75

LES GLIOBLASTOMES : ASPECTS PATHOGENIQUES, ANATOMOPATHOLOGIQUES ET EVOLUTIFS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2008
PAR

Mr. MOSTAPHA HABIB ALLAH

Né le 08/04/1982 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Glioblastome – Anatomie pathologique – Pathogénie – Pronostic

JURY

Mr. O. ESSADKI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mme. B. BELAABIDIA

Professeur d'Anatomie pathologique

RAPPORTEUR

Mr. S. AIT BEN ALI

Professeur de Neurochirurgie

Mr. H. GHANNANE

Professeur agrégé de Neurochirurgie

Mme. L. CHABAA

Professeur agrégé de Biochimie

Mr. M.A. SAMKAOUI

Professeur agrégé d'anesthésie-réanimation

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

”قالوا سبحانك لا علم لنا إلا

ما علمتنا إنك أنت العليم

الحكيم”

صدق الله العظيم.

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie- azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH .sabah
: Pr. AIT BEN ALI .said
: Pr. Najib .BOURASS

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq .ALOUI YAZIDI
VICE DOYEN A LA RECHERCHE ET
COOPERATION : Pr. Ahmed .OUSEHAL
VICE DOYEN AUX AFFAIRES PEDAGOGIQUES : Pr. Abdelmounaim .ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie Pathologique
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. EL IDRISSI DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Omar	Radiologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie

Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BEN ELKHAIAIAT	Ridouane	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Laila	Biochimie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie–Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. ADMOU	Brahim	Immunologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidemiologie – Clinique
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
Pr. DAHAMI	Zakaria	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. HERRAG	Mohamed	Pneumo-Phtisiologie
Pr. KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAOUAD	Inas	Néphrologie
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NEJMI	Hicham	Traumato – Orthopédie
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectieuses
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie –Mycologie

Serment d'Hippocrate

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

ABBREVIATIONS

AFA:	Alcool-formol-acide-acétique
Akt:	Protéine kinase Akt
ARF:	Alternative reading factor
ARNm:	Acide ribonucléique messenger
BAD :	bcl-associated death
BCNU:	Carmustine
CCNU:	Lomustine
CDDP:	Cisplatine
CDK4:	Cyclin dependent kinase 4
CDK6 :	Cyclin dependent kinase 6
CDKN2A :	Cyclin dependent kinase 2A
CDKN2B:	Cyclin dependent kinase 2B
DCC :	Deleted in colon carcinoma
ECD:	Ethyl-cysteinate-dimer
EGFR:	Epidermal growth factor receptor
EORTC:	European organization for research and treatment of cancer
¹⁸ F-FDG:	¹⁸ F-Fluorodéoxyglucose
FGF:	Fibroblast growth factor
FNCLCC:	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
GFAP:	protéine acide glio-fibrillaire
HGF/SF:	Hepatocyte growth factor/Scatter factor
HMPAO:	Héxaméthyl-propylène-amine-oxine
Il:	Interleukine
IMT :	¹²³ I-alpha-méthyl-thyrosine
INF :	Intérféron
IPP :	Inhibiteur de la pompe à protons
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
LOH :	Loss of heterozygosity
MAPK :	Protéine kinase activée par le facteur mitogène
MEK :	protéine kinase MEK

MIB1 :	Marqueur de prolifération (Anticorps reconnaissant la protéine Ki-67)
MIBI :	^{99m} Tc-méthoxy-iso-butyl-isonitрил
mTOR :	Mammalian target of Rapamycin
NCL :	National cancer institue
OMS :	Organisation mondiale de la santé
P ₅₃ :	Protéine 53
P ₁₆ :	Protéine 16
P ₁₅ :	Protéine 15
P ₁₄ :	Protéine 14
PAI:	Plasminogene activator inhibitor
PDGFR:	Platelet derived growth factor receptor
PET:	Tomodensitométrie par émission de positrons
PIC:	Pression intra-crânienne
PI3K:	Phosphoinositide kinase-3
PTEN/MMAC1 :	protein phosphatase and tensin homology et mutated in multiple advanced cancers
RB:	Rétinoblastome
Raf :	Oncoprotéines Raf
Ras :	oncogene-protein p ₂₁
SOR:	Standards-options-recommandations
SPECT:	Imagerie métabolique par emission de positrons
TDM:	Tomodensitométrie
TGFα:	Transforming growth factor alpha
TM:	Trichrome de Masson
TNFα:	Tumor necrosis factor
TSP:	Thrombospondine
UPA:	Urokinase-plasminogene-activator
VEGF:	Vascular endothelial growth factor
WHO:	World health organization

PLAN

INTRODUCTION.....	1
I. DEFINITION.....	2
II. CLASSIFICATION.....	2
1 – HISTORIQUE.....	2
2 – CLASSIFICATION DE L’OMS 2007.....	3
III. OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	6
PATIENTS ET METHODES.....	7
I. PATIENTS.....	8
II. METHODES.....	8
RESULTATS.....	12
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	13
1 – FREQUENCE.....	13
2 – AGE.....	13
3 – SEXE.....	14
4 – ORIGINE GEOGRAPHIQUE.....	14
5 – ANTECEDENTS.....	15
6 – NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE.....	15
II. DONNEES CLINIQUES.....	15
1 – DELAI D’ADMISSION.....	15
2 – SIGNES FONCTIONNELS	16
3 – SIGNES PHYSIQUES	17
III. DONNEES PARACLINIQUES.....	19
1 – EXAMENS BIOLOGIQUES.....	19

2-TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE.....	20
3-IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE.....	21
4-AUTRES EXAMENS RADIOLOGIQUES.....	22
5-EXAMENS ELECTRO PHYSIOLOGIQUES.....	22
IV. TRAITEMENT.....	23
1- TRAITEMENT MEDICAL.....	23
2- TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	23
3- REEDUCATION.....	25
4- TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE.....	25
V. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	25
1- MATERIEL D'ETUDE.....	25
2- MACROSCOPIE.....	25
3- MICROSCOPIE.....	26
VII. EVOLUTION.....	26
1-SUITES POST OPERATOIRES.....	26
2-EVOLUTION A LONG TERME.....	26
XI. ICONOGRAPHIE.....	28
1- IMAGERIE CEREBRALE.....	28
2- COUPES HISTOLOGIQUES.....	32
DICUSSION.....	35
I. EPIDEMIOLOGIE.....	36
1- INCIDENCE ET FREQUENCE.....	36
2- ÂGE.....	38
3- SEXE.....	38
4- LOCALISATION.....	39

5- FACTEURS DE RISQUE.....	40
II. PATHOGENIE.....	44
1- ONCOGENES.....	46
2- GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR.....	46
3- ACTIVATION DE LA TELOMERASE.....	46
4- GLIOBLASTOME PRIMAIRE ET SECONDAIRE.....	46
5- GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES ET GLIOSARCOME.....	47
6- INVASION ET ANGIOGENESE	49
III. PHYSIOPATHOLOGIE.....	51
1- AUGMENTATION DE LA PRESSION INTRACRÂNIENNE.....	51
2- MODIFICATIONS DE LA BARRIERE HEMATOENCEPHALIQUE.....	51
IV. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE.....	52
1- DELAI DE DIAGNOSTIC.....	52
2- SIGNES CLINIQUES.....	52
V. BIOLOGIE.....	54
VI. APPORT DE L'IMAGERIE.....	54
1- TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE.....	54
2- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE.....	55
3- IMAGERIE METABOLIQUE.....	58
VII. LES PRELEVEMENTS ANATOMOPATHOLOGIQUES.....	59
1- OBJECTIFS.....	61
2- CONDITIONS PREALABLES AU DIAGNOSTIC.....	61
3- PLACE DE L'ETUDE EXTEMPORANNEE.....	61
4- CONDITIONNEMENT DE LA BIOPSIE OU DE LA BIOPSIE EXERESE.....	61
5- PLACE DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE ET DES COLORATIONS SPECIALES.....	62

6- PLACE DE LA CYTOGENETIQUE ET DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	62
VIII. TRAITEMENT.....	64
1- TRAITEMENT MEDICAL SYMPTOMATIQUE.....	64
2- TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	66
3- RADIOTHERAPIE.....	68
4- CHIMIOOTHERAPIE.....	70
5- STANDARDS-OPTIONS-RECOMMANDATIONS.....	71
6- NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES.....	73
IX. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	75
1- LE GLIOBLASTOME MULTIFORME.....	75
2- LE GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES.....	80
3- LE GLIOSARCOME.....	83
X. EVOLUTION-PRONOSTIC.....	85
1- LE GLIOBLASTOME.....	85
2- PARTICULARITES DU GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES.....	88
3- PARTICULARITES DU GLIOSARCOME.....	88
4- EVOLUTION ET SUIVI.....	89
CONCLUSION.....	91
RESUMES.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	99

INTRODUCTION

I. DEFINITION :

Le Glioblastome ou Astrocytome de grade VI de l'OMS est la tumeur cérébrale gliale la plus fréquente, c'est aussi le plus malin des néoplasmes astrocytaires. Sur le plan histologique, il est caractérisé par la présence d'atypies nucléaires, un pléomorphisme cellulaire, une activité mitotique élevée, des foyers de nécrose, une thrombose et une prolifération vasculaire . On lui décrit deux variantes histologiques : le glioblastome à cellules géantes et le gliosarcome.

Il affecte généralement l'adulte et se localise préférentiellement à l'étage sus tentoriel de la boîte crânienne.

La plupart des glioblastomes se constituent de novo (glioblastomes primaires). Les glioblastomes secondaires se développent à partir d'un astrocytome de plus bas grade (II ou III) selon le principe de la progression tumorale.

Vue sa nature invasive, le glioblastome ne peut être complètement réséqué et continue à progresser même sous radio-chimiothérapie, moins de la moitié des patients atteints survivent au delà d'un an.

II. CLASSIFICATION :

1- HISTORIQUE:

A l'origine sous l'emprise convaincante de l'aspect morphologique obtenu par les colorations histologiques à l'or ou à l'argent et par l'organisation architecturale des cellules, trois types de cellules gliales ont été individualisées dans un cerveau adulte : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules microgliales. La théorie embryogénétique des tumeurs cérébrales s'est calquée sur cette cytogénèse et la classification de Bailey et Cushing (1926) s'est fondée sur cette conception (théorie des restes embryonnaires). (1)

De multiples classifications ont vu le jour dans les décennies suivantes, mais aucune ne diffère fondamentalement de celle de Bailey et Cushing (1, 2, 3). Une voie différente a

été celle ouverte à partir de 1949 par Kernohan (2). Il adopta la théorie de l'anaplasie : les cellules tumorales ne naîtraient pas à partir des cellules embryonnaires, mais par dédifférenciation des cellules normales . Chaque type tumorale peut être divisé en grades de malignité croissante selon l'importance de l'anaplasie.

En pratique, la classification actuellement dominante est celle de l'organisation mondiale de la santé (OMS), déjà mise en place sous la direction de Zülch en 1977 et remise à jour dans ses versions de 1993, 2000, 2007. (4, 5). Elle a le mérite d'avoir fait l'objet d'un consensus international et porte l'espoir de permettre aux praticiens du monde entier de comparer leurs observations et donc de faciliter leur travail en collaboration.

2. CLASSIFICATION DE L'OMS (2007): (5)

La classification de l'OMS est basée sur des critères purement histologiques . Elle est le produit de l'amalgame entre la classification de Bailey et Cushing (théorie des restes embryonnaires) et celle de Kernohan (théorie de l'anaplasie), de ce fait elle définit le type histologique en fonction du type cellulaire originel probable qu'elle doit situer sur une échelle de malignité de I à IV (WHO grading) en fonction à la fois du degré de malignité ainsi que de l'aspect différencié et/ou anaplasique de la tumeur.(tableaux IV, V, VI)

Il convient de noter, par ailleurs, que la notion de grade n'est réellement applicable qu'à la pathologie gliale, et qu'il s'agit d'un outil d'évaluation pronostique, encore faut-il garder à l'esprit que le type histologique et le grading sont complémentaires et représentent un outil décisionnel majeur dans les options thérapeutiques. (8)

Tableau I : Classification simplifiée des tumeurs du système nerveux central (OMS 2007).(5)

Tumeurs Neuroépithéliales
<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs astrocytaires - Tumeurs oligodendrogiales - Tumeurs oligoastrocytaires - Tumeurs épendymaires - Tumeurs des plexus choroïdes - Tumeurs neuronales et tumeurs neurono-gliales mixtes - Tumeurs de la région pinéale - Tumeurs embryonnaires - Autres tumeurs neuroépithéliales
Tumeurs des nerfs périphériques
<ul style="list-style-type: none"> - Schwannome - Neurofibrome - Périneurrome - Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques
Tumeurs des méninges
<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs des cellules méningothéliales - Tumeurs mésenchymateuses - Lésions mélanocytaires primitives - Autres tumeurs apparentées
Lymphomes et tumeurs hématopoïétiques
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphomes malins - Plasmocytome - Sarcome granulocytique
Tumeurs des cellules germinales
<ul style="list-style-type: none"> - Germinome - Carcinome embryonnaire - Tumeur du sac vitellin - Choriocarcinome - Tératome - Tumeurs germinales mixtes
Tumeurs de la région sellaire
<ul style="list-style-type: none"> - Craniopharyngiome - Tumeur à cellules granuleuses - Pituicytome - Oncocytome adénohypophysaire à cellules fusiformes
Tumeurs métastatiques

Tableau II : Classification détaillée des tumeurs Neuroépithéliales (OMS 2007).(5)

Tumeurs astrocytaires	Tumeurs neuronales et tumeurs neurono-gliales mixtes
<ul style="list-style-type: none"> - Astrocytome pilocytique <li style="padding-left: 20px;">Astrocytome pilomyxoïde - Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes - Xanthoastrocytome pléiomorphe - Astrocytome diffus <li style="padding-left: 20px;">Astrocytome fibrillaire <li style="padding-left: 20px;">Astrocytome protoplasmique <li style="padding-left: 20px;">Astrocytome gémistocytique - Astrocytome anaplasique - Glioblastome <li style="padding-left: 20px;">Glioblastome à cellules géantes <li style="padding-left: 20px;">Gliosarcome - Gliomatose cérébrale 	<ul style="list-style-type: none"> - Gangliocytome dysplasique du cervelet - Astrocytome desmoplastique infantile/Gangliogliome - Tumeur neuroépithéliale dysembryoplastique - Gangliocytome - Gangliogliome - Gangliogliome anaplasique - Neurocytome central - Neurocytome extra ventriculaire - Liponeurocytome cérébelleux - Tumeur glioneuronale papillaire - Tumeur glioneuronale du 4^{ème} ventricule - Paragangliome
Tumeurs oligodendrogiales	Tumeurs de la région pinéale
<ul style="list-style-type: none"> - Oligodendrogliome - Oligodendrogliome anaplasique 	<ul style="list-style-type: none"> - Pinéocytome - Tumeur du parenchyme pinéale de différenciation intermédiaire - Pinéoblastome - Tumeur papillaire de la région pinéale
Tumeurs oligoastrocytaires	Tumeurs embryonnaires
<ul style="list-style-type: none"> - Oligoastrocytome - Oligoastrocytome anaplasique 	<ul style="list-style-type: none"> - Médulloblastome <li style="padding-left: 20px;">Médulloblastome desmoplastique <li style="padding-left: 20px;">Médulloblastome à extension nodulaire <li style="padding-left: 20px;">Médulloblastome anaplasique <li style="padding-left: 20px;">Médulloblastome à grandes cellules - Tumeur neuroectodermique primitive supratentorielle <li style="padding-left: 20px;">Neuroblastome <li style="padding-left: 20px;">Ganglioneuroblastome <li style="padding-left: 20px;">Médulloépithéliome <li style="padding-left: 20px;">Ependymoblastome - Tumeur rhabdoïde/tératoïde atypique
Tumeurs épendymaires	
<ul style="list-style-type: none"> - Subépendymome - Ependymome myxopapillaire - Ependymome <li style="padding-left: 20px;">Ependymome cellulaire <li style="padding-left: 20px;">Ependymome papillaire <li style="padding-left: 20px;">Ependymome à cellules claires <li style="padding-left: 20px;">Ependymome tancytique - Ependymome anaplasique 	
Tumeurs des plexus choroïdes	Autres tumeurs neuroépithéliales
<ul style="list-style-type: none"> - Papillome des plexus choroïdes - Papillome atypique des plexus choroïdes - Carcinome des plexus choroïdes 	<ul style="list-style-type: none"> - Astroblastome - Gliome choroïde du 3^{ème} ventricule - Gliome angiocentrique

Tableau III : Gliomes astrocytaires et grades correspondants (OMS 2007).(5)

Tumeurs astrocytaire	Grading
Astrocytome pilocytique	Grade I
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	Grade I
Xantoastrocytome pléomorphe	Grade II
Astrocytome diffus	Grade II
Astrocytome anaplasique	Grade III
Glioblastome	Grade IV

III. OBJECTIFS DU TRAVAIL :

Le Glioblastome est sans aucun doute, la tumeur la plus agressive que l'on connaît chez l'homme, plus qu'une pathologie d'organe, il engendre un impact sur l'entité même du sujet, son autonomie physique mais aussi mentale.

Malgré les vastes connaissances acquises par la recherche fondamentale, les résultats obtenus en clinique restent modestes et le pronostic de cette tumeur demeure sombre.

Le but de ce travail est de rapporter l'expérience du CHU Mohammed VI de Marrakech dans la prise en charge de cette tumeur particulièrement agressive, et de discuter à travers une revue de la littérature ses aspects pathogéniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs.

**PATIENTS
ET
METHODES**

I. PATIENTS :

Sur une période de 5 ans allant d'octobre 2002 à décembre 2007, soixante cas de glioblastomes intracrâniens ont été colligés au service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

II. METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série consécutive de 60 cas de glioblastomes intracrâniens. Différents paramètres ont été exploités à partir des dossiers médicaux des services de Neurochirurgie, d'Anatomopathologie et d'Oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Les patients inclus dans notre étude étaient ceux dont le diagnostic de glioblastome a été confirmé par l'examen anatomopathologique des prélèvements réalisés dans notre laboratoire. Les malades n'ayant pas bénéficié d'un prélèvement (malgré les données évocatrices de l'imagerie) ou chez qui il y a eu un doute diagnostique (astrocytome grade III ou métastase versus glioblastome) ont été exclus.

Une fiche d'exploitation pré-établie réalisée à cet effet a permis le recueil des données épidémiologiques, cliniques, para cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives. (Voir annexe)

Les glioblastomes :

<input checked="" type="checkbox"/> Nom prénom	:	<input checked="" type="checkbox"/> NE	:
<input checked="" type="checkbox"/> Age	:	<input checked="" type="checkbox"/> Adresse	:
<input checked="" type="checkbox"/> Sexe	:	<input checked="" type="checkbox"/> Tél.	:
<input checked="" type="checkbox"/> Origine	:	<input checked="" type="checkbox"/> Assurance maladie	:
<input checked="" type="checkbox"/> Profession	:	<input checked="" type="checkbox"/> Niveau socio économique	:

Antécédents :

- Personnels :

 - Médicaux :
 - Chirurgicaux :
 - Irradiation :
 - Traumatisme crânien :

- familiaux :

 - Cas similaire :
 - Maladie familiale :
 - Cancer :

Date de consultation :

Délai de consultation :

Motif de consultation :

Symptomatologie clinique :

- Céphalées :
- Vomissements :
- HTIC :
- Sd déficitaire :
- Crises comitiales :
- Paires crâniennes :
- Fonctions supérieures :
- Troubles conscience :
- Sd cérébelleux :
- Troubles ophtalmiques :
- Sd frontal :
- Troubles sphinctériens :

Examen clinique :

- Etat de conscience :
- Station debout et marche :
- Motricité :
- Tonus :
- ROT :
- Sensibilité :
- FO :
- Paires crâniennes :
- Coordination :
- Examen général :

- Biologie :
 - Groupage sanguin :
 - Bilan d'hémostase :
 - Bilan hydro électrolytique :
 - NFS :

- Electrique :
 - ECG :
 - EEG :

- Radiologie :
 - TDM cérébrale :
 - Sièges tumeur :
 - Sus-tentorielle :
 - Sous-tentorielle :
 - Calcifications :
 - Hydrocéphalie :
 - Effet de masse :
 - œdème péri lésionnel :
 - Prise de contraste :
 - IRM cérébrale :
 - Séquences T1 :
 - Séquences T2 :
 - Imagerie fonctionnelle :
 - Imagerie métabolique :
 - Angiographie cérébrale :
 - Rx Thorax :
 - TDM thoracique :
 - Echo abdomino-pelv :

- Examen Anatomopathologique :
 - Matériel d'étude :
 - Biopsie simple :
 - Biopsie stéréotaxique :
 - Pièce d'exérèse large :
 - Pièce d'exérèse totale :
 - Macroscopie :
 - Fixation :
 - Poids :
 - Mensurations :
 - Aspect :
 - Microscopie :
 - Coloration :
 - M. optique :
 - Immunohistochimie :
 - M. électronique :
 - Génétique :
 - Diagnostic retenu :

- Traitement :
 - Médical :
 - Antalgiques :
 - Corticoïdes :

- Antiépileptiques :
- Anticoagulants :
- Antiulcéreux :
- Chirurgical :
- Voie d'abord :
- Geste :
- Dérivation LCR :
- Radiothérapie :
- Exclusive :
- Pré opératoire :
- Post opératoire :
- Chimiothérapie :
- Pré opératoire :
- Post opératoire :
- Rééducation :

☒ Evolution

- Evolution favorable :
- Déficit neurologique :
- Fistule du LCR :
- Ostéite du volet :
- Méningite :
- Infection resp ou urinaire :
- Thrombose veineuse :
- Récidives :
- Délai :
- Traitement :
- Décès :
- Délai :
- Cause :

RESULTATS

I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1- FREQUENCE :

Nous avons colligé 60 cas de glioblastomes intracrâniens parmi les 420 cas de tumeurs cérébrales opérés dans le service de Neurochirurgie du CHU Mohammed VI de Marrakech entre octobre 2002 et décembre 2007, ce qui représente une fréquence de 14,28% de glioblastomes.

2- L'AGE :

La moyenne d'âge était de 55,5ans, avec des extrêmes de 42 mois et 80 ans. La tranche d'âge 51- 60 ans a été la plus touchée, ce qui représente 40% de nos patients : (tableau I).

Tableau IV : Répartition des malades selon les tranches d'âge

Age (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
0-15	3	5
15-30	0	0
31-40	3	5
41-50	10	16,66
51-60	24	40
61-70	15	25
>70	5	8,33

3- LE SEXE

Nous avons constaté une nette prédominance masculine : 45 patients de notre série étaient de sexe masculin, soit 75% des cas et 15 malades de sexe féminin ce qui représente 25% des cas, soit un sexe ratio de 3. (Figure n°1)

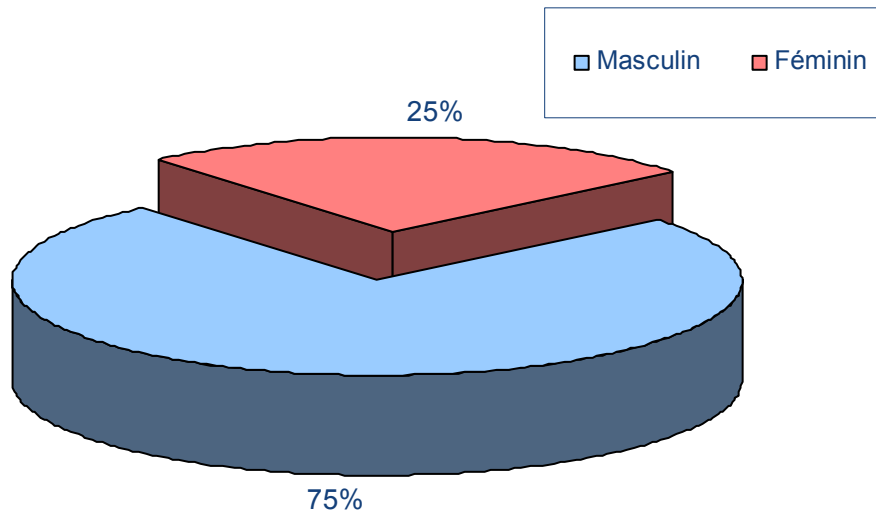


Figure 1 : Répartition selon le sexe

4- L'ORIGINE GEOGRAPHIQUE

Tous les malades recrutés étaient originaires du sud du Maroc, 27 patients soit 45% vivaient en milieu rural, dans 10 cas (16,66%) l'origine géographique n'a pas été précisée (Figure n°2).

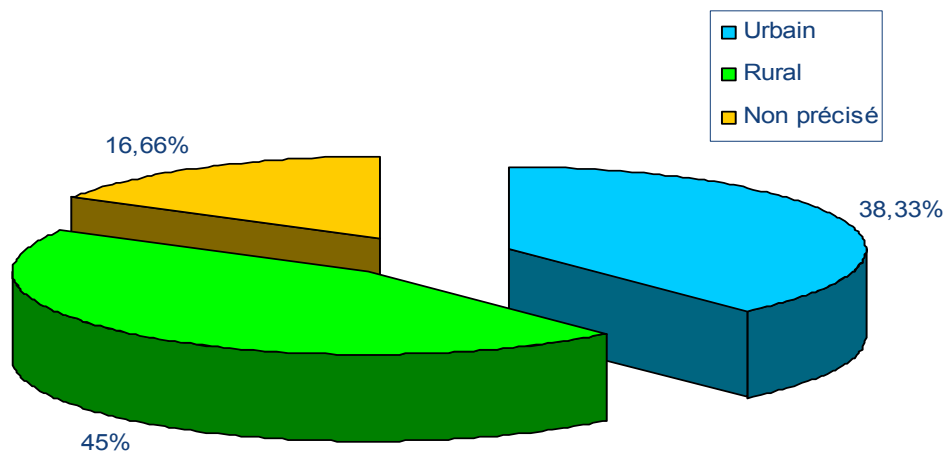


Figure 2 : Origine géographique des patients

5. ANTECEDENTS :

La majorité des patients, soit 42 cas, n'avait pas d'antécédents personnels ou familiaux particuliers, les 18 patients restants avaient des antécédents différents :

9cas : Un tabagisme chronique.

3cas : Un diabète non insulino-dépendant.

2cas : Une hypertension artérielle essentielle.

1cas : Un goitre endémique bien suivi.

1cas : Une cardiopathie non documentée.

1cas : Un frère opéré pour glioblastome occipital

1cas : Des taches café au lait multiples, et opéré 2 mois avant son admission pour astrocytome de grade II, sans traitement complémentaire.

6- Niveau socio-économique :

Nous n'avons pas pu déterminer le niveau socio-économique de nos patients vu le manque de données suffisantes au niveau de la plupart des dossiers médicaux, cependant aucune prise en charge par un organisme quelconque n'a été notée.

II. DONNEES CLINIQUES :

1. DELAI D'ADMISSION :

C'est le temps écoulé entre le début de la symptomatologie clinique et le diagnostic. La plupart de nos malades ont consulté dans un délai ne dépassant pas un mois. (Tableau V)

Tableau V : Le délai d'admission des patients

Délai de consultation	Nombres de cas	Pourcentage (%)
≤1 mois	25	41,66
1 < et ≤3mois	23	38,33
3 < et ≤6 mois	8	13,33
> 6 mois	3	5

2. Signes fonctionnels:

Ils sont dominés dans notre série par les céphalées et l'impotence fonctionnelle constatées respectivement dans 57 cas (95%) et 55 cas (91,66%), suivis des vomissements constatés chez 37 patients (61,66%). Les autres signes observés sont représentés dans le tableau VI :

Tableau VI : Signes cliniques fonctionnels révélateurs de la tumeur

Signe fonctionnel	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Céphalées	57	95
Impotence fonctionnelle	55	91,66
Vomissements	37	61,66
Troubles visuels	32	53,33
Troubles du langage	16	26,66
Troubles sphinctériens	9	15
Troubles de conscience	8	13,33
Crises comitiales	7	11,66
Troubles de la mémoire	6	10

3. SIGNES PHYSIQUES :

3-1 Syndrome déficitaire :

Il a été retrouvé chez la majorité des patients : 55 cas soit 91,66%. (Figure 3)

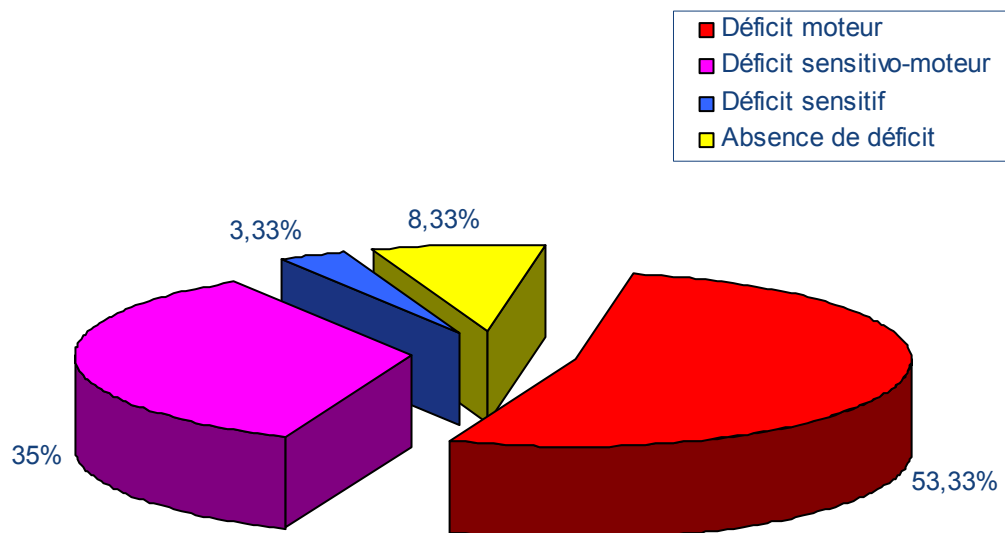


Figure 3: Représentation des types de déficit rencontrés

3-2 Syndrome d'hypertension intracrânienne :

Il a été retrouvé chez 37 patients soit 61,66% des cas. Il était fait classiquement de céphalées sub-aigues, souvent intermittentes lancinantes tendant à s'aggraver progressivement avec l'évolution tumorale. Elles pouvaient être soulagées par des vomissements faciles en jet, volontiers matinales. Des troubles visuels allant de la baisse de l'acuité visuelle jusqu'à la cécité ont été notés chez 32 patients soit 53,33% des cas.

3-3 Troubles de la conscience :

Il sont retrouvés chez 8 malades, soit 13,33% des cas.

3-4 Crises comitiales :

Elles étaient localisées ou généralisées. Elles ont été notées chez 7 patients soit 11,66%.

3-5 Syndrome frontal :

Dans notre série, il a été noté chez 5 patients soit 8,33%.

3-6 Troubles de la coordination :

Ils étaient objectivés chez 4 patients soit 6,66%.

3-7 Atteinte des nerfs crâniens :

Il a été noté chez un patient une atteinte du nerf oculomoteur externe droit.

3-8 Syndrome cérébelleux :

Dans notre série, il a été observé chez une patiente âgée de 5 ans.

3-9 Fond d'œil :

L'examen du fond d'œil a été réalisé chez 7 patients, soit 11,66% des cas de notre série. Il a montré un œdème papillaire uni ou bilatérale chez 4 patients, une atrophie optique bilatérale dans 3 cas.

3-10 Signes généraux :

Cinq patients présentaient des signes notables à l'examen général :

1 cas : Une fièvre chiffrée à 39°C.

1 cas : Une hypertension artérielle chiffrée à 170/90 (mmHg).

1 cas : Lésions cutanées de molluscum pendillum.

1 cas : Tâches café au lait siégeant au dos, aux bras.

1 cas : Un goître thyroïdien multinodulaire.

III. DONNEES PARA CLINIQUES :

1 – EXAMENS BIOLOGIQUES :

Dans le cadre du bilan pré opératoire, tous nos patients avaient bénéficié d'un bilan biologique qui a compris :

-Un groupage sanguin : les groupes O⁺ et A⁺ étaient de loin les plus fréquents. (Figure n°5)

-Un hémogramme : celui-ci avait montré une hyperleucocytose dans 8 cas (13,33%), une anémie ferriprive dans 2 cas (3,33%).

-Un bilan rénal : perturbé dans 2 cas (3,33%).

-Une glycémie à jeûn : élevée chez un patient connu diabétique (1,66%).

-Un bilan d'hémostase : était normal dans tous les cas.

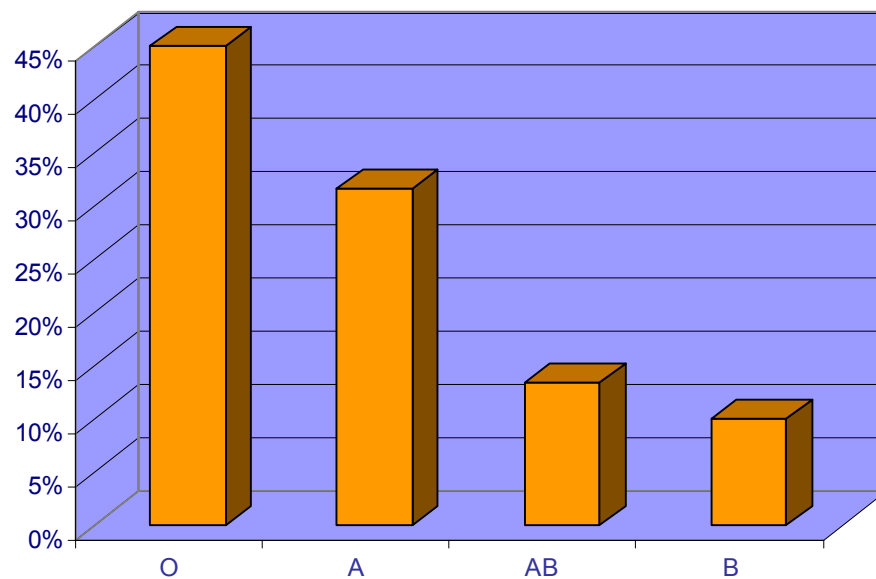


Figure 5 : Groupes du système sanguin ABO retrouvés dans la population étudiée

2- TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE :

L'examen scannographique a été réalisé chez 59 patients, soit 98,33%. Il a permis de mettre en évidence un processus lésionnel et de préciser son siège.

La localisation sus-tentorielle de la tumeur a été de loin la plus prédominante. Elle a été notée chez 59 patients soit 98,33% des cas. (Figure n°4)

La localisation sous-tentorielle a été notée dans un seul cas, il s'agissait d'une patiente âgée de 5ans.

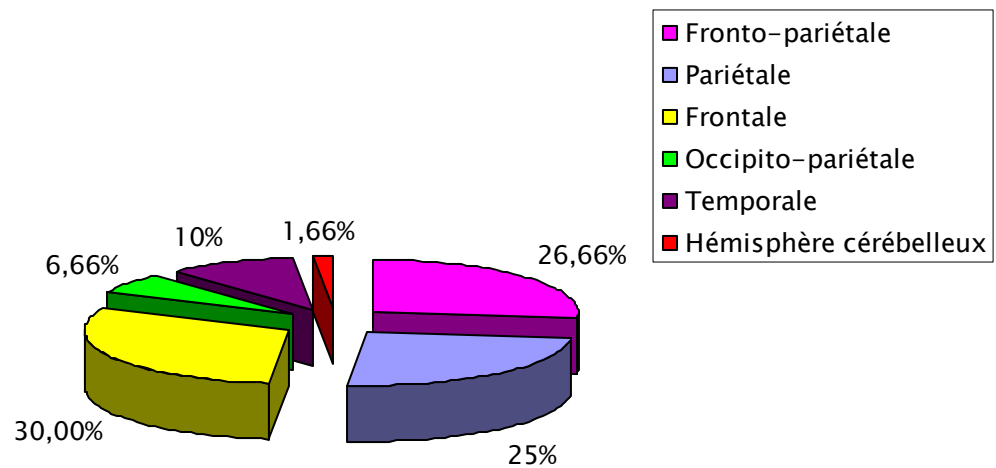


Figure 4 : Répartition des localisations tumorales.

Les autres signes sémiologiques scannographiques observés sont représentés dans le tableau VII.

Tableau VII : Représentation des caractéristiques scannographiques des tumeurs rencontrées dans la population étudiée.

Caractéristique du Processus tumoral	Nombre	Pourcentage
Hypodense avec captation hétérogène du produit de contraste.	34	56,66%
Hypodense avec captation en anneau.	26	43,33%
Hyperdense avec captation homogène.	7	11,66%
Isodense sans captation.	1	1,66%
Œdème péri lésionnel.	53	88,33%
Effet de masse sur les structures médianes.	38	63,33%
Calcifications.	1	1,66%
Hydrocéphalie.	1	1,66%

3- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE :

Elle a permis de bien situer la tumeur, de mesurer sa taille avec précision, de déterminer ses extensions dans les trois plans de l'espace et d'apprécier son retentissement sur les structures de voisinage.

Cet examen n'a été réalisé que chez 6 patients (10%) : d'emblée chez un seul patient et secondairement après scanner chez 5 malades.

Tableau VIII : Représentation des caractéristiques des tumeurs observées en IRM.

Localisation	Séquence pondérée T1	Séquence pondérée T2	Séquence pondérée T1 + Gadolinium
Frontale (2 cas)	Isointense	Hyperintense hétérogène	Hétérogène
Fronto-pariétale	Hypointense	Hyperintense hétérogène	Hétérogène
Pariétale	Hypointense	Hyperintense hétérogène	Hétérogène
Temporale	Hypointense	Hyperintense hétérogène	En anneau
Thalamique	Isointense	Hyperintense hétérogène	Hétérogène

4- AUTRES EXAMENS RADIOLOGIQUES :

Tous nos patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique, celle-ci a été jugée normale dans tous les cas. Un patient aux antécédents de goitre thyroïdien avait bénéficié d'une échographie cervicale qui montrait le caractère hétérogène des nodules, sans adénopathies cervicales.

5- EXAMENS ELECTRO PHYSIOLOGIQUES :

L'électrocardiogramme était réalisé dans le cadre du bilan pré opératoire chez 54 patients (90%), aucune contre indication opératoire n'a été notée.

Aucun patient n'avait bénéficié d'un électroencéphalogramme.

IV. TRAITEMENT

1- TRAITEMENT MEDICAL

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical à base d'antalgiques (en procédant par paliers) et de corticoïdes (méthyl prednisolone).

Un traitement anti-épileptique a été instauré d'emblée chez les 7 patients présentant des crises convulsives, secondairement en postopératoire chez tous les autres patients et ce dans un but prophylactique.

2- TRAITEMENT CHIRURGICAL

2-1 Voies d'abord :

Elles étaient variables selon le siège et l'extension de la tumeur, dans notre série les voies d'abords utilisées étaient :

-La voie fronto-pariéto-temporale dans 16 cas, soit 26,66%.

-La voie pariéto-temporale dans 15 cas, soit 25%.

-La voie fronto-pariétale dans 10 cas soit, 16,66%.

-La voie frontale dans 8 cas, soit 13,33%.

-La voie occipito-pariéto-temporale dans 4 cas, soit 6,66%.

-La voie pariétale ainsi que la voie fronto-temporale dans 3 cas chacune, soit 5% pour chaque volet.

-La voie occipito-cervicale médiane dans un cas, soit 1,66%.

2-2 Type d'exérèse:

L'exérèse était macroscopiquement totale chez 30 patients soit 50% des cas. Ce type d'exérèse a été décidé d'autant plus que le malade était jeune (<65ans) avec une localisation accessible de la tumeur et en dehors d'une zone fonctionnelle.

L'ablation de la tumeur était partielle chez 23 patients (38,33%) : d'emblée chez 19 patients, secondairement après lecture anatomopathologique des biopsies chez 4 malades, ce type d'exérèse a été réalisée pour les tumeurs dont les limites ont été difficiles à apprécier en per-opératoire.

Chez 11 patients le geste chirurgical a consisté en une biopsie. Celle-ci a été décidée chaque fois qu'il y avait un doute diagnostic (métastase, lymphome), ou que la tumeur siégeait en zone hautement fonctionnelle (aire rolandique, aires du langage). Quatre malades, comme mentionné précédemment, ont été repris pour exérèse partielle après confirmation du glioblastome, les 7 malades restants ont été adressés directement au service d'oncologie en raison de leur âge avancé ou d'une impossibilité d'exérèse (tumeurs profondes). La biopsie à crâne fermé au trocart a été préférée chaque fois que la tumeur était accessible. Pour les tumeurs profondes, en raison de la pauvreté du plateau technique, seule une chirurgie à ciel ouvert a permis d'obtenir des prélèvements. (Figure n°6) :

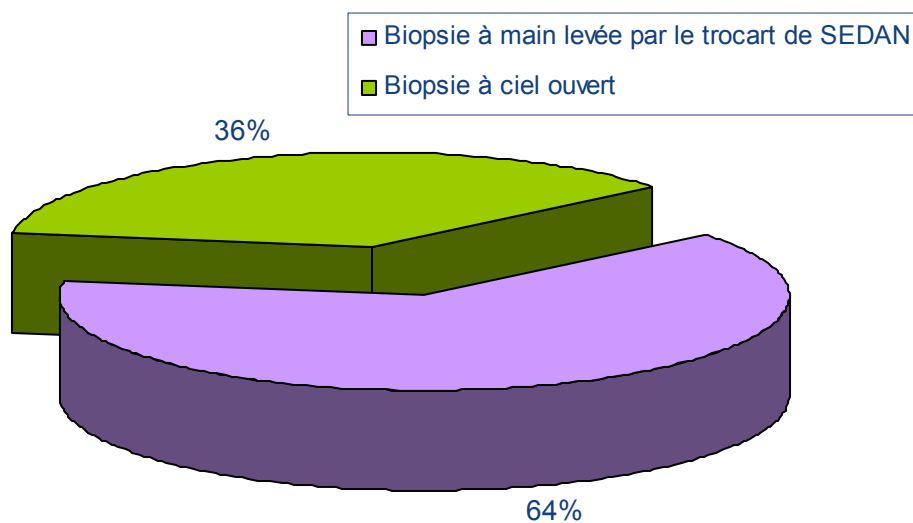


Figure 6 : Types de biopsies réalisées dans la population étudiée

3- REEDUCATION :

Tous les malades présentant un déficit neurologique pré ou post opératoire ont bénéficié d'une rééducation qui a commencé au sein du service de neurochirurgie.

4- TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE :

Dans notre série 53 patients ont été adressés au service d'oncologie pour bénéficier d'un complément thérapeutique, 34 d'entre eux, soit 64,15% ont bénéficié d'une radiothérapie seule, alors que 10, soit 18,86% ont eu une association radiothérapie-chimiothérapie, les 9 malades restants (16,98%) ont été perdus de vue.

V. RESULTATS ANATOMOPATHOLOGIQUES

1- MATERIEL D'ETUDE :

Il s'agissait de fragments biopsiques dans 11 cas (18,33%), de pièces d'exérèse macroscopiquement totale dans 30 cas (50%) et d'exérèse partielle pour un diagnostic initial dans 19 cas (31,66%) et pour un diagnostic de confirmation pour les malades repris après biopsie dans 4 cas (6,66%).

Aucun examen extemporané n'a été effectué, ceci pourrait être expliqué par : une absence d'un plateau technique permettant la lecture des prélèvements sur place au bloc opératoire, un manque de matériel nécessaire pour repérage stéréotaxique.

2- MACROSCOPIE:

Les caractères macroscopiques des prélèvements étaient très variables de simples carottes biopsiques friables et hémorragiques jusqu'au prélèvement volumineux, encéphaloïde, blanc-grisâtre, souvent remanié par la nécrose et l'hémorragie.

Tous ces prélèvements ont été fixés au formol, inclus en paraffine et colorés à l'hémateïne-éosine.

3- MICROSCOPIE:

Après conditionnement, les lames ont été soumises à un examen en microscopie optique, la classification adoptée était celle de l'OMS 2000.

La lecture histologique a permis de retenir le diagnostic d'un glioblastome multiforme dans 59 cas, soit 98,33%, d'un gliosarcome dans un cas, soit 1,66%.

Les études immunohistochimiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire n'ont pas été réalisées.

VII. EVOLUTION :

1. SUITES POST OPERATOIRES :

Les suites post opératoires étaient simples chez 52 patients soit 86,66%. Un patient avait aggravé son déficit moteur en post opératoire (1,66%), tandis que 7 patients étaient décédés soit 11,66% des cas :

- Deux décès présumés par méningite nosocomiale à J6 et J13 du post opératoire.

- Quatre décès par poussée oedémateuse cérébrale notée à J6, J7, J9 et J15 du post opératoire

- Un décès à J14 par survenue d'hémorragie intra-tumorale accompagnée d'une poussée d'œdème chez un patient âgé de 42 mois.

2. EVOLUTION A LONG TERME :

Nos patients avaient rarement un suivi régulier en consultation d'oncologie, en plus l'absence actuellement d'un service de radiothérapie au CHU Mohammed VI de Marrakech a rendu ce suivi difficile.

Nous n'avons pas pu exposer le devenir à moyen et à long terme de nos patients. Cependant nous soulignons que 4 malades ont été réadmis pour récurrence tumorale dans des délais ne dépassant pas 6 mois. Ils ont été repris pour exérèse large puis réadressés en oncologie.

VIII. ICONOGRAPHIE :

1 - IMAGERIE CEREBRALE :

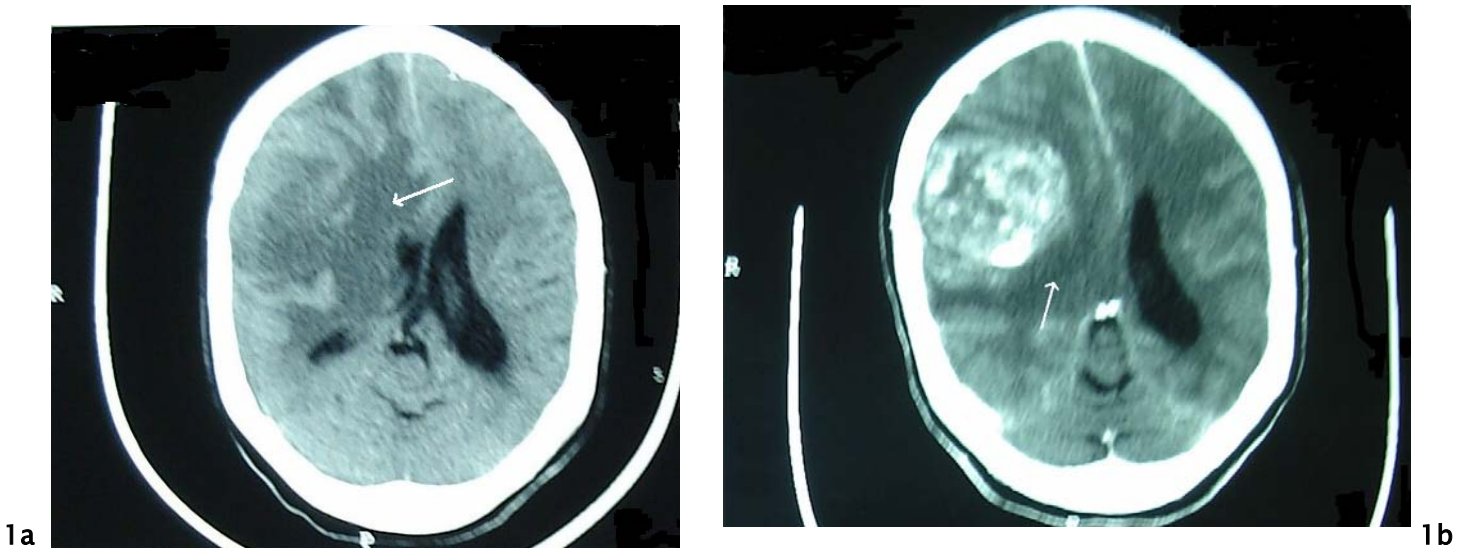


Figure 1 : TDM cérébrale en coupe axiale sans (1a) et après injection de PDC (1b) montrant un processus tumoral fronto-temporal droit hétérogène avec important œdème péri lésionnel (flèche) exerçant un effet de masse sur la ligne médiane et le ventricule homolatéral.



Figure 2 : TDM cérébrale en coupe axiale sans injection de PDC montrant un processus tumoral pariétal gauche hyperdense par rapport au parenchyme cérébrale contenant des zones (flèches) hypodenses (nécrose) et responsable d'un œdème péri lésionnel.

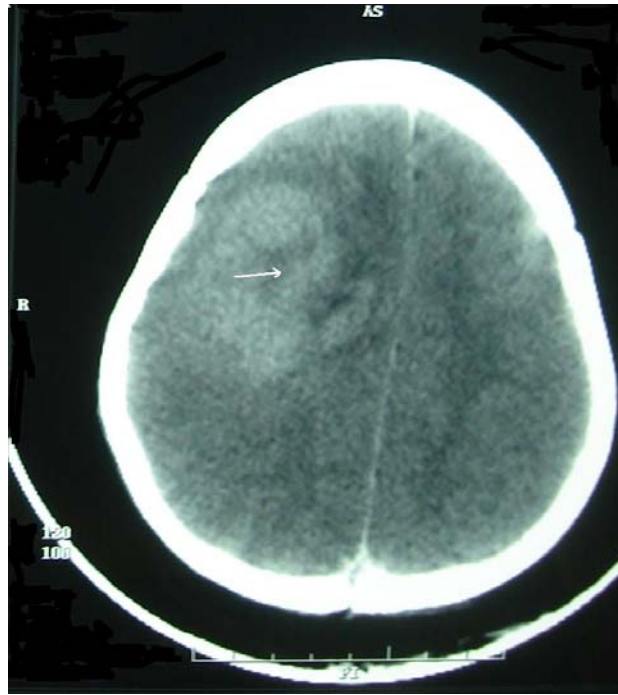


Figure 3: TDM cérébrale, coupe axiale après injection de PDC montrant un processus fronto-pariétal droit hyperdense remanié au centre (flèche) et responsable d'un léger effet de masse sur la ligne médiane.



Figure 4: TDM cérébrale en coupe axiale avec injection de PDC montrant un processus tumoral occipital droit prenant le contraste en couronne (flèche rouge) avec important œdème péri lésionnel (flèche jaune), cette lésion faisait évoquer également une métastase.

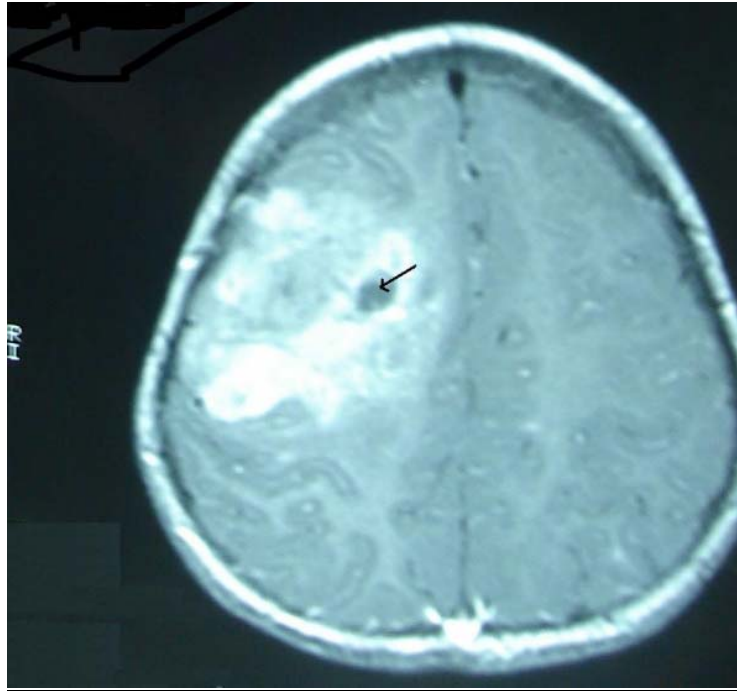


Figure 5 : IRM en coupe axiale, séquence T₁ montrant un volumineux processus expansif fronto-pariétal droit hétérogène, partiellement nécrotique, entouré d'œdème et se rehaussant en périphérie de façon hétérogène après injection de Gadolinium.

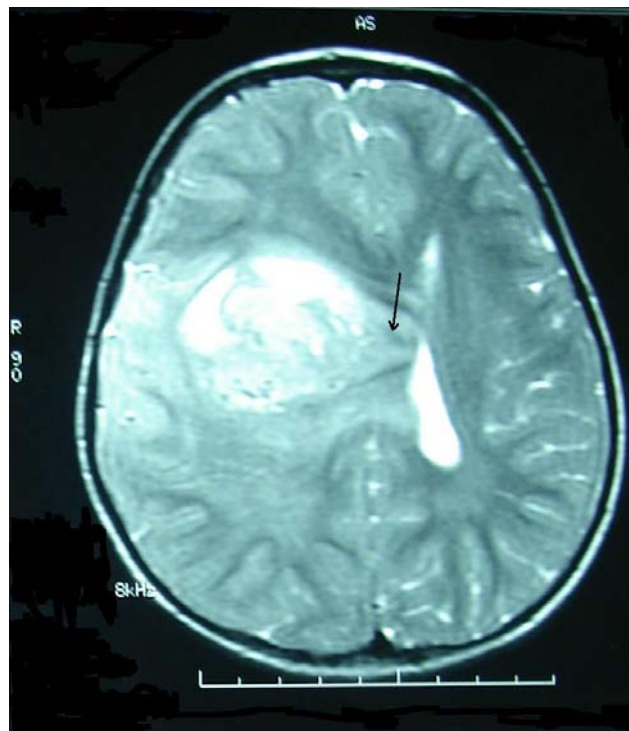


Figure 6 : IRM cérébrale, coupe axiale en séquence pondérée T₂, volumineuse lésion fronto-pariéto-temporale droite hétérogène, envahissant les noyaux gris centraux (flèche) et les structures médianes.

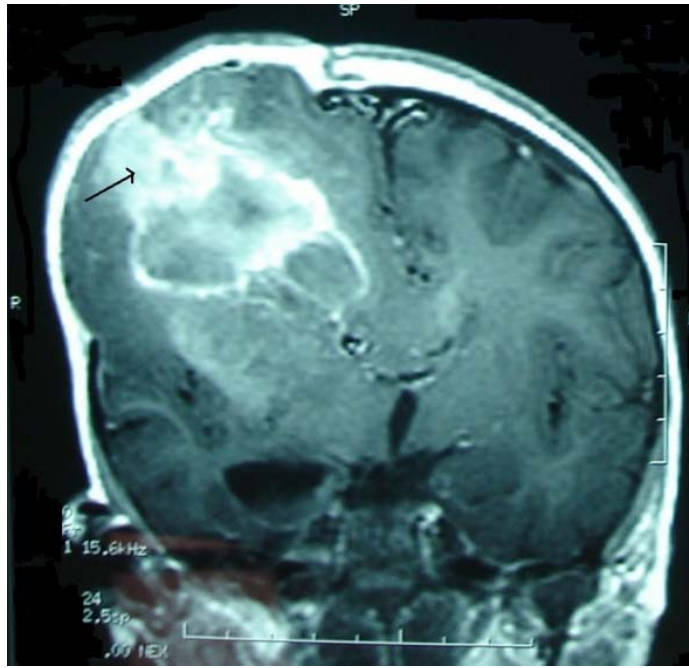


Figure 7 : IRM cérébrale en coupe coronale, séquence pondérée T₁ après injection de Gadolinium, volumineux processus expansif pariéto-temporal droit se rehaussant de façon hétérogène et responsable d'un effet de masse sur les structures médianes.

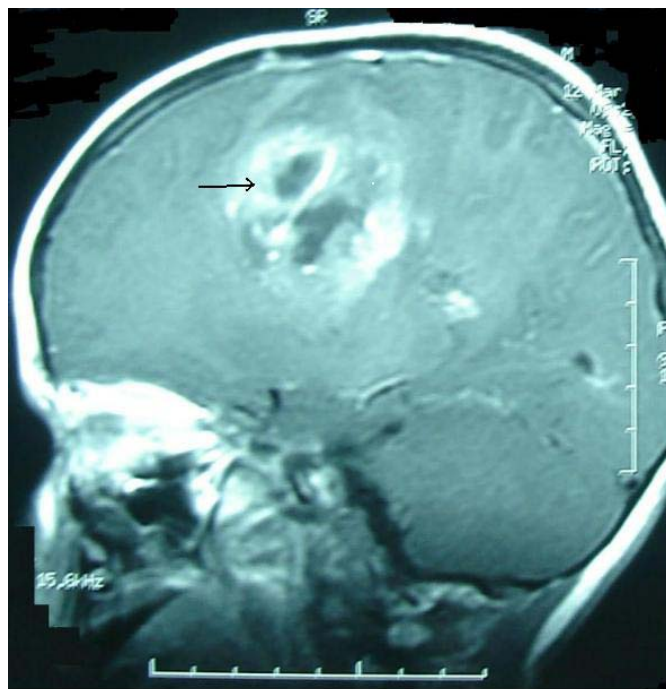


Figure 8 : IRM cérébrale en coupe sagittale, séquence pondérée T₁ après injection de Gadolinium montrant un processus lésionnel fronto-pariétal rehaussé (flèche) de manière hétérogène (zones de nécrose) et entouré d'œdème.

2- COUPES HISTOLOGIQUES:

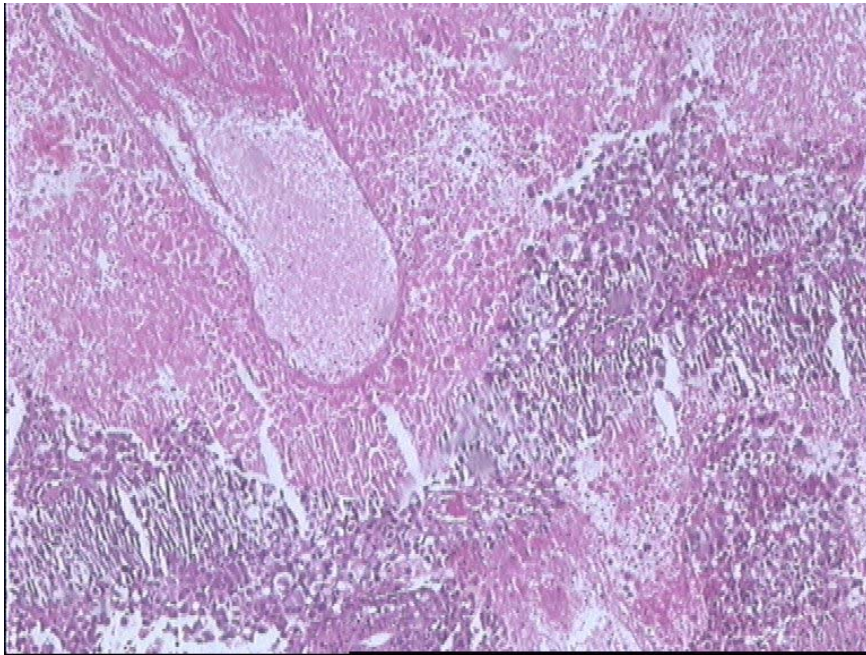


Figure9 : Glioblastome multiforme: Prolifération tumorale maligne largement nécrosée avec nécrose de type palissadique, de densité cellulaire élevée, et une microvascularisation proliférante. (Hématéine-éosine 40x)

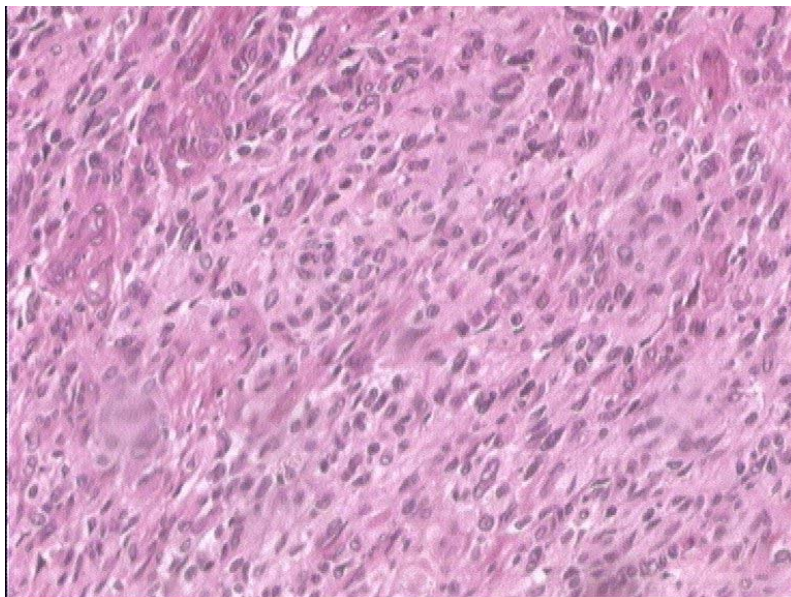


Figure10 : Glioblastome multiforme: Prolifération astrocytaire maligne, noyaux hyperchromes fusiformes ou ovales à cytoplasme réduit, la vascularisation est de type gloméruloïde. (Hématéine-éosine 100x)

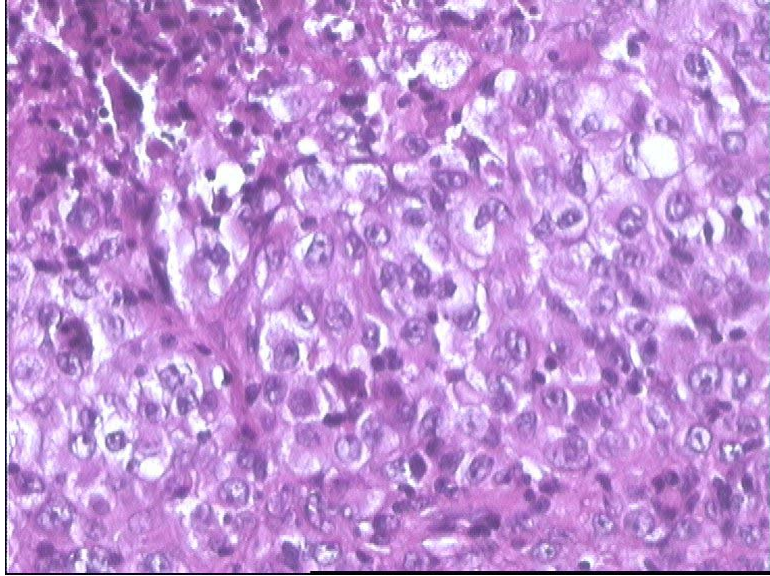


Figure11 : Glioblastome multiforme: Prolifération tumorale astrocytaire de densité cellulaire élevée avec foyers d'anaplasie. (Hématéïne-éosine 200x)

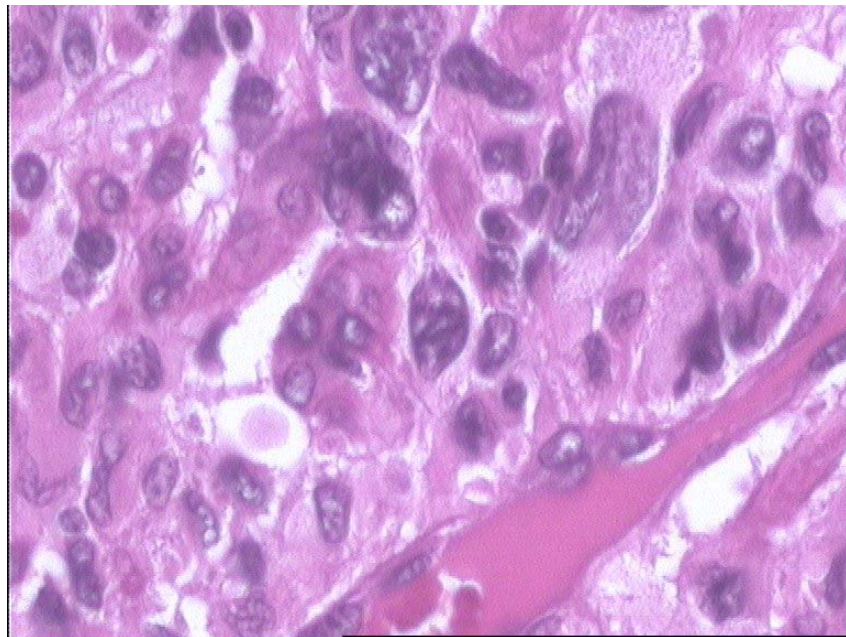


Figure12 : Glioblastome multiforme: Prolifération astrocytaire faite de cellules tumorales tantôt arrondies, tantôt fusiformes à noyaux unique ou multiple avec de nombreuses atypies et des vaisseaux nombreux parfois congestifs. (Hématéïne-éosine 400x)

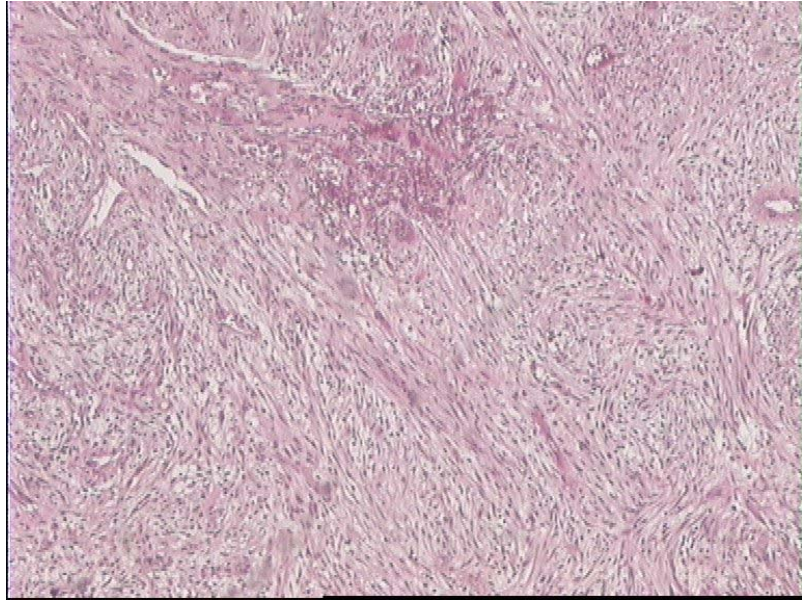


Figure13 : Gliosarcome: Composante sarcomateuse fuso-cellulaire. (Hématéine-éosine 40x)

DICUSSION

I- EPIDEMIOLOGIE :

1- INCIDENCE ET FREQUENCE :

L'incidence des tumeurs gliales, en général, et celle des glioblastomes en particulier augmente avec l'âge (9). Cette dernière est estimée d'après les travaux du CBTRUS (brain tumor registry of the united states) être de 7 - 9/100.000/an (10), représentant ainsi 50% à 60% des tumeurs astrocytaires.

Les études épidémiologiques sont nombreuses mais difficiles à analyser (tableau VII et figure 14) : absence de registres nationaux, difficultés des classifications histologiques, séries neurochirurgicales ou neuropathologiques, variabilité des critères d'analyse..., de façon globale elle rapportent pratiquement toutes une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales primitives, et donc des glioblastomes, ces dernières décennies (11). Cette augmentation a reçu essentiellement deux explications hypothétiques (10) :

- La généralisation des moyens diagnostiques, scanner et IRM permettant ainsi le diagnostic de cas méconnus.
- La seconde possibilité est liée tout simplement à l'augmentation de l'espérance de vie.

Tableau VII : Estimation du taux d'incidence annuel des glioblastomes et astrocytomes dans différents pays (pour 100.000 habitants).

Auteur	Pays	Périodes	Nombres de Glioblastomes et Astrocytomes	Taux d'incidence annuelle/100.000 hab
• Ahsan (155)	Etas-Unis	1981-1990	8572	3,4
• Crowley (156)	Irlande	1984-1988	80	3,0
• Dalessandro (157)	Italie	1986-1991	62	9,0
• Preston Martin (158)	Australie	1982-1990	1537	4,1
• Davis (159)	Etats-Unis	1985-1989	3752	4,7
• Helseth (160)	Norvège	1983-1992	2093	5,0
• Kuratsu (161)	Japon	1989-1994	261	2,4
• Counsell (162)	Ecosse	1989-1990	99	6,6
• Poberskin (163)	Angleterre	1992-1997	743	8,0

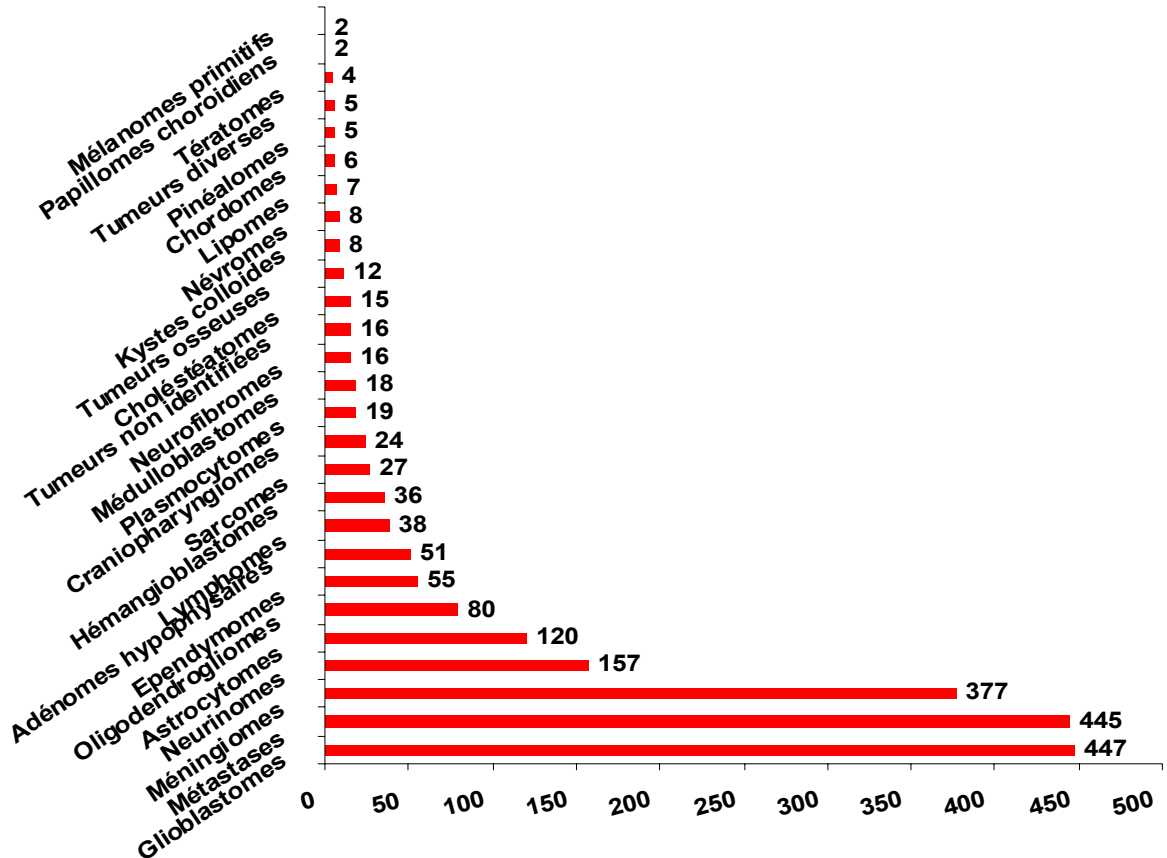


Figure 14 : Diagramme schématisant la répartition de 2000 tumeurs cérébrales, de 1969 à 1983, dans le département de pathologie de l'hôpital Henri Mondor (Créteil).(2)

Le glioblastome à cellules géantes représente moins de 1% des tumeurs cérébrales et près de 5% des glioblastomes multiformes (12, 13). La fréquence du gliosarcome est estimée à 2% de tous les glioblastomes (14, 15, 16).

Dans notre série réalisée sur une période de 5 ans, nous avons constaté une fréquence de 14,28% des glioblastomes au sein des tumeurs cérébrales (primaires et secondaires), le gliosarcome a représenté 1,66% de tous les glioblastomes. On n'a pas observé de cas de glioblastome à cellules géantes. Ces données rejoignent celles publiées très récemment par Kleihues et al. (5) qui retrouve d'après une revue large de la littérature une fréquence de 12% à 15% des glioblastomes au sein des néoplasmes intracrâniens.

2- AGE :

Le glioblastome peut se manifester à tout âge, mais touche beaucoup plus l'adulte que l'enfant, avec un pic d'incidence entre 40 et 70 ans. (figure 15)

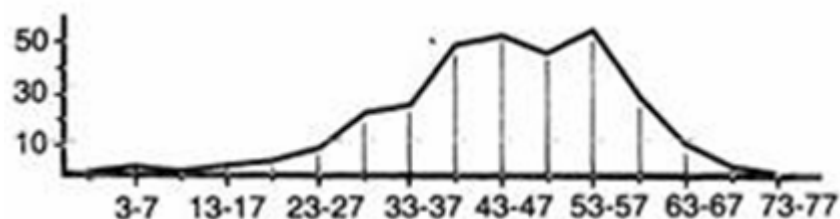


Figure 15 : Fréquence des glioblastomes selon l'âge. (2)

Dans une étude Suisse, l'âge moyen d'un groupe de patients atteints de glioblastomes était de 61,3ans, plus de 80% d'entre eux avaient plus de 50ans, 1% seulement avaient moins de 20ans. (73)

Chez l'enfant, les gliomes de haut grade s'avèrent rares, encore plus rare est le glioblastome. (11, 17). Dans une étude réalisée par la société française d'oncologie pédiatrique concernant 21 enfants atteints de gliomes de haut grade et réalisée entre 1990 et 2001, 3 cas de glioblastome ont été enregistrés soit 14%. (18)

Le glioblastome à cellules géantes semble survenir à un âge plus précoce (42-44ans) (19, 20). Cependant il reste exceptionnel chez l'enfant. Quand au gliosarcome, il atteint

préférentiellement la tranche des 40-70 ans. (14,15), de très rares cas sont rapportés chez l'enfant (74).

Dans notre série la moyenne d'âge est de 55,5 ans. La majorité des cas, soit 40% avait entre 51 et 60 ans. Nous avons noté l'atteinte de 3 enfants (5%), de ce fait nos données rejoignent celles disponibles dans la littérature.

3- SEXE :

Beaucoup d'auteurs s'accordent sur l'existence d'une légère prédominance masculine pour les glioblastomes, Chatel et al.(10) rapporte d'après une revue de la littérature un rapport hommes/femmes de 1,1 pour les glioblastomes. Dans une étude Américaine ainsi qu'une étude Suisse (figure 16) ce rapport s'avérait être de 1,2. (73, 75)

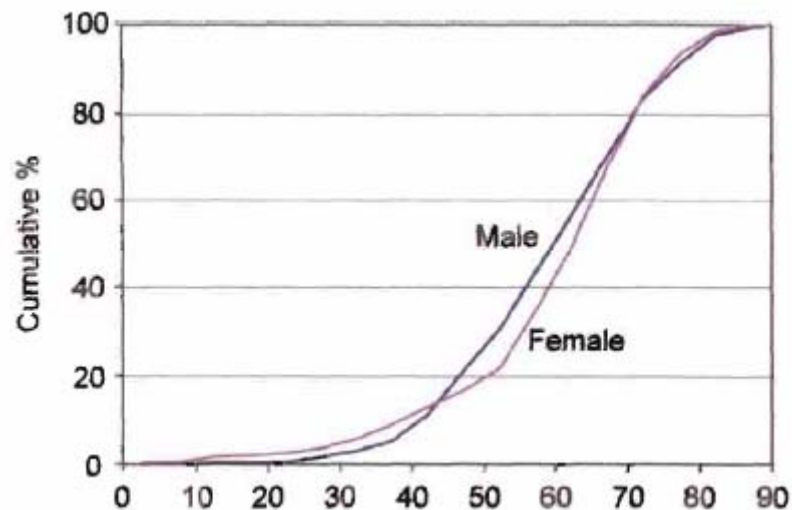


Figure 16 : Distribution selon l'âge et le sexe de 715 cas de glioblastomes recensés dans l'étude Suisse. (73)

Dans notre travail, nous avons constaté une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 3, ceci pourrait s'expliquer dans le contexte marocain par une plus grande accessibilité culturelle et économique du sexe masculin aux systèmes de soins.

4- LOCALISATION :

Le glioblastome se localise de façon préférentielle au niveau de la substance blanche sous corticale des hémisphères cérébraux(10), dans une série de 987 glioblastomes de l'hôpital universitaire de Zurich, les localisations les plus fréquentes étaient temporale

dans 31% des cas, pariétales dans 24% des cas, frontales dans 23% des cas, et occipitales dans 16% des cas (5). La localisation au niveau des noyaux gris centraux ou du tronc cérébral n'est pas exceptionnelle, en particulier chez l'enfant, tandis que le siège intra ventriculaire, cérébelleux ou spinal reste très rare. (5)

En effet, au sein de la population de notre étude, 98,33% des localisations étaient sus tentorielles, nous avons cependant rapporté le cas d'un enfant où la tumeur était localisée au niveau cérébelleux, ce qui est très rare.

5- FACTEURS DE RISQUE :

Ils sont communs aux autres gliomes, et peuvent être séparés en facteurs intrinsèques et extrinsèques :

5.1- Facteurs intrinsèques :

5.1.1- Sexe :

Comme mentionné précédemment, une légère prédominance masculine a été rapportée dans la plupart des écrits, cette association statistiquement significative n'a reçu à ce jour aucune explication.

5.1.2- Facteurs ethniques :

Les tumeurs gliales sont moins diagnostiquées chez les sujets d'origine afro-américaine aux Etats-Unis, plus fréquentes dans l'ethnie maorie en Nouvelle-Zélande.(21)

Une étude cas-témoins italienne a mis en évidence un risque plus élevé pour les sujets de groupe sanguin A. (22)

L'origine caucasienne de nos malades ne semble pas augmenter le risque de survenue d'un glioblastome. Le groupe sanguin O était le plus retrouvé (45%) et semble lié à un biais de recrutement, puisque l'on sait très bien qu'à la différence de la population européenne où le groupe A est très fréquent, la population d'origine africaine, et donc marocaine, connaît une très grande fréquence du groupe sanguin O.

5.1.3- Facteurs génétiques :

Le diagnostic d'un gliome en général, d'un glioblastome en particuliers, en dehors de son âge habituel, doit faire suspecter une prédisposition génétique sous-jacente et conduire à la réalisation au moins d'un arbre généalogique de la famille. Un certain nombre d'anomalies génétiques ont été identifiées (9, 10) :

a- Neurofibromatose de type1 :

C'est une affection à transmission autosomique dominante liée à une mutation en 17q11, la prévalence de cette maladie est de 1/4000. (23). Les tumeurs cérébrales pouvant être observées sont plutôt des astrocytomes de bas grade, plus rarement des glioblastomes.

b- Syndrome de Li-Fraumeni :

Il s'agit d'un syndrome dont la transmission est autosomique dominante, caractérisé par la survenue chez des sujets jeunes de sarcomes des tissus mous, de carcinomes mammaires, d'ostéosarcomes, de tumeurs cérébrales (glioblastomes, médulloblastomes, épendymomes), et de cortico-surrénales. (25)

Il correspond à une mutation germinale de l'oncogène codant la protéine P53 et localisé en 17p13, l'absence de cette protéine entraîne une accélération du cycle cellulaire, une inhibition de l'apoptose et une instabilité génomique à l'origine de la genèse tumorale.

c- Syndrome de Turcot :

Il s'agit d'un syndrome à transmission autosomique dominante, caractérisé par l'association de polypes, d'une polypose ou d'un adénocarcinome colique et d'une tumeur cérébrale maligne. (26)

Le syndrome de Turcot de type1 associe glioblastome et polypose colique sans caractère familial. (27)

d- Autres :

En dehors des syndromes déjà cités, il est possible d'observer la survenue de glioblastomes dans certaines familles. (28, 29 ,30 ,31)

Les progrès de la génétique et la connaissance des gènes impliqués dans le développement de ces tumeurs devraient conduire à l'identification croissante de nouvelles formes de tumeurs cérébrales familiales.

5.2- Facteurs extrinsèques :

5.2.1- Facteurs socio-démographiques :

Plusieurs études ont mis en évidence un risque accru de tumeur cérébrale dans les catégories sociales les plus favorisées (9), cette distinction pourrait être mise sur le compte d'un biais de détection du fait de la facilité d'accès de ces catégories aux soins bénéficiant ainsi d'un meilleur système de prévention et de diagnostic.

5.2.2- Antécédents médicaux :

Le rôle d'une irradiation ionisante est bien établi (traitement des lésions du cuir chevelu, radiographies cranio-faciales ou odontologiques itératives...). (10, 32)

Un antécédent de traumatisme crânien ne semble pas augmenter le risque de développer une tumeur cérébrale. (2)

Aucun lien entre la consommation d'alcool ou de tabac et la survenue de tumeur cérébrale n'a été mis en évidence. (2, 9)

A l'inverse, de façon récente, une étude épidémiologique conduite en Allemagne (33) a montré une association inverse entre le développement d'une tumeur gliale et la présence de maladies allergiques (asthme, eczéma) et/ou d'antécédents de maladies infectieuses répétitives (rhume, grippe) ; elle révèle une réduction de 30% du risque. Ces données semblent indiquer l'influence possible de facteurs immunologiques dans le développement des tumeurs gliales.

5.2.3- Facteurs alimentaires :

Le rôle de l'Aspartame a été incriminé, sans jamais être confirmé.(34)

L'alimentation contenant des dérivés nitrés (salaison, corned-beef) a été aussi suspectée et reste controversée.(32)

Le rôle des produits dérivés du traitement par le chlore des eaux de boisson a récemment été évoqué, cependant sans preuve formelle.(35)

5.2.4- Facteurs environnementaux :

Des hypothèses sur des facteurs de risque liés au mode de vie rural ont été avancées sans jamais être prouvées. (32)

Le rôle pathogène des champs électro-magnétiques à basse fréquence sur l'induction des oncogènes n'a été prouvé qu'expérimentalement, mais les conclusions d'innocuité demeurent contestées et de vastes programmes épidémiologiques restent en cours. (36)

5.2.4- Facteurs professionnels :

Le risque paraît accru chez les ouvriers du caoutchouc, des métaux (plomb en particulier), ainsi que l'industrie des produits pétroliers et nucléaires. (37)

L'exposition aux dérivés nitrés et au chlorure de vinyle est considérée comme un facteur de risque avéré, cette constatation a été prise uniquement sur des bases expérimentales. (37)

L'exposition fréquente aux pesticides chez les agriculteurs a été mise en cause (38), mais aucun lien de causalité directe n'a été affirmé.

En conclusion, les connaissances épidémiologiques dans le domaine des tumeurs cérébrales primitives, gliales en particulier, sont encore limitées, les facteurs de risque potentiels étudiés à ce jour sont nombreux et les réponses négatives ou peu concluantes sont les plus fréquentes.

II- PATHOGENIE :

L'oncogénèse des glioblastomes ne se différencie pas des modèles de cancérologie générale, elle implique soit une amplification ou une surexpression d'oncogènes dominants, soit une mutation ou une délétion de gènes suppresseurs de tumeurs (antioncogènes).(40)

1- ONCOGENES :

Les oncogènes codent pour des récepteurs aux facteurs de croissance impliqués dans le déclenchement du cycle cellulaire. Dans les glioblastomes le principal oncogène est le EGFR (epidermal growth factor receptor)(40). Son activation se fait soit par amplification (augmentation de nombres de copies), soit par mutation, lui confèrent une activité tyrosine-kinase permanente sans avoir besoin à fixer le ligand TGF α (transforming growth factor), cette altération confère à la cellule gliale une augmentation de la vitesse de croissance, une inhibition de l'apoptose, une capacité d'invasion et d'induction d'Angiogénèse.(41, 42). (Figure12, Tableau VIII). Ces altérations génomiques pourraient être une bonne voie de traitement ciblé des glioblastomes à base de molécules anti-angiogéniques.

2- GENES SUPPRESSEURS DE TUMEURS :

Les gènes suppresseurs de tumeurs, ou antioncogènes, codent pour des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la stabilité du génome (réparation), les interactions avec la matrice extra-cellulaire ou avec les autres cellules.

Le gène P₅₃ (P pour protéine) localisé sur le chromosome 17p13.1 est à ce jour le plus important des gènes du cancer. Son inactivation est source d'instabilité génomique favorisant ainsi la survenue d'altérations génétiques supplémentaires facilitant la progression tumorale(40, 41, 43, 44). (Figure17)

La délétion des gènes contigus P₁₆/CDKN2A, P₁₅/CDKN2B (inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines) et P₁₄/ARF (alternative reading frame) en 9p est fréquente dans les glioblastomes. Elle est associée à l'inactivation de l'antioncogène RB₁(RB pour rétinoblastome) en 13q14, CDK₄ et CDK₆ qui sont des kinases dépendantes des cyclines ne

sont plus inhibées par P₁₆ et P₁₅. Elles vont entraîner la phosphorylation de la protéine Rb qui devient alors inactive et ne peut plus bloquer le cycle cellulaire.(45, 46)

Le gène PTEN/MMAC1(protéine phosphatase and tensin homology et mutated in multiple advanced cancers) en 10q23.3 code pour une enzyme à activité phosphatase qui joue un rôle primordial dans la transduction du signal intra-cellulaire. L'inactivation de PTEN/MMAC1 est à l'origine d'une inhibition de l'apoptose, d'une dérégulation du cycle cellulaire, ainsi que d'une augmentation des capacités invasives de la cellule.(47, 48, 49, 50). (Tableau VIII).

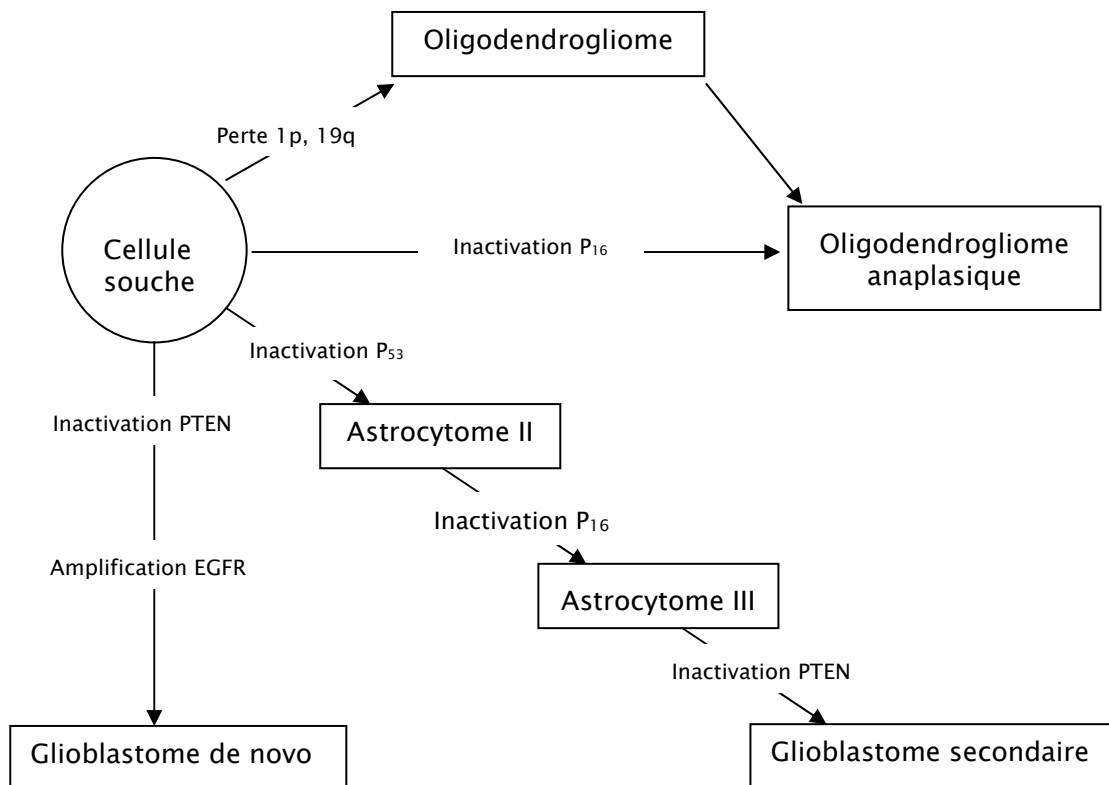


Figure17 : Schéma simplifié des grandes voies de l'oncogénèse des tumeurs gliales de haut grade.(40)

Tableau VIII : Conséquences des principales altérations génétiques sur le phénotype tumoral (40)

Génotype / Phénotype	Inactivation P ₅₃	Inactivation P ₁₆	Inactivation PTEN	Activation EGFR
• Accélération cycle	+	+	+	+
• Inhibition apoptose	+		+	+
• Invasion		+	+	+
• Angiogénèse	+	+		+
• Instabilité génétique	+			

3- ACTIVATION DE LA TELOMERASE :

La télomérase empêche le raccourcissement des télomères (séquences répétitives d'ADN situées à la partie distale des chromosomes et responsable de leur stabilité) au cours des divisions cellulaires. Elle évite la sénescence et la mort cellulaire. Elle est normalement inactive dans la plupart des tissus (à l'exception notable de la lignée germinale). Quand elle s'associe aux altérations des oncogènes et anti-oncogènes, elle joue un rôle majeur dans le processus de transformation cancéreuse. Elle est corrélée au grade histologique et elle est présente dans la majorité des gliomes malins.(40, 47)

4- GLIOBLASTOME PRIMAIRE ET GLIOBLASTOME SECONDAIRE :

Deux profils moléculaires exclusifs ont été décrits dans les glioblastomes. En effet soit le glioblastome apparaît de novo (glioblastome primaire), cas le plus fréquent, soit il constitue l'aboutissement de la progression tumorale d'un gliome de plus bas grade (glioblastome secondaire). (5, 40)

L'anomalie génétique la plus caractéristique des glioblastomes primaires est l'amplification et/ou le remaniement du gène EGFR. A l'apposé, et de façon attendue, les mutations de P₅₃, fréquentes dans les astrocytomes de bas grade, sont retrouvées dans les glioblastomes secondaires.(51, 52). (Figure18)

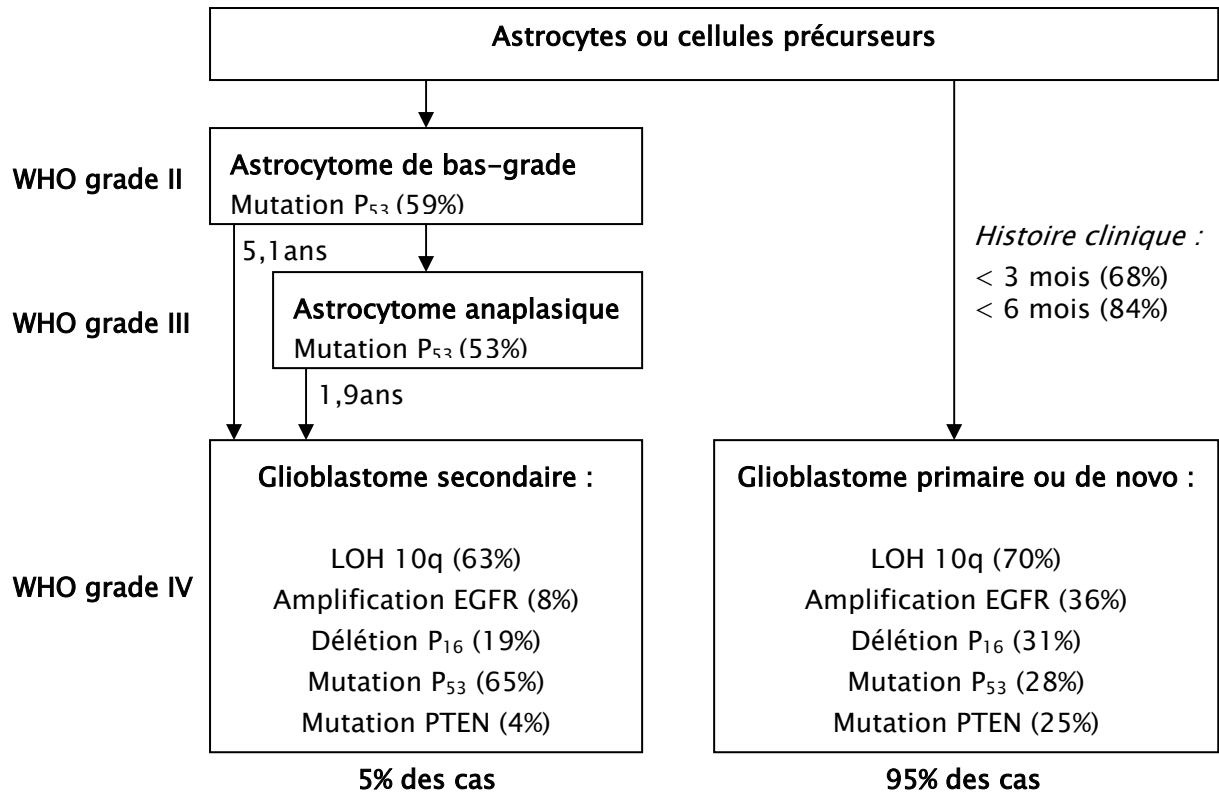


Figure 18 : Altérations génétiques des glioblastomes primaires et secondaires. (5)

5- GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES ET GLIOSARCOME :

Le glioblastome à cellules géantes est caractérisé par la fréquence de mutation du gène P_{53} et du gène $PTEN$. Il est typiquement caractérisé par la rareté de l'amplification ou de la surexpression de l'EGFR, ou encore de la mutation de P_{16} (5, 12, 13). Ces constatations indiquent que le glioblastome à cellules géantes possède un profil hybride entre un glioblastome primaire, où les mutations du gène $PTEN$ sont fréquentes, et un glioblastome secondaire, vu la fréquence des remaniements du gène P_{53} . (Tableau IX)

Tableau IX : Profil clinique et génétique du glioblastome à cellules géantes comparé à celui des glioblastomes primaires et secondaires.(5)

Profil	Glioblastome primaire	Glioblastome à cellules géantes	Glioblastome secondaire
• Début clinique	De Novo	De Novo	Secondaire
• Histoire clinique	1,7mois	1,6mois	>25mois
• Âge du diagnostic	55ans	42ans	39ans
• Sexe ratio M/F	1,4	1,1	0,8
• Mutation du PTEN	32%	33%	4%
• Amplification EGFR	39%	5%	0%
• Mutation P ₅₃	11%	84%	67%
• Délétion P ₁₆	36%	0%	4%

Le gliosarcome présente des mutations des gènes PTEN, P₁₆, et P₅₃, beaucoup moins fréquemment une amplification ou surexpression du gène EGFR (5, 14, 15,16). Ceci suggère qu'il possède un profil particulier, similaire à celui du glioblastome primaire, excepté le fait de la rareté de l'amplification du EGFR. Nous soulignons aussi que ces altérations moléculaires sont présentes aussi bien dans la composante gliale que dans la composante sarcomateuse du gliosarcome, ce qui indique une origine monoclonale très probable.(5, 53). (Tableau X)

Tableau X : Profil clinique et génétique du gliosarcome comparé à celui du glioblastome primaire

Profil	Glioblastome primaire	Gliosarcome
• Histoire clinique	1,7mois	2mois
• Âge du diagnostic	55ans	56ans
• Sexe ratio M/F	1,4	1,65
<hr/>		
• Mutation du PTEN	32%	38%
• Amplification EGFR	39%	0%
• Mutation P ₅₃	11%	23%
• Délétion P ₁₆	36%	37%

6- INVASION ET ANGIOGENESE :

6.1- Invasivité des glioblastomes :

La capacité à infiltrer le tissu cérébral est une caractéristique essentielle des glioblastomes. Elle est à l'origine de récurrences à distance et explique l'impossibilité de chirurgie curative de ces tumeurs. Toutefois, elle diffère de l'invasion de la plupart des autres tumeurs malignes humaines par l'absence d'un potentiel métastatique (54). De rares cas de métastases systémiques ont été décrits (55, 56, 57). L'absence de drainage lymphatique et l'occlusion précoce des veines intra tumorales sont des explications classiques (58, 59). Les mécanismes moléculaires ne peuvent être séparés de ceux impliqués dans l'Angiogenèse.

6.2- Angiogenèse :

Outre leurs capacités invasives, les glioblastomes sont caractérisés par une néovascularisation abondante. Les cellules tumorales sous l'influence de plusieurs facteurs, dont l'hypoxie, secrètent des substances angiogéniques ; le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le FGF (fibroblast growth factor) sont les plus connus (60). Ces derniers vont se fixer sur des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules endothéliales

adjacentes et induire leur prolifération et l'acquisition de nouvelles propriétés facilitant la migration cellulaire (Angiogénèse fonctionnelle). (61, 62, 63).

A côté de ces facteurs angiogéniques vrais, on retrouve les métalloprotéases, le système urokinase-plasminogène avec ses activateurs (UPA) et ses inhibiteurs (PAI₁, PAI₂), les cathepsines (B,D,L), ces protéinases vraisemblablement libérées par les cellules tumorales dégradent la matrice extra-cellulaire facilitant la migration des cellules endothéliales via les intégrines et les cadérines (40, 54, 60), permettant ainsi la constitution d'une vascularisation intra tumorale. Ceci démontre l'existence d'une véritable angiogénèse fonctionnelle des glioblastomes (66) :

- Une vascularisation périphérique associées à des vaisseaux qui pénètrent à l'intérieure de la tumeur.
- Une vascularisation centrale (hilaire) constituée de vaisseaux de type sinusöide

Récemment un nouveau peptide ,l'adrénomédulline, a été découvert comme molécule impliquée dans la croissance cellulaire et l'angiogénèse (64, 65). Une forte expression de l'ARNm de l'adrénomédulline a été mise en évidence dans les glioblastomes ainsi que dans d'autres néoplasmes, et pourrai être expliquée par l'induction hypoxique.

L'Adrénomédulline représente un maillon « clé » dans les interactions entre les cellules tumorales et leur micro-environnement. Son rôle dans les étapes du processus angiogénique, de croissance et de progression tumorale reste sujet à de nombreux projets de recherche.(67)

Enfin, il faut dire que la modulation thérapeutique de l'angiogénèse a suscité et suscite encore beaucoup d'espoir dans le traitement des glioblastomes.(66)

III- PHYSIOPATHOLOGIE :

1- AUGMENTATION DE LA PRESSION INTRA CRANIENNE (PIC) :

Les principales structures intra crâniennes (tissu cérébral, sang intra vasculaire, liquide cérébro-spinal) sont contenues dans une boîte crânienne inextensible ; par conséquent l'augmentation du volume dû au développement tumoral et à l'œdème vasogénique qui l'entoure doit être compensé par une réduction du volume du liquide céphalo-rachidien ou du compartiment sanguin car le cerveau est incompressible. Cette capacité de compensation est temporaire et limitée ; une fois dépassée, la pression intra crânienne augmente rapidement ce qui entraîne une détérioration de la circulation cérébrale et finalement un engagement cérébral. (68, 69, 70)

2- MODIFICATIONS DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE (BHE) :

Ces modifications sont plutôt fonctionnelles et non anatomo-histologiques. Elles sont limitées au pourtour de la tumeur, mais peuvent parfois la déborder. Il s'agit essentiellement d'une augmentation de la perméabilité à l'eau, aux électrolytes et aux grosses molécules hydrophiles, ce qui entraîne un œdème cérébral dit vasogénique, qui peut persister voire même se majorer après excision de la tumeur. Il montre une sensibilité spectaculaire aux corticoïdes. (68, 70)

L'augmentation de la perméabilité capillaire est la conséquence de l'action de facteurs diffusibles libérés par les cellules tumorales, tel le VEGF, PAF(platelet aggregating factor), les dérivés d'acide arachidonique, les radicaux libres et probablement d'autres substances non encore identifiées.(71, 72)

IV- SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

1- DELAI DU DIAGNOSTIC :

Le délai de révélation de la maladie est toujours précoce, du fait de l'évolutivité rapide des glioblastomes. Plus de la moitié des patients consultent dans un délai ne dépassant pas 3mois (5). Nos données concordent avec celles de la littérature puisque 80% de nos malades ont consulté dans les 3mois après le début des symptômes.

2- SIGNES CLINIQUES :

Le mode d'expression du glioblastome est celui de tout processus expansif intra crânien, agissant par deux mécanismes : l'infiltration tumorale du parenchyme cérébral, et les phénomènes compressifs liés à l'œdème péri lésionnel, aux compressions veineuses ou au blocage des voies du liquide cérébro-spinal. En plus de ces deux mécanismes, un syndrome d'atteinte de l'état général est très fréquent, mal expliqué, attribué aux altérations immunitaires ou métaboliques liées à la tumeur.(10, 76)

2.1- Signes neurologiques directement liés à la lésion :

Les glioblastomes de localisation corticale et cortico-sous-corticale peuvent entraîner des phénomènes épileptiques et/ou déficitaires dont la sémiologie dépend de la localisation lésionnelle. (Tableau XI)

Tableau XI : principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale. (69)

Localisation tumorale	Signes cliniques
Frontale	Syndrome frontal avec désinhibition, troubles de l'attention, grasping, amnésie rétrograde
Pariétale	Hémi hypoesthésie, hémiastériognosie, quadranopsie inférieure contro-latérale, aphasie et apraxie (hémisphère dominant)
Temporale	Aphasie (hémisphère dominant), troubles mnésiques, quadranopsie supérieure contro-latérale
Occipitale	Syndrome d'hypertension intra crânienne isolé
Chiasmatique	Hémianopsie latérale homonyme contro-latérale
Noyaux gris et capsule interne	Déficit sensitivo-moteur contro-latéral, Hémiparésie proportionnelle
Cérébelleuse	Syndrome cérébelleux statique (vermis), ou cinétique (hémisphères cérébelleux)
Tronc cérébral	Atteinte des paires crâniennes (nystagmus, tétraparésie, hypoesthésie, dysarthrie, troubles de déglutition...

2.2- Signes liés au caractère expansif de la lésion :

Il s'agit du syndrome d'hypertension intra crânienne, qui peut se manifester soit par un simple tableau céphalalgique focale, soit par un tableau plus complet associant céphalées, vomissements et troubles visuels, éventuellement un œdème papillaire au fond d'œil. (76)

Une fois l'hypertension décompensée ; des troubles de la conscience s'installent allant de la simple obnubilation jusqu'au coma profond.(76)

2.3- Signes de dysfonctionnement général :

Représentés par l'asthénie notable, la perte de l'élan vital, des difficultés à poursuivre des tâches nécessitant une concentration prolongée, une diminution de la libido, et l'apparition de réactions anxieuses exagérées. Ces symptômes sont le plus souvent notés par l'entourage que par le patient lui-même. (10, 76)

Rappelons que dans notre série, les céphalées et l'impotence fonctionnelle étaient de loin les motifs de consultation les plus fréquents. Nous avons observé un syndrome

déficitaire dans 91,66% et un syndrome d'hypertension intra crânienne complet dans 61,66%, alors que les crises épileptiques étaient plus rares(11,66%), nous avons rapporté aussi le cas d'un syndrome cérébelleux ; mode d'expression rare du glioblastome (5).

V- BIOLOGIE :

Les examens biologiques standards ne sont d'une aucune utilité diagnostique, mais doivent être réalisés dans le cadre du bilan pré-opératoire, car ils peuvent avoir des répercussions sur l'opérabilité du malade (68). Un bilan minimal sera réalisé : un hémogramme, un bilan d'hémostase, un bilan rénal, une glycémie, et un groupage sanguin.

Ce bilan a été réalisé chez tous nos patients. L'hyperleucocytose rencontrées chez certains de nos malades (8 cas soit 13,33%) pourrait être expliquée par la prise de corticoïdes. Cependant elle doit faire craindre avant tout la greffe d'un abcès cérébral et au moindre doute des prélèvements à but bactériologique doivent être réalisés.

Le reste des examens est à demander en fonction du contexte clinique.

VI- APPORT DE L'IMAGERIE :

Trois types d'imagerie sont disponibles actuellement en pratique clinique : la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et les imageries métaboliques.

1- TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE :

Le glioblastome apparaît en général comme une lésion volumineuse, aux contours irréguliers, extrêmement hétérogènes avec de nombreuses zones hypodenses (nécrotiques), l'œdème périphérique est impossible à séparer de l'infiltration tumorale. Après injection, la prise de contraste est très hétérogène, parfois annulaire réalisant la classique image en cocarde qui n'est pas spécifique (76, 77, 78). (figures19)



Figure19 : TDM cérébrale en coupe axiale montrant une lésion de 6cm pariétale gauche, noter le réhaussement hétérogène par le produit de contraste et l'œdème péri tumoral (flèche). (78)

2- IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE :

Elle est plus performante que le scanner et tend à être actuellement réalisée de première intention dans la pathologie tumorale intra crânienne. Les séquences T_1 , T_2 et en flair sont les plus couramment utilisées (79, 80, 83). C'est aussi l'examen de choix dans le repérage stéréotaxique pour l'exérèse tumorale ou la radiothérapie.

Il s'agit en général d'une volumineuse masse très hétérogène hypointense en séquence pondérée T_1 et hyperintense en séquence pondérée T_2 , elle se réhausse de façon importante après injection de Gadolinium et enserme les zones de nécrose (76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 92). (Figure20, 21)

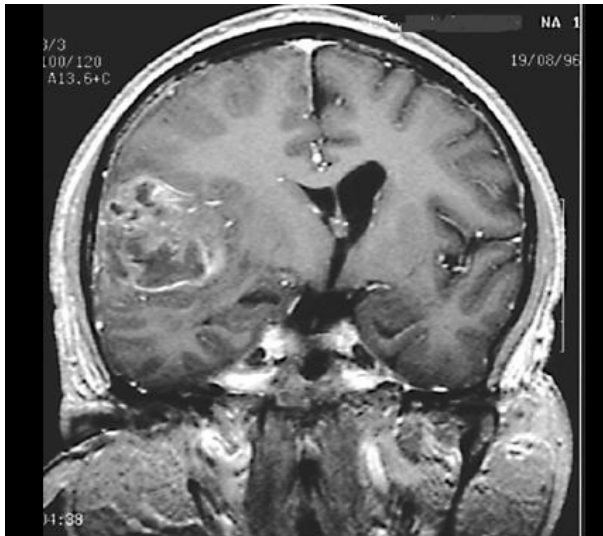


Figure20 : IRM en coupe coronale, séquenceT₁, processus frontal droit hétérogène partiellement nécrotique, entouré d'œdème et se réhaussant en périphérie de façon hétérogène après injection de gadolinium.(80)



Figure21 : IRM en coupe axiale, séquenceT₂, vaste zone d'hypersignal intéressant la région fronto-pariété-temporale, le diagnostic différentiel entre processus infiltrant à distance et œdème péri lésionnel est impossible sur cette séquence.(80)

La spectroscopie IRM, qui permet d'analyser le profil métabolique de la lésion, montre un pic de choline élevé, le pic de la N-Acéthyl-Aspartate est effondré, on note aussi la présence de lactates et de lipides.(86, 87). (Figure22)

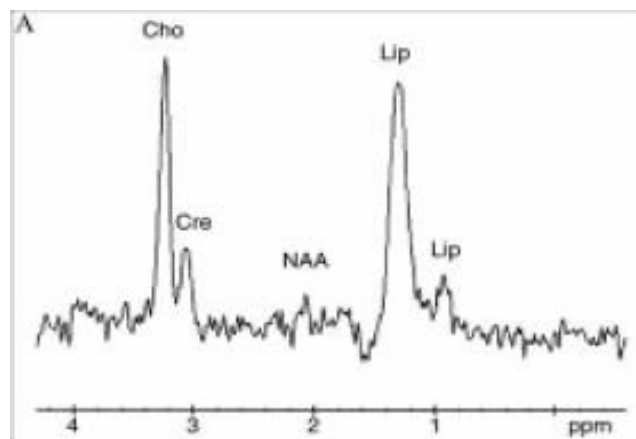


Figure22 : Spectre enregistré au niveau d'un glioblastome du corps calleux ; importante élévation de pic de choline (cho), effondrement du pic de la N-Acéthyl-Aspartate (NAA), et important pic de lipides à 1,3ppm signant la nécrose.(76)

L'IRM fonctionnelle, en exploitant les propriétés magnétiques de l'hémoglobine, permet d'établir une véritable cartographie fonctionnelle pré opératoire (correspondance anatomie-fonction) (81, 92). (Figure23)

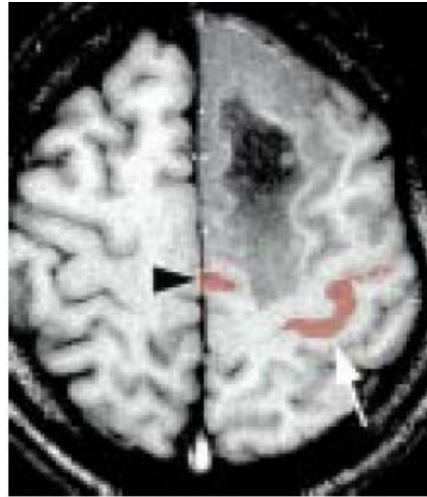


Figure23 : IRM d'activation montrant un glioblastome frontal gauche. Superposition d'une cartographie obtenue lors d'une séance de finger tapping (alternance de périodes de tappotement de l'index droit et de repos) et d'une coupe axiale en séquence T₁. L'aire motrice de la main (flèche) et une partie de l'aire motrice supplémentaire (tête de flèche) sont localisées et leur situation par rapport à l'infiltration tumorale permet de juger des possibilités d'exérèse. (76)

L'IRM de diffusion (calcul des coefficients de diffusion moléculaires) permet de tracer les limites entre substance grise et substance blanche de façon extrêmement précise. l'IRM de perfusion permet d'apprécier l'hémodynamique au niveau des micro vaisseaux (angiogénèse tumorale). Ces deux derniers examens sont actuellement réservés aux protocoles de recherche.(82, 84). (Figure24)

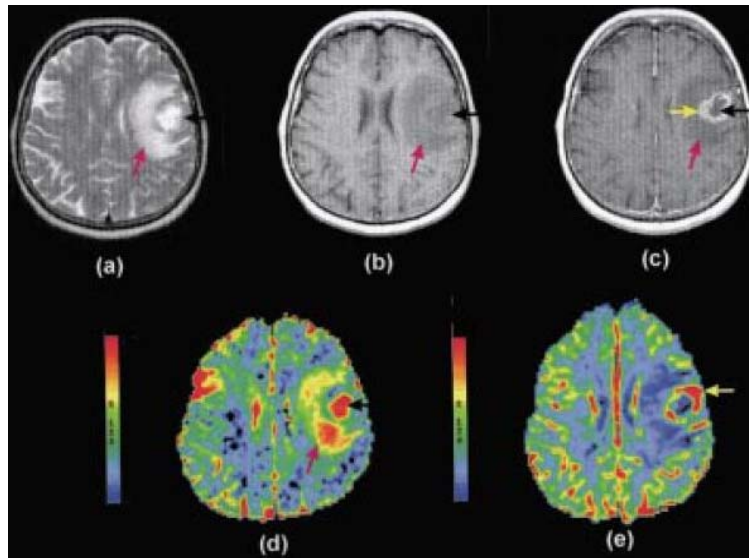


Figure 24 :IRM en coupes axiales révélant un glioblastome frontal ; (a) :séquenceT₂, (b) :séquenceT₁ sans injection de Gadolinium, (c) : séquenceT₁ après injection de Gadolinium, (d) : cartographie de diffusion, (e) : cartographie de perfusion.

La zone centrale hypointense enT₁, hyperintense en T₂, présente un coefficient de diffusion apparent élevé et une zone de perfusion périphérique reproduisant le contraste, l'œdème péri tumoral a également un coefficient de diffusion apparent élevé.(82)

3- IMAGERIE METABOLIQUE :

Deux types sont actuellement disponibles en pratique et en complément au diagnostic radiologique conventionnel ; l'imagerie métabolique par émission de photon isolé (SPECT) et la tomодensitométrie par émission de positrons (TEP).

Elles permettent d'analyser le métabolisme tumoral sans le modifier, leur intérêt réside surtout dans le suivi thérapeutique et le pronostic, ainsi par exemple l'on pourra distinguer entre une reprise évolutive tumorale et une radionécrose, juger de l'efficacité d'une chimiothérapie et limiter les zones tumorales actives.

3.1- Imagerie métabolique par émission de photons isolés (SPECT) :

Elle se base sur l'émission monophotonique de marqueurs radio-actifs. Plusieurs types sont utilisés (85, 88) :

- Marqueurs de flux intra parenchymateux : Hexaméthyl-propylène-amine-oxine (HMPAO) et Ethyl-cystéinate-dimer (ECD).
- Marqueurs de l'activité métabolique : Thallium201 et ^{99m}Tc-méthoxy-iso-butyl-isonitril (MIBI). (Figure25)
- La captation des acides aminés par ¹²³I-alpha-méthylthyrosine (IMT).

Cet examen réalisé au MIBI permet de différencier une radionécrose d'une récurrence tumorale avec une spécificité de 92% et une sensibilité de 88%. (88)

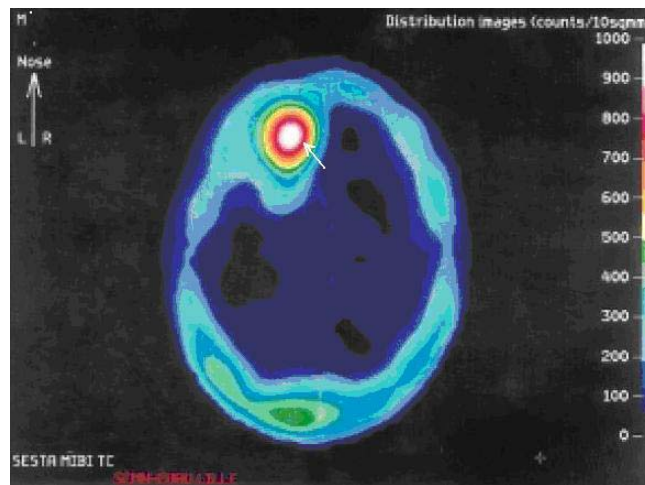


Figure25 : coupe tomoscintigraphique axiale montrant une fixation anormale du ^{99m}Tc Sestamibi en regard de la région frontale gauche (flèche) en faveur d'une récurrence tumorale. (85)

3.2- Imagerie par tomographie par émission de positrons (TEP) :

Les paramètres métaboliques dont l'exploration par la TEP s'est révélée être la plus riche jusqu'à ce jour sont la consommation de glucose (mesurée en utilisant le ¹⁸F-FDG : ¹⁸F-Fluorodéoxyglucose) et la captation d'acides aminés (utilisant soit la ¹¹C-méthionine, soit la ¹⁸F-Thymidine ou ¹⁸F-Thyrosine. (90, 91). (Figure26)

Cet examen permet le ciblage d'un geste biopsique stéréotaxique (points chauds ou « hot spots »), et de distinguer entre récurrence et radionécrose (encore plus performant que la SPECT). (89)

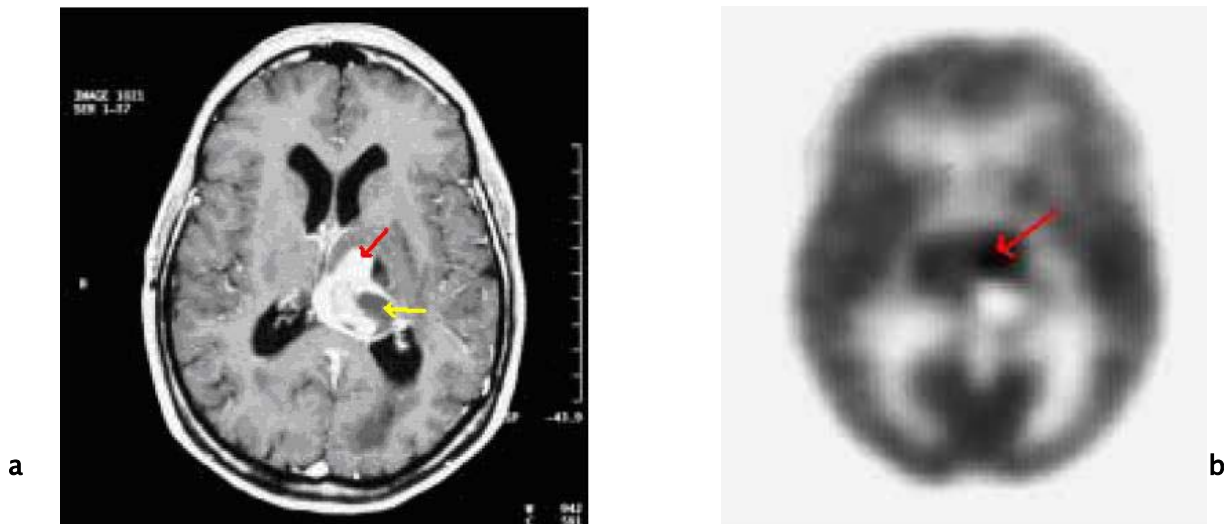


Figure 26 : IRM en coupe axiale(a), séquence T1 montrant un glioblastome du thalamus gauche ; la lésion présente une partie ventrale(flèche rouge) avec concentration homogène du produit de contraste et une partie dorsale kystique(flèche jaune) avec concentration inhomogène. La TEP au ^{18}F -FDG (b) montre un métabolisme du glucose très net aussi bien au niveau de la partie ventrale de la lésion qu'a celui de la substance grise dans son ensemble ; la PET a permis d'isoler avec exactitude le tissu tumoral actif (partie ventrale), la partie dorsale correspond à une nécrose tumorale. (79)

Dans notre étude, et pour des raisons économiques, de disponibilité et de rapidité d'accès, le scanner cérébral a été l'examen le plus réalisé (98,33%), alors que l'IRM n'a été pratiqué que dans 10% des cas, souvent en complément de la TDM. La captation du produit de contraste est une caractéristique essentielle des glioblastomes, elle témoigne de l'angiogénèse tumorale, elle a été notée chez 98,33% de nos malades. L'œdème cérébral est classique, il a été observé dans 88,33%, l'effet de masse qui en résulte a été noté dans 63,33% des cas. De ce fait les données radiologiques de nos patients sont concordantes avec celles décrites dans la littérature. La présence des calcifications tumorales est inhabituelle mais décrites au sein des glioblastomes (77), elle a été notée chez un patient.

VII- PRELEVEMENTS ANATOMOPATHOLOGIQUES :

I- OBJECTIFS :

Le diagnostic histopathologique reste indispensable, il permet :

- D'établir le diagnostic de glioblastome ; la classification et le grading recommandés sont ceux de l'OMS. (9, 41)
- De donner des critères pronostiques quand cela est possible.
- De préciser, si possible, l'index de prolifération (en précisant les conditions méthodologiques), tout en sachant que pris isolément un index de prolifération n'a pas de valeur diagnostique ni pronostique.

I- CONDITIONS PREALABLES AU DIAGNOSTIC :

Le prélèvement doit être représentatif de la lésion. Il doit être suffisamment volumineux pour permettre la réalisation des différentes techniques nécessaires à l'étude histopathologique. Si la lésion est hétérogène, ce qui est souvent le cas du glioblastome, des prélèvements multiples sont nécessaires.(9, 41)

3- PLACE DE L'EXAMEN EXTEMPORANE :

Il peut être utile dans le contexte des biopsies stéréotaxiques pour préciser si le prélèvement est ou non représentatif et s'il est suffisant pour l'étude histopathologique ultérieure. Dans le contexte de la chirurgie à ciel ouvert, une biopsie extemporanée est justifiée s'il y'a discordance clinico-radiologique, car le geste opératoire en dépend. (9, 131)

4-CONDITIONNEMENT DE LA BIOPSIE OU DE LA BIOPSIE-EXERESE :

- Etalements ou « smears » : De réalisation rapide, ces techniques sont recommandées pour le diagnostic (132, 133), dans le contexte de la biopsie extemporanée. Elles sont souvent réalisées en association avec des coupes à congélation à l'aide d'un cryosat.

– Fixation standard : Formol ou Formol Zinc, c'est sur ces prélèvements fixés que sont réalisés les études microscopiques et immunohistochimiques sur coupes en paraffine, souvent suffisantes pour un diagnostic histologique précis (9, 41). Quelques centres privilégient l'AFA (alcool-formol-acide acétique) recommandé par certains pour les études en biologie moléculaire. (9, 41)

5- PLACE DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE ET DES COLORATIONS SPECIALES :

L'immunohistochimie pourra être réalisée quand elle est utile pour le diagnostic positif ou différentiel. Dans ce dernier cas, elle va associer d'autres immunomarquages en fonction des éventuels diagnostics évoqués. L'anticorps anti protéine gliofibrillaire acide (GFAP) est le marqueur de choix pour la mise en évidence des cellules astrocytaires (4, 5, 41).

La détection de l'index de prolifération avec l'anticorps anti-Ki67 ou MIB1 est recommandée à visée pronostique (4), la détection immunohistochimique par anticorps de la P₅₃ ou du EGFR peut être réalisée à des fins de recherche. Leur valeur pronostique reste à ce jour controversée. (4, 5, 41)

6- PLACE DE LA CYTOGENETIQUE ET DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE :

Aucune altération génétique ou profil moléculaire ne s'est montré jusqu'à présent suffisamment fréquent ou spécifique pour être utilisé en pratique courante à visée diagnostic, en ce qui concerne la valeur pronostique de certaines altérations comme les mutations de la p₅₃ ou de l'EGFR, les résultats de la littérature sont contradictoires. En pratique courante, il est encore très tôt pour que la biologie moléculaire intervienne dès aujourd'hui dans le diagnostic ou la stratégie thérapeutique des glioblastomes.(4, 5, 41)

En conclusion, l'ensemble des procédures anatomopathologiques nécessaires au diagnostic a été rassemblé dans des Standards-Options-Recommandations (SOR), dont les plus récents ont été publiés par la Fédération nationale française des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) en 2002. (Tableau XII)

Tableau XII : Standards–Options–Recommandations pour le diagnostic histologique des glioblastomes.(9)

Standards :
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques : <ul style="list-style-type: none"> • Obtention d'un fragment représentatif de la lésion. • « Smears ». • Fixation et inclusion en paraffine. • Classification et Grading histopathologique (OMS)
Options :
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques : <ul style="list-style-type: none"> • Immunohistochimie (à visée diagnostic ou pronostic). • Classification et Grading selon d'autres classifications.
Recommandations :
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques : <ul style="list-style-type: none"> • Conditionnement pour : microscopie électronique, cytogénétique. • Congélation. • Corrélations anatomocliniques avant tout traitement. • Relecture des lames par un comité d'experts pour les cas difficiles.

L'analyse anatomopathologique des prélèvements de notre série a parfaitement répondu aux standards recommandés par la FNCLCC : fixation au formol puis inclusion en paraffine, la coloration qui a été choisie est l'hématéine-éosine, la classification et le grading adoptés étaient ceux de l'OMS. Le diagnostic de certitude a été établi dans tous les cas, ainsi aucun examen immunohistochimique n'a été nécessaire.

VIII- TRAITEMENT :

1- TRAITEMENT MEDICAL SYMPTOMATIQUE :

1.1-Corticoïdes :

Leur objectif principal est de lutter contre l'œdème cérébral en restaurant la barrière hémato-encéphalique. Le type de molécule, son dosage et le protocole d'administration ne sont pas clairement définis. La prednisone, la méthyl-prednisolone et la dexaméthasone ont toutes été utilisées dans différentes études et donnent des résultats comparables. (93, 94)

La dose minimale efficace doit être recherchée et réévaluée régulièrement, sans oublier les mesures d'accompagnement habituelles : régime pauvre en sel et en hydrates de carbone, supplémentation potassique et vitamino-calcique, mesures hygiéniques.

Dans notre étude, tous nos patients ont reçu de la méthyl-prednisolone par voie parentérale (100 à 500mg).

1.2-Antiépileptiques :

Systématiques en cas de crise inaugurale ou au cours de l'évolution. Leur utilisation en période péri opératoire est possible. Certains agents sont préférentiellement prescrits : acide valproïque, hydantoïne, carbamazépine, plus rarement les phénobarbituriques.

Sept de nos patients ont reçu ce traitement à titre curatif. Par ailleurs il a été instauré de façon systématique chez tous nos malades en post opératoire (valproate de sodium) à titre prophylactique, bien que cet effet ne soit pas prouvé, sa durée n'est pas clairement établie (9, 68, 93). Chez nos patients, on n'a noté aucune crise convulsive post-opératoire survenue de novo, le traitement anti-épileptique préventif a été instauré pour une durée minimale de 15 jours.

1.3-Anticoagulants :

Fréquemment requis, en raison des complications thrombo-emboliques qui peuvent survenir (30% des gliomes malins). L'héparine doit être instaurée en péri opératoire à titre préventif, le risque de saignement intra tumoral a été rapporté mais difficile à évaluer et semble être faible (9, 68). Aucun de nos patients n'a reçu ce traitement.

1.4-Antalgiques :

Utiles essentiellement à la phase palliative de la maladie. Le recours aux antalgiques de palier III est alors fréquent.(9, 68)

Tous nos patients ont reçu un traitement antalgique suivant les paliers de l’OMS.

1.5-Agents osmotiques :

Le Mannitol peut être utilisé dans le but de diminuer l’hypertension intra crânienne, son effet anti oedémateux est lié à la création d’un gradient osmotique trans-capillaire permettant une réduction de la teneur en eau du parenchyme cérébral.(68, 93)

1.6-Protecteurs gastriques :

Une protection gastrique par anti-H₂ ou IPP est recommandée en péri opératoire (corticothérapie, stress, douleur, anticoagulants...). (9, 68, 93)

Elle a été instaurée chez tous nos patients.

1.7-Prise en charge psychologique :

Un soutien psychologique du patient et de ses proches doit être instauré, avec l’aide éventuel d’un psychologue ou psychiatre.(9)

L’anxiété et la dépression sont classiques et doivent être traitées.

Dans notre contexte marocain, la religion et les traditions font que la famille reste encore le meilleur accompagnant du patient, lui offrant un soutien à la fois psychologique et socio-économique.

1.8-Rééducation :

Visant à réduire la spasticité et à améliorer la mobilité du patient. (9)

Elle a été systématique chez nos malades et commencée au service de neurochirurgie.

1.9-Soins palliatifs :

Ils sont adressés aux patients pour lesquels une abstention thérapeutique est décidée, ou pour ceux qui sont en échappement thérapeutique. (9)

2- TRAITEMENT CHIRURGICAL :

2.1- Principes d'anesthésie :

Comme toute anesthésie, une évaluation pré opératoire de l'état général et de l'état neurologique du patient est obligatoire et médico-légale. Elle permet de déterminer les risques et de prévenir les complications.

La neuro-anesthésie en particulier, doit répondre à quatre objectifs fondamentaux(68, 95) :

- Préserver pendant l'intervention les territoires cérébraux indemnes en veillant à la protection cérébrale et à la stabilité hémodynamique.
- Préserver l'autorégulation du débit sanguin cérébral vis-à-vis de la pression artérielle moyenne ainsi que la vasoréactivité cérébrale au CO₂.
- Obtenir une détente cérébrale optimale.
- Assurer un réveil précoce.

2.2- Chirurgie :

2.2.1- Objectifs :

L'acte neurochirurgical est au cœur du processus diagnostique et thérapeutique. Il vise trois objectifs(9, 10) :

- Obtenir des prélèvements tumoraux qui permettront de confirmer le diagnostic.
- Améliorer l'état clinique en réduisant le volume tumoral.
- Participer au traitement oncologique, notamment par la mise en place in situ d'implants chargés d'agents chimiothérapeutiques.

2.2.2- Modalités :

a- Biopsies à crâne fermé :

Elles sont généralement réalisées par stéréotaxie, s'appuyant sur le scanner ou l'IRM, et récemment par la TEP.(96, 97)

La biopsie sauf, cas particuliers, est réalisée sous anesthésie locale. Il est recommandé de réaliser plusieurs prélèvements le long de la trajectoire choisie, centrés sur les zones prenant le contraste ou métaboliquement actives. (Figure22)

La neuro-navigation devrait permettre prochainement de faciliter ce geste et de le rendre encore plus rentable, en indiquant le positionnement optimal de la craniotomie, de la corticotomie et des instruments de l'opérateur. (96)

Dans notre série les biopsies faites étaient majoritairement à crâne fermé (64%). Elles ont été réalisées à main levée au trocart de Sedan du fait du manque du plateau technique nécessaire au repérage stéréotaxique.

b- Chirurgie à crâne ouvert:

L'exérèse « totale » ou partielle de la lésion sera fonction des données topographiques lésionnelles et fonctionnelles, certains principes doivent être respectés (10, 98) :

- Prélèvements les plus volumineux possibles.
- Etiquetage des prélèvements en fonction de la zone d'exérèse (bordure, centre).
- N'utiliser les accessoires chirurgicaux (bistouri à ultrasons, laser), délétères pour l'histologie, qu'après avoir, dans la mesure du possible, fait la « cueillette » nécessaire et suffisante pour l'analyse anatomopathologique.

Les biopsies à crâne ouvert sont rarement réalisées de nos jours. Pratiquement un tiers des biopsies réalisées dans notre série étaient par une chirurgie à ciel ouvert. Devant le manque d'un matériel de repérage stéréotaxique, elle a été le seul moyen qui a permis de prélever les tumeurs à localisation profonde.

2.2.3- Indications :

Chaque fois que possible, l'exérèse chirurgicale optimale avec un risque fonctionnel minimum est le traitement de première intention ; les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, des données anatomiques et fonctionnelles, des supports techniques disponibles pour la chirurgie. Des aides techniques (IRM fonctionnelle pré opératoire, microscope, neuro-navigation...) peuvent aider à obtenir un juste équilibre entre deux objectifs souvent contradictoires : exérèse maximale et risque fonctionnel minimal. (9, 10)

Par ailleurs, de nombreuses équipes ne proposent pas de biopsie chez les gens âgés lorsque les données de la clinique et de l'imagerie sont suffisantes pour évoquer un glioblastome ou du moins un gliome de haut grade, quand ce n'est pas le cas, les experts recommandent de réaliser au moins une biopsie pour inclure ces patients dans des essais thérapeutiques. (9)

Dans notre contexte, le manque de moyens d'une chirurgie optimale est notable, sur cela, nous avons noté que l'exérèse était macroscopiquement complète dans 50% des cas, partielle dans 38,33% des cas. Les biopsies réalisées étaient majoritairement à crâne fermé au trocart, parfois à ciel ouvert. Nous n'avons noté aucun cas d'abstention thérapeutique.

2.2.4- Complications post opératoires :

Seules les complications spécifiques à la neurochirurgie seront mentionnées. Il s'agit de l'épilepsie post opératoire, les poussées oedémateuses cérébrales, l'hématome post opératoire, la pneumocéphalie et les complications infectieuses (méningite, ostéite du volet, abcès ou empyème, infection de la paroi). Au sein de notre population d'étude, nous avons noté sept décès post opératoire. La cause prédominante était la poussée d'œdème cérébral suivi de la méningite.

3- RADIOTHERAPIE :

Il est clairement établie que la radiothérapie augmente la médiane de survie (99, 100, 101, 102), les connaissances acquises en radiobiologie et en imagerie ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques et de réduire les effets iatrogènes, des protocoles qui associent radio et chimiothérapie avec diverses molécules et selon divers schémas chronologiques sont en plein essor.

3.1- Radiothérapie externe :

La radiothérapie externe classique utilise les photons des accélérateurs linéaires, le but est de traiter la tumeur tout en limitant au maximum l'irradiation des tissus sains. (104)

Le volume cible est ainsi déterminé à l'aide d'un scanner. Il inclut le volume tumoral macroscopique (déterminer par imagerie) plus une marge de sécurité pouvant aller jusqu'à 25mm. (100, 101, 102)

Aucun schéma de « dose-étalement-fractionnement » n'est unanimement admis. La plupart des équipes délivrent des doses de 60Gy en 6 à 7 semaines. (99, 100, 102)

3.2- Radiothérapie en condition stéréotaxique :

La radiochirurgie stéréotaxique désigne la délivrance en une seule séance d'une dose élevée d'irradiation (gammaknife ou accélérateur linéaire) au volume tumoral repéré par stéréotaxie. Ce type d'irradiation n'a pas prouvé son efficacité, et reste encore du domaine de recherche et d'essais thérapeutiques. (99, 100, 101, 102, 103)

3.3- Curiethérapie :

Elle a permis d'obtenir des réponses au moins identiques à l'irradiation conventionnelle, mais au prix d'une logistique difficile à généraliser. Le principe est l'irradiation continue à faible débit de dose (10Gy/jour, 50 à 60Gy au total). (99, 100, 101, 102).

3.4- Autres modalités d'irradiation :

L'utilisation de particules lourdes (alpha, protons, ions lourds) et de Neutrons, dont l'action dépend moins de l'état d'oxygénation des tissus, est réservée actuellement aux essais thérapeutiques, car son efficacité n'a pas été prouvée. (102)

L'usage des radiosensibilisants (nitro-imidazolés, oxygénothérapie hyperbare, hyperthermie focale...) a un effet bénéfique prouvé in vitro mais difficile à mettre en œuvre in vivo. Ces techniques ne sont actuellement recommandées que dans le cadre d'essais thérapeutiques. (99, 100, 101, 102)

3.5- Complications de la radiothérapie : (10, 101)

Elles sont classiquement regroupées en :

- Complications aiguës : aggravation neurologique aiguë transitoire due à un œdème cérébral mal expliqué, et cède en général sous corticothérapie.
- Complications secondaires : céphalées et état de somnolence transitoire ; expression de la démyélinisation. Ils ne nécessitent pas de traitements particuliers. Ils disparaissent en général en quinze jours après arrêt de l'irradiation.

- Complications tardives : Elles constituent le risque principal de l'irradiation cérébrale, et sont de trois ordres :

- La radionécrose : dont le diagnostic différentiel se fait avec une récurrence tumorale, qui peut par ailleurs s'y associer.
- L'atrophie cérébrale responsable d'une détérioration intellectuelle.
- Les troubles endocriniens : par retentissement sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

4- CHIMIOTHÉRAPIE :

Les chimiothérapies à base de nitrosourés sont les plus utilisées en complément de la radiothérapie des glioblastomes. De nombreux essais thérapeutiques ont été menés ces dernières décennies, des conclusions peuvent en être tirées (106, 107, 108, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 147) :

- Aucune différence en terme de survie entre mono et polychimiothérapie.
- L'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie améliore la probabilité de survie indépendamment des facteurs pronostiques. De nombreuses équipes optent pour la radio-chimiothérapie concomitante. Ce bénéfice n'est pas encore prouvé en l'absence de chirurgie d'exérèse.
- Les molécules efficaces par voie systémique sont peu nombreuses : BCNU (carmustine), CCNU (lomustine), Fotémustine, CDDP (cisplatine), Etoposide, Vincristine, Témazolomide.
- Les chimiothérapies intra-artérielles n'ont pas modifié les résultats. Elles ont été abandonnées de la pratique courante en raison de l'importance de leurs effets iatrogènes sur le tissu cérébral sain.
- Les chimiothérapies locales par instillations ou implants sont une approche à envisager quand la situation topographique de la tumeur et la qualité de l'exérèse le permettent. Ils ont été essayés surtout dans les récurrences.

- La chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été essayée principalement avec le BCNU ; sans bénéfice supplémentaire. De plus la toxicité hépatique et pulmonaire limite cette alternative.

Un standard mérite d'être cité, est celui défini par l'EORTC (european organisation for research and treatment of cancer) et le NCL (national cancer institute), et reposant sur une chimio-radiothérapie post opératoire (10, 99), en délivrant une dose de 60Gy associée à du Témazolomide (75mg/m²/j en 6 semaines sans interruption) suivi de 6 cures adjuvantes de Témazolomide (150 à 200mg/m²/j pendant 5j tous les 28j). Ce protocole permet une amélioration significative de la probabilité de survie au prix d'une majoration minimale de la toxicité immédiate, loin d'être un aboutissement. Cette avancée thérapeutique ouvre la voie vers d'autres recherches prometteuses.

5- STANDARDS-OPTIONS-RECOMMANDATIONS :

En conclusion, la diversité des protocoles thérapeutiques complémentaires à la chirurgie rend nécessaire l'établissement de recommandations pour la pratique clinique, établies sur des niveaux de preuves indiscutables et dont le but est d'harmoniser les conduites thérapeutiques efficaces. La figure 27 résume les derniers standards-options-recommandations publiés en 2002 par la FNCLCC (Fédération nationale française des centres de lutte contre le cancer).

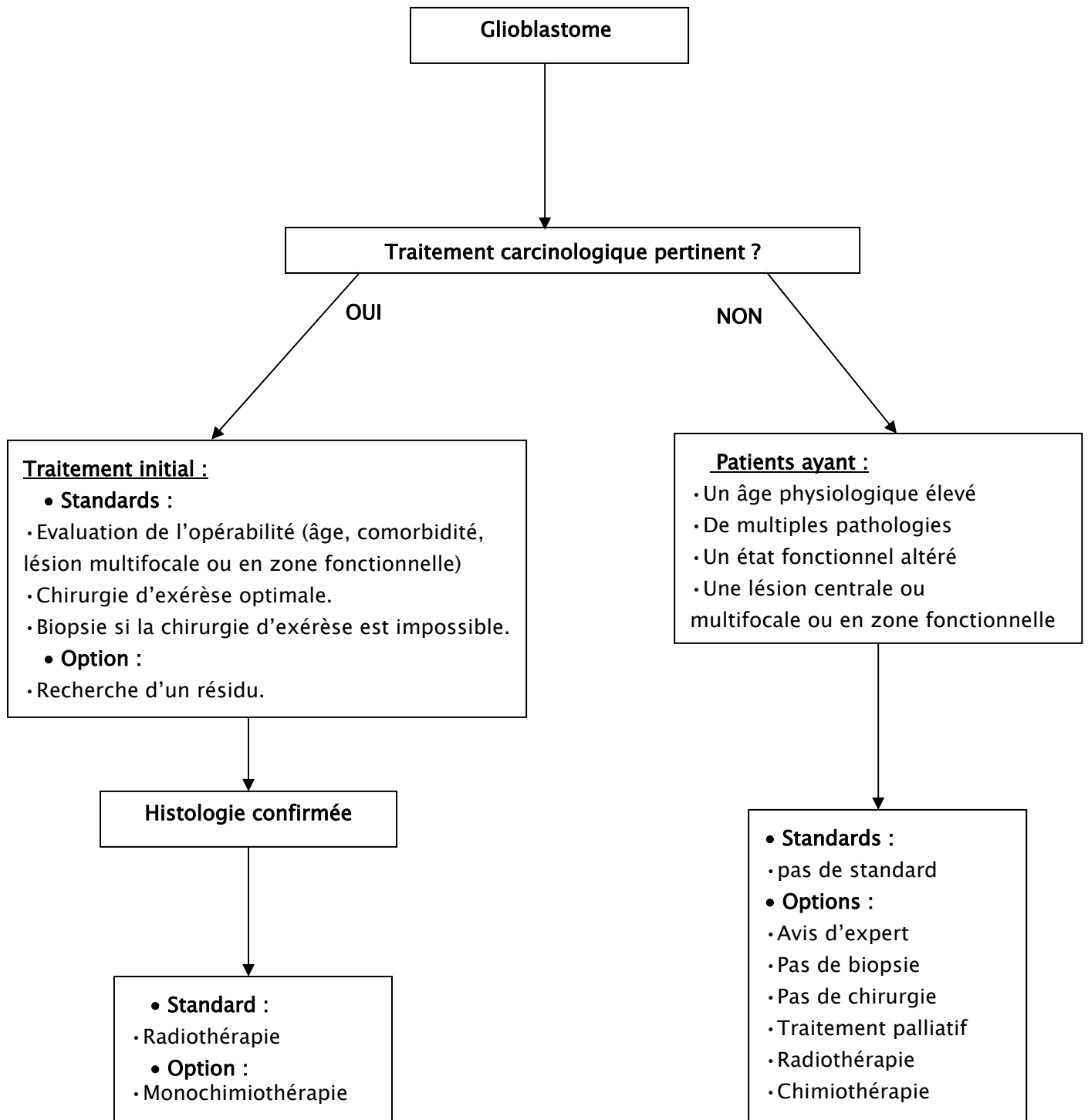


Figure27 : Standards–Options–Recommandations pour la prise en charge des glioblastomes.(9)

Nous n'avons pas pu exposer les protocoles thérapeutiques instaurés chez nos patients, en raison du manque des données dans les dossiers médicaux. Ceci pourrait s'expliquer par l'absence actuellement d'un service de radiothérapie au sein de notre CHU.

Nous avons noté que dans 64,15% des cas une radiothérapie seule a été administrée. Dans 18,86%, il s'agissait d'une association radiothérapie–chimiothérapie, ce chiffre devrait s'élever dans les années à venir vue les nouvelles recommandations.

6- THERAPEUTIQUES CIBLEES :

A l'heure actuelle, des thérapeutiques ciblées innovantes restent du domaine de la recherche. En effet, malgré un grand nombre de travaux expérimentaux, dont certains sont très prometteurs, les études cliniques sont beaucoup moins nombreuses (études de phase I et II) et aucune n'a permis de démontrer l'efficacité de ces traitements. Ce type de traitement ne fait donc pas partie du standard thérapeutique des glioblastomes. (9)

Quatre secteurs font le sujet d'investigations dynamiques et entreprenantes (9, 10):

- Le blocage de facteurs de croissance et de la transduction du signal mitotique.
- Les agents anti-néoangiogéniques.
- Les modificateurs de l'immunité.
- Les thérapies géniques.

6.1- Blocage de facteurs de croissance et de la transduction du signal mitotique :

Plusieurs inhibiteurs de facteurs de croissance et de leurs récepteurs sont en cours d'évaluation dans les glioblastomes (116, 117, 118), principalement :

- Le ST571(Glivec®) : il a déjà démontré son efficacité dans la leucémie myéloïde chronique. Il s'est révélé être aussi un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase du PDGFR (platelet derived growth factor receptor). (Figure23)
- Le ZD1839 (Iressa®) : c'est un inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase de l'EGFR (epidermal growth factor receptor). (Figure28)

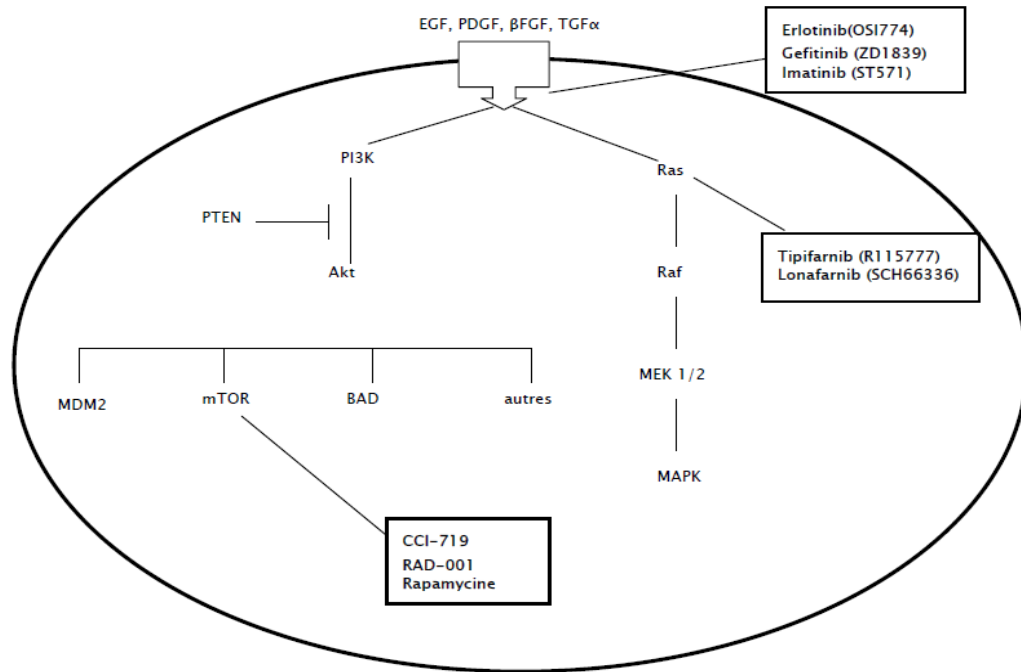


Figure28 : Inhibiteurs des voies d'activation intracellulaires impliquées dans les glioblastomes.(116)

6.2- Agents anti-néoangiogéniques :

Le glioblastome compte parmi les tumeurs humaines les plus vascularisées. Cette approche semble séduisante en théorie (119, 120, 123). Les principales molécules testées pour stopper cette angiogénèse sont le Thalidomide et l'endostatine. Les résultats des études en cours d'essai demeurent modestes et l'absence de recul limite actuellement l'utilisation de cette voie thérapeutique en pratique clinique. (Figure29)

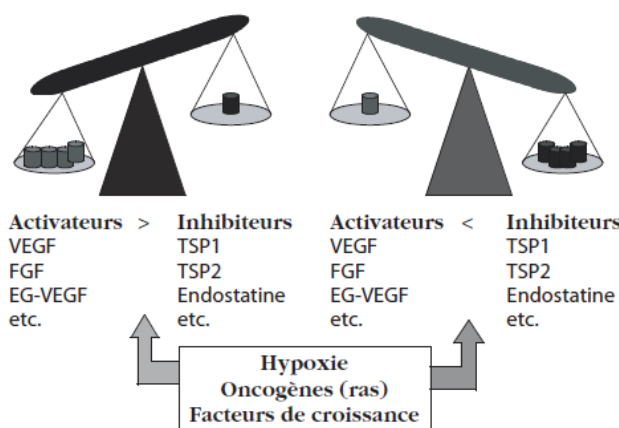


Figure29 : L'hypoxie stimule l'expression des facteurs pro-angiogéniques (activateurs) et inhibe l'expression ou la production de facteurs anti-angiogéniques (inhibiteurs). Quand l'oxygène moléculaire augmente ou quand l'effet des oncogènes et des facteurs de croissance est inhibé, la production des inhibiteurs est supérieure à celle des activateurs. Cela entraîne un blocage de l'angiogénèse tumorale et une régression des néovaisseaux.(65)

6.3- Immunothérapie :

Elle consiste à utiliser des agents modulateurs de l'immunité. Elle agit par quatre mécanismes (121, 122, 124, 125) :

- L'amplification de la réponse immunitaire ($TNF\alpha$, IL_2 , IL_4 , $INF\alpha$, $INF\beta$, $INF\gamma$...).
- L'immunothérapie adoptive ; par transfert passif de lymphocytes à activité anti-tumorale potentielle (lymphocytes activées par des lymphokines). (Figure30)
- Les anticorps monoclonaux spécifiques d'antigènes exprimés par les glioblastomes (antiEGFR, anticorps couplés à un ligand radioactif ou à une toxine).
- La vaccination avec antigènes tumoraux ou des cellules tumorales génétiquement modifiées afin de susciter une réponse immunitaire anti-tumorale, ou encore par des cellules dendritiques préalablement exposées aux cellules tumorales.

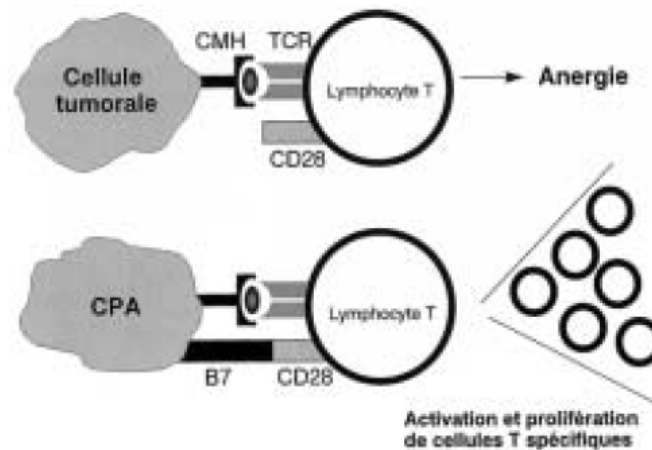


Figure30 : Les astrocytes tumoraux sont incapables d'induire une activation complète des lymphocytes T. En présence de certaines cytokines des cellules présentatrices d'antigènes tumoraux (CPA) vont induire une activation et prolifération de lymphocytes T spécifiques qui pourront être transférés au site tumoral.(121)

6.4- Thérapie génique :

Elle consiste à introduire un gène thérapeutique pour modifier les propriétés de la cellule tumorale. Les approches sont multiples et peuvent se caractériser (126, 127, 128, 129, 130) :

- Par le type de vecteur utilisé, viral ou non viral (plasmides)
- Par le gène à transférer :
 - + Gène suicide codant une enzyme capable de modifier une prodrogue exogène inoffensive en une drogue hautement toxique au

niveau des cellules tumorales (thymidine-kinase et le Ganciclovir (Figure31), adénosine désaminase et la flurocytosine).

+ Gène correcteur qui vise à remplacer un antioncogène déficient (le gène P₅₃).

+ Gène anti-angiogénique (gène de l'angiostatine ou l'endostatine).

+ Gène activateur de l'immunogénicité (gène de IL₂, GM-CSF, TGFβ...).

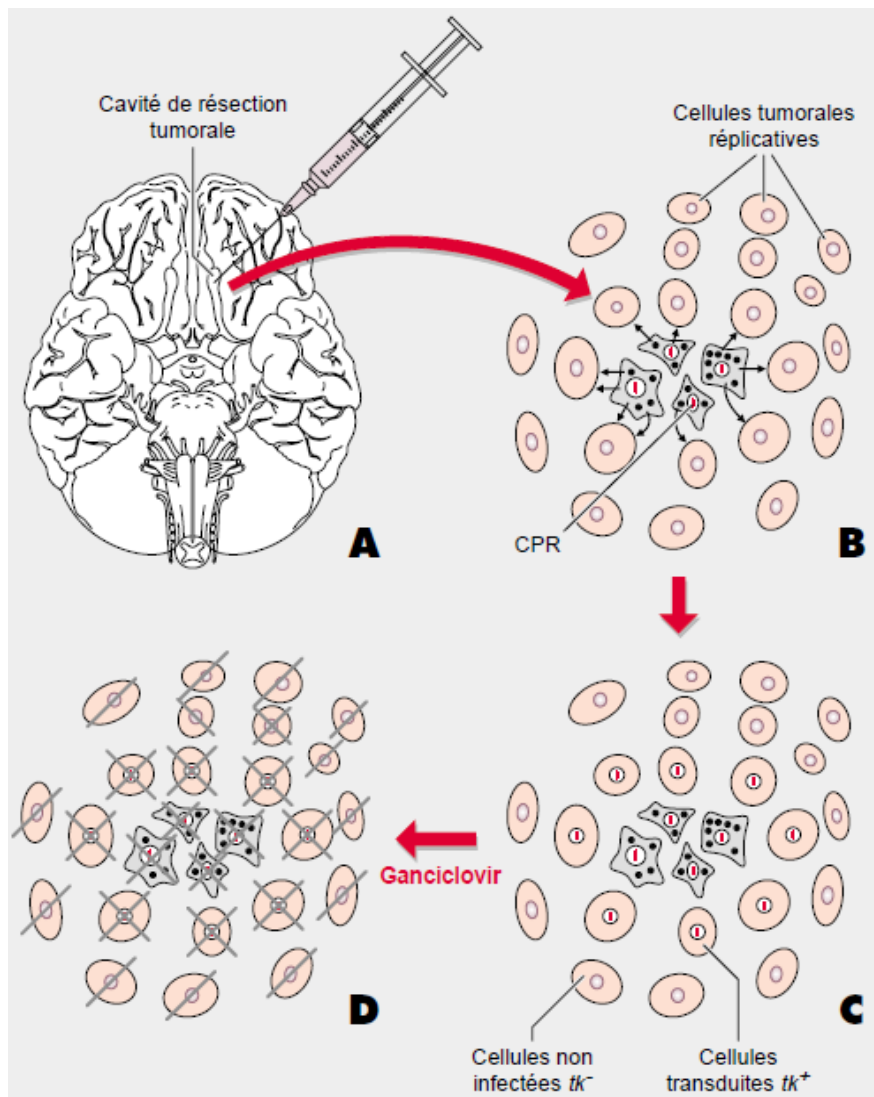


Figure31 : Principe de la technique du gène suicide : (A) Des cellules productrices de rétrovirus-tk (CPR, au cytoplasme gris) sont injectées dans la paroi d'une cavité de résection tumorale. (B) Ces CPR produisent des vecteurs rétroviraux recombinants qui doivent introduire le gène tk (thymidine-kinase) dans le génome des cellules tumorales répliquatives du voisinage, aboutissant à (C) des cellules tumorales transduites tk(+) et des cellules tumorales non transduites tk(-). (D) L'administration de ganciclovir par voie générale provoquerait alors la destruction directe (X) des cellules tk(+) (CPR et cellules tumorales transduites) et indirecte (/) de cellules tk(-) atteintes par effet by-stander.(126)

IX- ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

1- LE GLIOBLASTOME « MULTIFORME »:

Identifié en 1863 par Virchow comme une tumeur d'origine gliale. Sa première véritable description a été établie par Strauss et Globus en 1925 sous la nomination de Spongioblastome multiforme. Bailey et Cushing lui attribuent en 1926 le nom de Glioblastome multiforme, une expression déjà utilisée par Mallory en 1914.

De nos jours, le terme de Glioblastome est utilisé comme synonyme de l'expression de Glioblastome multiforme. (4, 5)

1.1- Macroscopie :

En général, au moment du diagnostic, la tumeur a une taille étonnamment grande contrastant avec l'histoire clinique récente, et peut occuper plus d'un lobe. Elle est généralement unilatérale, mais il faut noter que la localisation au niveau du tronc cérébral et du corps calleux peut être bilatérale ou symétrique.(5)

La surface tumorale visible a une couleur variable ; la zone périphérique paraît macroscopiquement comme un bord doux et gris. La zone centrale jaunâtre (nécrose) et peut représenter 80% de la masse tumorale totale. Une zone intermédiaire peut être individualisable correspondant à une bande grise de tissu tumoral.

Le glioblastome est typiquement parsemé de foyers rouges et bruns correspondants respectivement à des foyers hémorragiques récents et anciens.(5, 6, 41)

Les portions kystiques, quand elles existent, contiennent un liquide turbide obtenue par liquéfaction du tissu nécrotique, contrairement aux kystes à contenu jaune citrin des astrocytomes de plus bas grade. (5)

La plupart des glioblastomes hémisphériques sont intra parenchymateux pures, en plein substance blanche, plus rarement superficiels en contact avec les leptoméniges et la dure-mère et pouvant être interprétés à tort par le neuroradiologue ou le neurochirurgien comme étant une métastase d'un carcinome, ou encore un méningiome (4, 5, 41). (Figure32)



Figure32 : Coupe frontale passant par les 2 hémisphères représentant les traits macroscopiques d'un glioblastome fronto-temporal droit, ce néoplasme paraît très vascularisé avec de larges foyers nécrotiques et hémorragiques, à noter l'extension à travers la ligne médiane vers l'hémisphère contro-latéral.(6)

1.2- Microscopie :

1.2.1- Généralités :

Le glioblastome est composé de cellules astrocytaires peu différenciées, pléiomorphes, avec atypies nucléaires marquées et activité mitotique élevée. La prolifération microvasculaire proéminente et la présence de nécrose sont des critères essentiels pour retenir le diagnostic (5, 39, 41). (Tableau XIII)

Tableau XII : Grading des Astrocytomes selon l'OMS. (39)

Astrocytome et Grade correspondant	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies nucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération vasculaire
Astrocytome diffus-Grade II	Haut degrés	Modérée	Occasionnelles	Absente ou 1 mitose	Absente	Absente
Astrocytome anaplasique-Grade III	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée diffusément ou focalement	Présentes	Présentes	Absente	Absente
Glioblastome-Grade IV	Faible	Elevée	Marquée	Marquée	Présente	Présente

1.2.2- Description :

Peu de néoplasmes humains sont aussi hétérogènes que le glioblastome, cette tumeur hautement maligne est constituée de cellules de morphologie variable, indifférenciées, fusiformes, pléiomorphes ou au contraire géantes et multinuclées d'où le nom de glioblastome multiforme.

Les atypies sont nombreuses de même que les mitoses. Il existe une prolifération endothélio-capillaire et de la nécrose, celle-ci peut être extensive ou au contraire focale. Une nécrose serpiginieuse avec palissades péri-nécrotiques est très évocatrice du diagnostic. (4, 5, 9)

Les autres aspects histologiques comme la présence de gémistocytes, de cellules granuleuses, spumeuses, des remaniements inflammatoires ou des foyers métaplasiques peuvent être mis en évidence. (9)

Des zones mieux différenciées peuvent être observées et suggèrent une transformation maligne d'un astrocytome de bas grade (II ou III) en un glioblastome. Ainsi on distingue les glioblastomes de novo (ou primaires) des glioblastomes secondaires, hypothèse qu'a réconforté les données de la biologie moléculaire moderne (4, 5, 9, 10). (Figures 33, 34, 35).

Dans Notre étude, nous avons observé 59 cas (98,33%) de glioblastomes multiformes confirmé par examen anatomopathologique des prélèvements en s'appuyant sur la classification et le grading recommandés par l'OMS. Ceci rejoint les données de la littérature puisque le glioblastome multiforme représente 95% de tous les glioblastomes.(5)

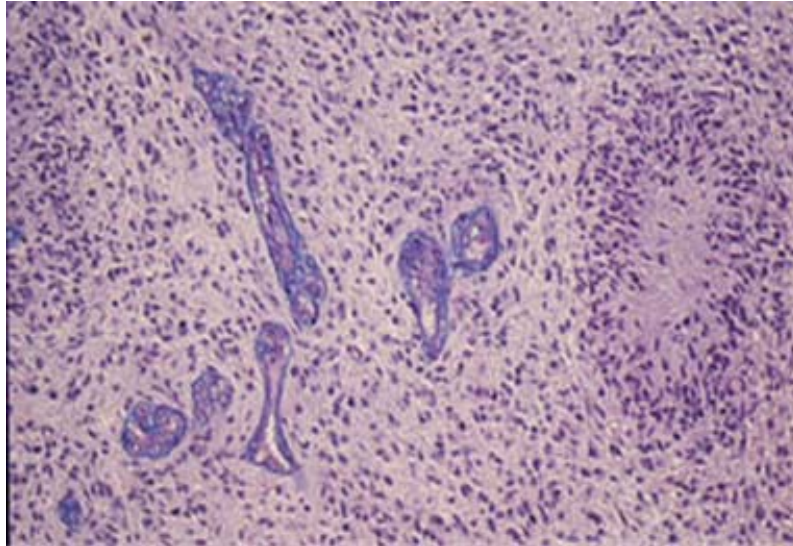


Figure33 : Glioblastome : forte densité de cellules gliales +/- différenciées et parfois très polymorphes, nombreuses mitoses, nombreux vaisseaux avec prolifération endothéliale, nécrose focale entourée par un arrangement palissadique des cellules tumorales (trichrome de Masson 50x). (6)

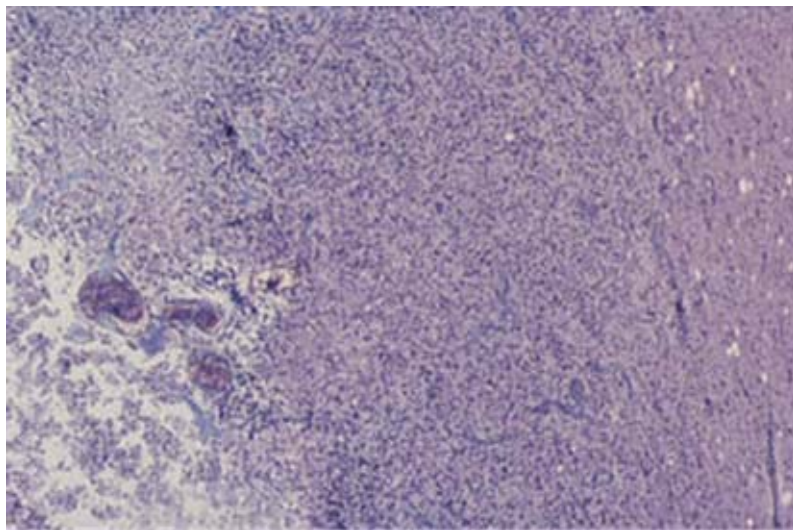


Figure34 : Glioblastome : Forte cellularité, présence de grands vaisseaux anormaux et d'un large foyer de nécrose. Œdème du tissu nerveux environnant (trichrome de Masson 16x). (6)

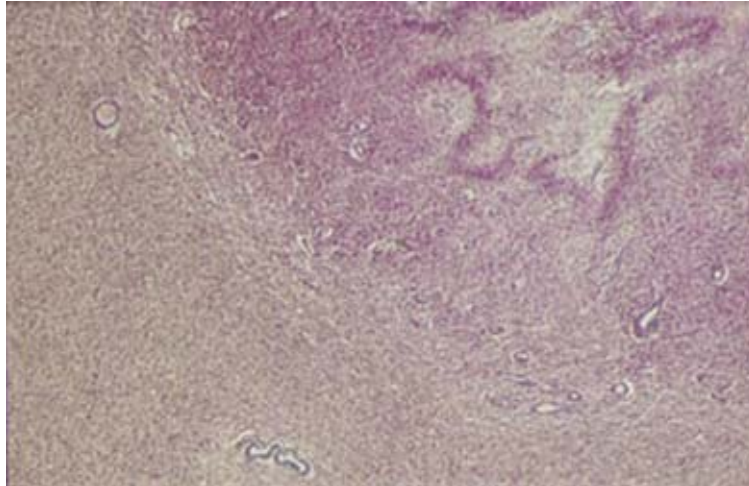


Figure35 : Glioblastome : Vaste foyer très cellulaire contenant des nécroses bordées par des palissades (trichrome de Masson 10x). (6)

1.3- L'immunohistochimie :

L'expression de la GFAP (glio-fibrillaire-acide-protéine) est très variable dans les glioblastomes. Une disparition de son expression est observée dans les cellules indifférenciées, en plus on note un marquage d'intensité variable d'une cellule tumorale à l'autre (5, 9, 10, 134). (Figure36).

D'autres marqueurs peuvent être mis en évidence, mais cela reste encore du domaine de recherches, il s'agit de : EGFR, PDGFR, MDM2, HGF/SF.

L'index de prolifération, en moyenne élevé (15% à 20%), est très variable d'un territoire à l'autre. L'anticorps anti-Ki67 (ou MIB1) marque le noyau des cellules en cycle mais est plus rarement exprimé dans les gémistocytes (7, 9). (Figures37, 38)

De plus en plus souvent les techniques immunohistochimiques sont effectuées dans le but de mettre en évidence des antigènes ayant un intérêt diagnostique ou pronostique. Dans notre contexte elles ne sont pas encore d'utilisation en routine en raison de leur coût et de la disponibilité du plateau technique nécessaire. (41)

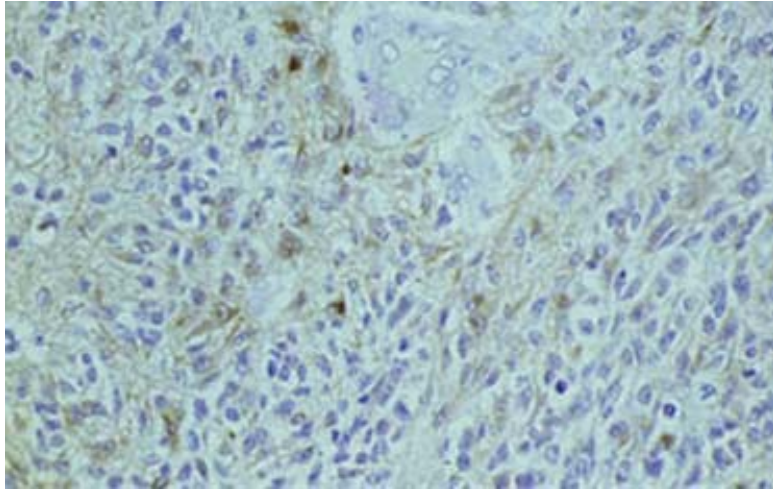


Figure36 : Glioblastome : Certaines cellules sont +/- positives, mais la plupart des éléments tumoraux et de l'endothélium sont négatifs (Gliofibrillaire acide 100X). (6)

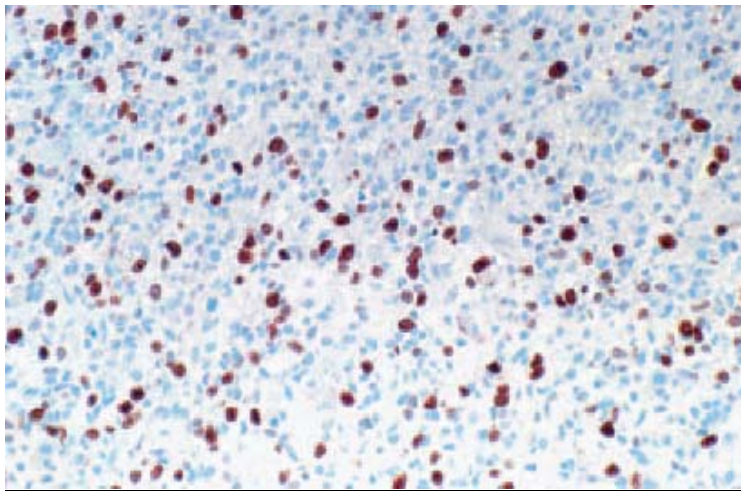


Figure37 : Glioblastome : Nombreux noyaux marqués indiquant un fort indice de prolifération (Anti-Ki67 25x). (41)

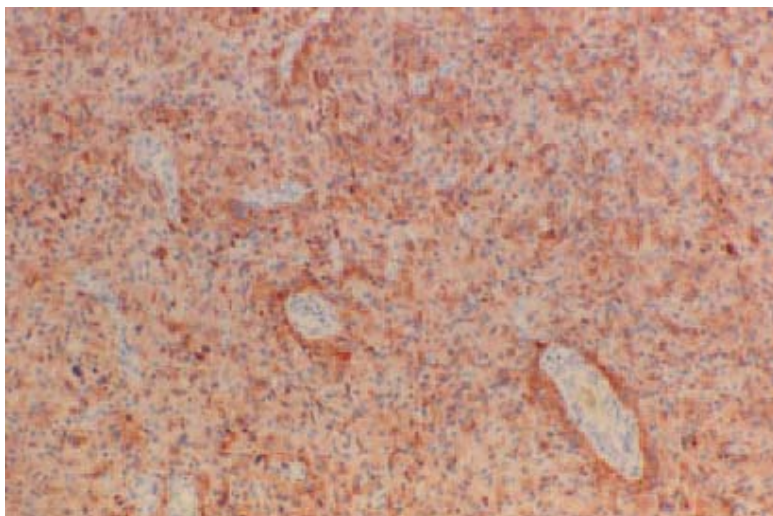


Figure38 : Glioblastome : Positivité membranaire diffuse à l'anti-EGFR (Anti-EGFR 25x). (41)

2- LE GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES :

2.1- Macroscopie :

Le glioblastome à cellules géantes est généralement bien circonscrit et possède à la coupe une surface plus rugueuse que le glioblastome classique. Il est souvent localisé dans la région sous-corticale du lobe temporal ou pariétal (5, 9, 12, 13). (Figure39)



Figure39 : Glioblastome à cellules géantes du lobe pariétal gauche (coupe axiale), à noter le caractère bien circonscrit et la localisation superficielle.(5)

2.2- Microscopie :

Les cellules sont disposées en pseudo-rosettes péri-vasculaires formant des palissades avec un pléomorphisme cellulaire incluant des cellules géantes monstrueuses et multinuclées à cytoplasme éosinophile, des mitoses multiples et une prolifération de fibres de réticuline, alors que la prolifération endothéliale vasculaire est pauvre (5, 9, 12, 13). (Figures40, 41)

Rappelons que dans notre série on n'a pas observé de glioblastome à cellules géantes. Ceci pourrait être expliqué par la faible taille de notre échantillon (60 cas).

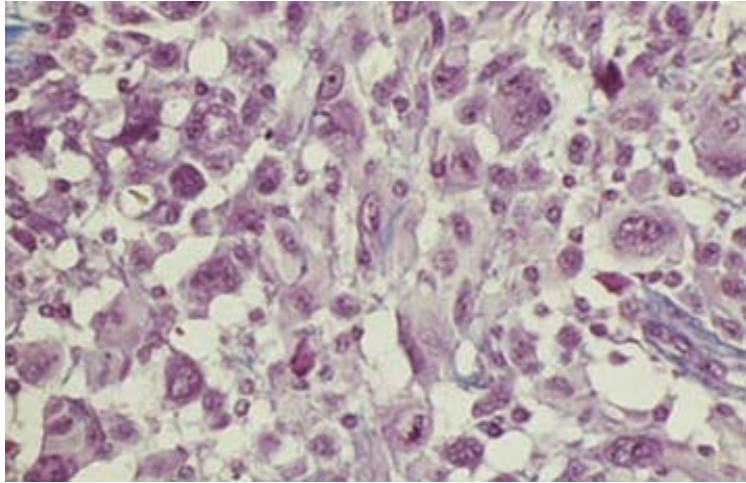


Figure40 : Glioblastome à cellules géantes : Présence de cellules géantes avec noyaux monstrueux ou multiples, souvent munis d'un gros nucléole (trichrome de Masson 100X). (6)

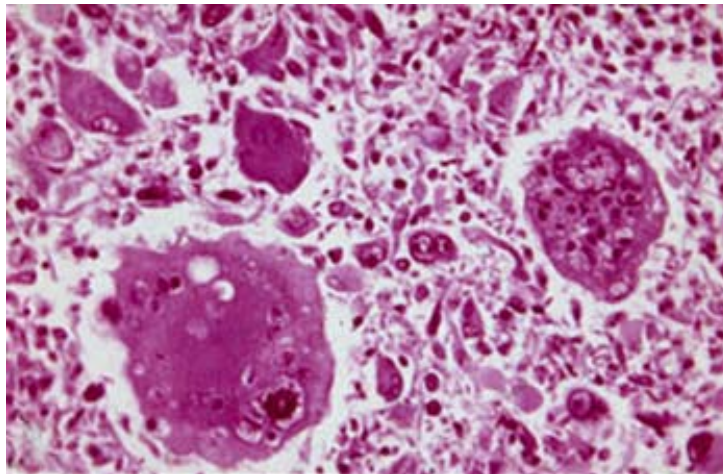


Figure41 : Glioblastome à cellules géantes : Importantes monstruosités cellulaires : taille géante, noyaux multiples et polymorphes contenant parfois un nucléole très volumineux (hématoxyne-éosine 100x). (6)

2.3- L'immunohistochimie :

La GFAP est positive de façon inconstante, une immunopositivité peut être observée à la protéine S-100, à la Vincristine, à la P₅₃ et à l'EGFR (5). (Figures42, 43)

Cet examen est souvent utile dans le cadre du glioblastome à cellules géantes, et permet d'éliminer une métastase d'un carcinome indifférencié.

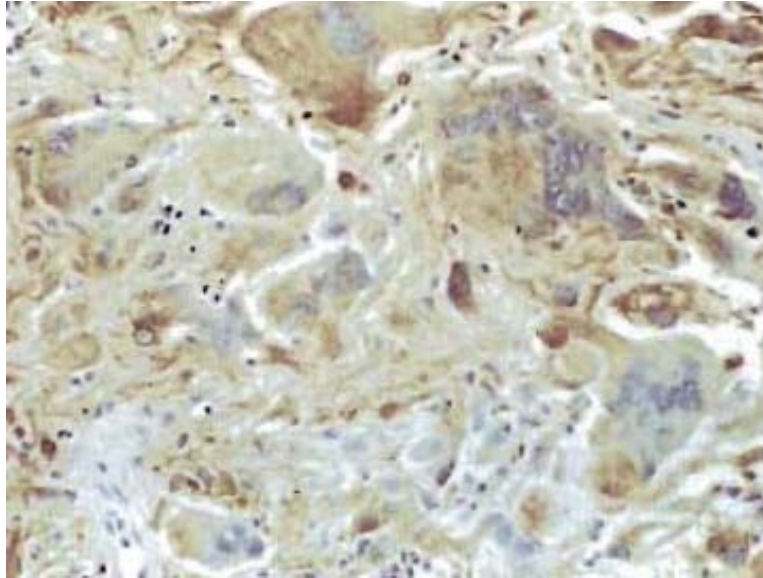


Figure42 : Glioblastome à cellules géantes : La majorité des cellules (mais pas toutes) expriment la GFAP. (4)

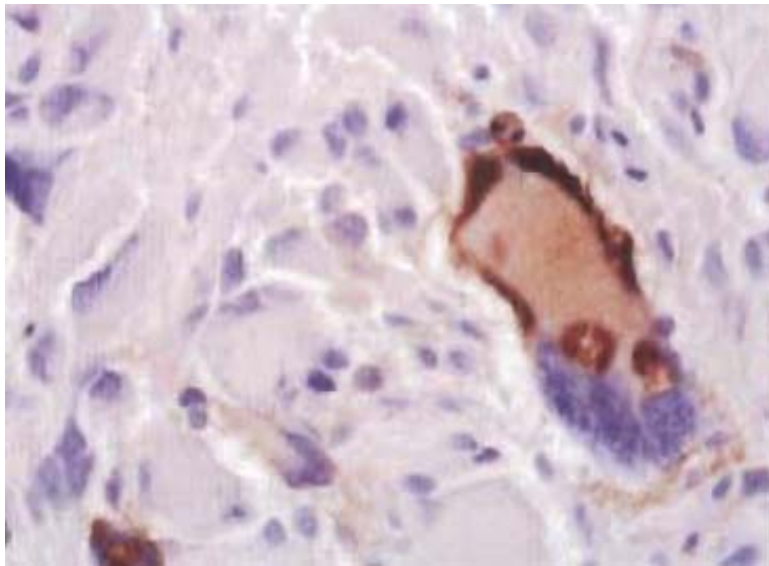


Figure43 : Glioblastome à cellules géantes, les cellules expriment occasionnellement l'EGFR au niveau de la membrane plasmique.(4)

3- LE GLIOSARCOME :

3.1- Macroscopie :

Le gliosarcome est souvent une tumeur bien circonscrite, donnant un aspect macroscopique faussement rassurant. Toutefois il garde les traits macroscopiques classiques d'un glioblastome. (5, 14, 15)

3.2- Microscopie :

Il s'agit d'une tumeur biphasique composée d'un contingent gliomateux et d'un contingent sarcomateux avec formation de réticuline. (Figure44)

La composante gliale est typiquement de type glioblastome, avec un degré variable d'anaplasie. La composante sarcomateuse prend souvent un aspect de fibrosarcome avec des zones de différenciation osseuse, cartilagineuse et musculaire. Des zones de métaplasie malpighienne et adénoïde peuvent se voir. (5, 14, 15, 16)

Les cellules sont fusiformes à cytoplasme modérément éosinophile ou clair, avec des noyaux hyperchromes, figures mitotiques atypiques, la coloration argentique est positive montrant la présence de fibres de réticuline. (5, 14, 15, 16)

Nous avons rapporté un seul cas de gliosarcome dans notre étude soit une fréquence de 1,66%. Ceci rejoint les données disponibles dans la littérature où cette entité représente 2% de tous les glioblastomes.

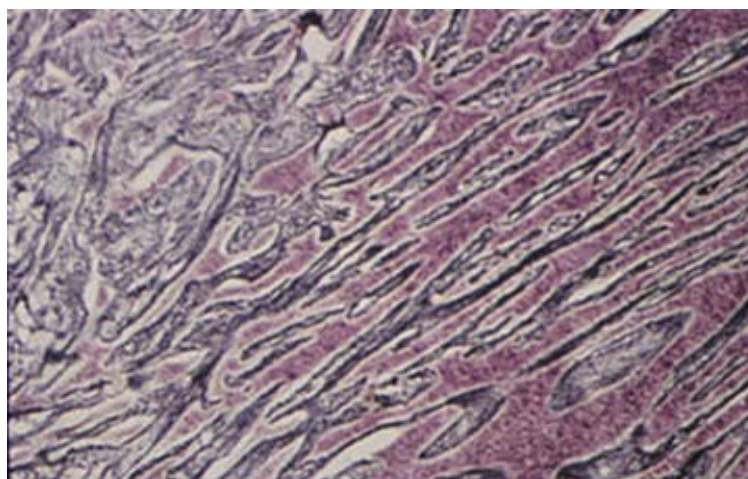
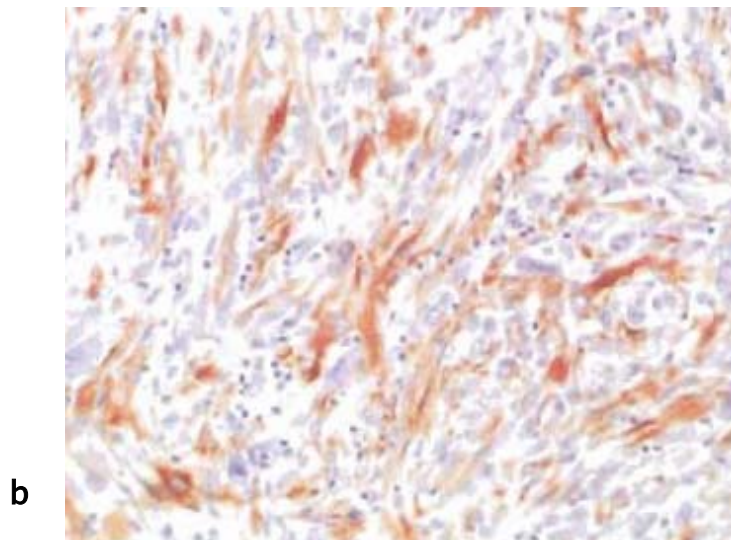
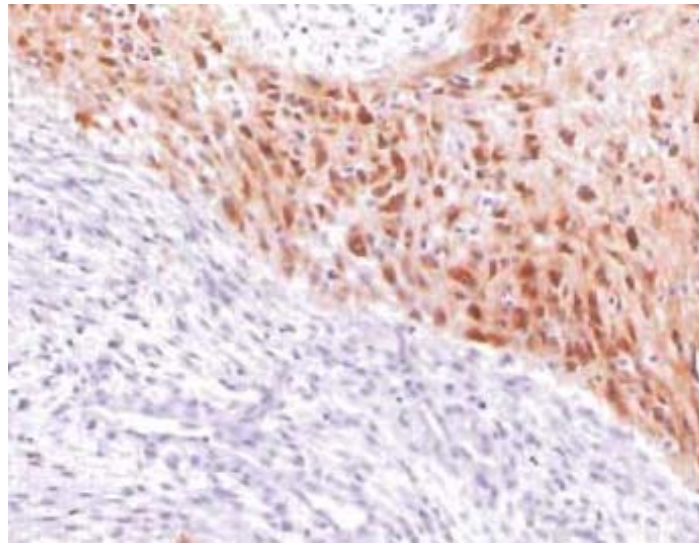


Figure44 : Gliosarcome : Tumeur mixte composée d'îlots de glioblastome séparés les uns des autres par de nombreuses travées sarcomateuses, riches en fibres de réticuline (imprégnation argentique de la réticuline 40x). (6)

3.3- L'immunohistochimie :

La composante gliale est positive à la GFAP, démarquée d'une zone sarcomateuse avec des fibres de réticuline (5, 15), ce fait permet de différencier le gliosarcome du glioblastome classique, (Figures 45a et 45b).

L'immunomarquage permet la distinction entre la composante sarcomateuse (GFAP négative) et la composante gliale (GFAP positive) et permet ainsi de confirmer le diagnostic de gliosarcome.



Figures 45a et 45b : Gliosarcome : La composante gliale exprime fortement la GFAP et peut être géographiquement séparée (a) ou entremêlée (b) à la composante sarcomateuse. (5)

X- EVOLUTION – PRONOSTIC :

1- LE GLIOBLASTOME :

Certes, le glioblastome reste parmi les tumeurs humaines hautement létales malgré les progrès réalisés en chirurgie et en radio-chimiothérapie. C'est la 4^{ème} cause de décès par cancer chez l'adulte (135).

Dans une étude rétrospective Suisse et Canadienne (139, 140), moins de 20% de patients atteints de glioblastome ont survécu plus d'un an, et moins de 3% ont survécu au-delà de 3ans. Les meilleurs résultats rapportés dans les grandes séries mondiales indiquent une médiane de survie approximativement de 12mois tout en sachant que de nombreux biais influencent ces résultats (âge jeune, indice fonctionnel élevé).

Les facteurs pronostiques classiques sont l'âge, l'index clinique, la clinique de révélation, la localisation et la qualité des thérapeutiques administrées. D'autres facteurs histopronostiques et biomoléculaires ont été identifiés. (136, 137, 138)

1.1- Facteurs pronostiques cliniques :

1.1.1- L'âge :

Toutes les études sont concordantes ; l'âge est inversement corrélé à la médiane de survie (4, 5, 9, 136, 140), le seuil habituellement fixé est de 50ans, les jeunes patients (<50ans) ont un pronostic de survie meilleure. Parmi nos patients, 65% avaient un âge entre 51 ans et 70 ans ce qui est un facteur défavorable pour le pronostic.

1.1.2- Score fonctionnel :

L'état fonctionnel clinique est également connu pour influencer sur la durée de survie : plus il est altéré et plus le décès survient rapidement (136, 137, 141). Il reflète l'état physiologique du patient au moment de la découverte de la tumeur. Le score de référence est celui de Karnovsky (tableau XII) (142). Du fait du manque des données dans les dossiers médicaux, nous n'avons pas pu établir les scores fonctionnelles de nos patients.

Tableau XII : Score de Karnovsky. (142)

KARNOVSKY	DESCRIPTION
100	Asymptomatique, activité normale
80-90	Symptomatique mais ambulatoire
60-70	Au lit moins de 50% du temps. Assistance minimale
40-50	Au lit plus de 50% du temps. Assistance minimale
20-30	Confiné au lit, Assistance complète
10	Moribond

1.1.3- Circonstances de découverte :

La valeur pronostique de la clinique de révélation est discutable. Les patients épileptiques sans déficit ont un score fonctionnel conservé, et sont souvent considérés comme ayant un meilleur pronostic (136, 137). Mais est ce que parce qu'ils sont épileptiques ou parce qu'ils ont un score clinique quasi-normal ?

Certaines séries comporte comme facteur pronostic l'intervalle entre l'apparition de la symptomatologie et la découverte de la lésion (136, 137). Plus il est allongé (>3mois), meilleur est la probabilité de survie, ce qui expliquerait peu être que le pronostic d'un glioblastome secondaire (résultant de la transformation d'un astrocytome grade II) est meilleur que celui d'un glioblastome survenue de novo, ce fait est dû certainement aussi aux différences génétiques de ces deux entités. (139, 143, 154)

1.1.4- Localisation et volume tumoral :

La médiane de survie des glioblastomes centro-hémisphériques ou infra-tentoriels est inférieure à celle des glioblastomes lobaires qui sont en fait les plus fréquents. Ceci est expliqué par les particularités anatomiques de la fosse cérébrale postérieure qui font que le décès survient rapidement dans un tableau d'hypertension intra-crânienne décompensée. Le pronostic des glioblastomes du corps calleux semble particulièrement mauvais ce qui pose souvent la question d'une abstention thérapeutique(9, 144). La latéralisation tumorale n'est pas un facteur pronostic pour la survie, en revanche, elle influence l'état fonctionnel et la chirurgie.(9)

Le volume tumoral pré opératoire est un facteur difficile à appréhender, le glioblastome étant une tumeur infiltrante, ses limites dépassent de très loin la zone de prise de contraste, l'IRM est plus performante que le scanner, mais il est difficile à l'heure actuelle de dégager des facteurs pronostiques radiologiques.(9)

1.2- Facteurs pronostiques liés au traitement :

1.2.1- Chirurgie :

La chirurgie a, de longue date, fait ses preuves ; pour la chirurgie carcinologiquement complète, les résultats sont admis par tous. En revanche pour la chirurgie partielle, la discussion est plus ouverte, ses partisans pensent que la levée de l'hypertension intracrânienne associée à la réduction du volume tumoral améliorent au moins la qualité de survie et prépare le terrain à la radio-chimiothérapie. Cependant il n'est pas démontré à ce jour que les patients ayant une chirurgie partielle survivent plus longtemps que les patients biopsiés.(136, 137, 138, 145)

1.2.2- Radiothérapie :

Des études prospectives ont clairement démontré le rôle bénéfique de la radiothérapie externe. L'augmentation de la durée de survie est proportionnelle à la dose délivrée et le gain est estimé à 150% pour une dose délivrée de 55 à 60Gy. L'ascension des doses au-delà de 60Gy n'a pas apporté de bénéfice thérapeutique supplémentaire et majore les effets iatrogènes.(99, 102, 136, 146)

1.2.3- Chimiothérapie :

La valeur de la chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie, en particulier du Témazolomide, est confirmée (9, 10, 99, 150). Une chimiothérapie administrée tout au long de la radiothérapie aurait un rôle radiosensibilisant (147). L'essai promu par l'EORTC et le NCL en 2004 (10, 99) qui a comparé deux groupes, le premier recevant une chimiothérapie concomitante, le deuxième une radiothérapie seule (les autres facteurs étaient similaires dans les 2 groupes :âge, indice fonctionnel, chirurgie, doses...) indique une augmentation de la survie sans progression de 2mois chez le premier groupe par rapport au deuxième, et

respectivement une augmentation des probabilités de survie sans progression à un an de 27% et 9%, la médiane de survie a été de 14,6mois chez le premier groupe contre 12mois chez le deuxième.

1.3- Facteurs histopronostiques et immunohistochimiques :

Plusieurs études suggèrent que l'ampleur de la nécrose dans un glioblastome est associée à une courte durée de survie (4, 5), mais il faut noter que l'âge peut être un facteur intervenant, puisque les sujets âgés en général présentent une nécrose tumorale plus étendue que les sujets jeunes, à part ça, le glioblastome en lui-même est réputé être parmi les tumeurs humaines les plus létales. Le glioblastome à cellules géantes est caractérisé classiquement par une nécrose très large (5), cependant le fait qu'il survient à un âge moins avancé (moyenne de 42 ans) lui offre un pronostic un peu plus meilleur. Quant au gliosarcome, son caractère bien circonscrit permet une qualité de résection meilleure, avec en théorie un pronostic plus bon, cette donnée continue à faire l'objet de controverses.

Pour certains auteurs les glioblastomes peuvent être subdivisés selon leur activité proliférative (4, 5, 148, 149), d'autres ne détectent pas de différence significative quel que soit l'index de prolifération. Il est admis actuellement que les marqueurs de prolifération n'influencent pas le pronostic des glioblastomes (4, 5).

1.4- Facteurs génétiques :

La valeur pronostique de la mutation de P₅₃ est très discutée (4, 5, 136, 139), et elle paraît difficile de la mettre en évidence au sein des autres facteurs pronostiques (âge en particulier). Il n'y a pas de corrélation significative entre la surexpression de l'EGFR et la survie. Il en est de même en ce qui concerne les mutations du PTEN (5, 139).

Les délétions hétérozygotes du chromosome 10 (LOH10), qui sont plus fréquentes dans les glioblastomes primaires par rapport aux secondaires, sont associées à une réduction de la survie (5, 151, 154). Ces altérations ne sont actuellement pas toutes identifiées (elles concerneraient des gènes suppresseurs de tumeurs non encore identifiés) et expliqueraient le fait qu'un glioblastome de novo est de plus mauvais pronostic qu'un glioblastome secondaire (5, 154)

2- PARTICULARITES DU GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES :

Certains auteurs rapportent un pronostic un peu plus meilleur du glioblastome à cellules géantes par rapport au glioblastome classique, ceci pourrait s'expliquer par sa nature moins infiltrative (5, 9, 12, 13) dûe au manque de l'expression par les cellules tumorales de certaines protéases et des molécules d'adhésion leur permettant la migration à travers la matrice extra-cellulaire.

3- PARTICULARITES DU GLIOSARCOME :

Il a été suggéré par plusieurs, que le gliosarcome a un pronostic plus favorable que le glioblastome classique, mais les études menées ont échoués à trouver des différences significatives sur le plan pronostic (survie sans progression) entre les deux.(5, 14, 15)

4- EVOLUTION ET SUIVI :

4.1- Le suivi post-thérapeutique :

Il n'y a pas de consensus sur les rythmes et les modalités de surveillance clinico-radiologique après traitement initial. Une évaluation clinique et radiologique au minimum un mois après la fin de la radiothérapie est recommandée et servira de référence pour le suivi ultérieur. L'IRM est à préférer au scanner. Il faut garder à l'esprit que toute dégradation neurologique n'est pas forcément synonyme de progression tumorale. Elle doit faire rechercher soit une complication post radique, soit une comorbidité. (9, 136, 152)

4.2- Les complications iatrogènes :

Les complications post-opératoires sont représentées essentiellement par :

– l'œdème cérébral : pratiquement constant dans les premiers jours, il peut n'avoir aucune traduction clinique. L'utilisation systématique en préopératoire d'une corticothérapie a considérablement réduit sa fréquence (68).

– Les crises convulsives : l'intérêt d'un traitement prophylactique systématique est discuté. Si il est instauré, sa durée sera de 6 à 8 semaines en dehors de toute manifestation clinique.

– Les complications infectieuses : ces complications correspondent essentiellement à deux types : infection superficielle (cutanée et sous-cutanée, ostéite du volet) et infections profondes (méningite, abcès ou empyème) de pronostic plus grave.

Les complications post-radiques sont classées en :

- Complications aiguës : il s'agit d'une encéphalopathie transitoire qui survient au cours de la première semaine d'irradiation. En pratique, il est conseillé d'associer systématiquement une corticothérapie prophylactique à la radiothérapie (9).
- Complications semi-retardées : syndrome de somnolence, troubles cognitifs transitoires, rhomboencéphalopathie sub-aigüe (9, 99, 101).
- Complications tardives : radionécrose cérébrale, démence post-radique (9, 99, 101).

La toxicité des nitrosourés est essentiellement hématologique (aplasie médullaire) et digestive (nausées, vomissements). Des cas de toxicité pulmonaire ont été rapportés (infiltrats et/ou fibrose) (9).

4.2- Les récidives :

Les récidives tumorales et les poursuites évolutives (radio et chimiorésistance), relèvent d'une stratégie thérapeutique spécifique (figure46), l'objectif étant principalement d'assurer une qualité de vie acceptable. Ces patients peuvent être proposés dans des essais thérapeutiques. (9, 10, 153)

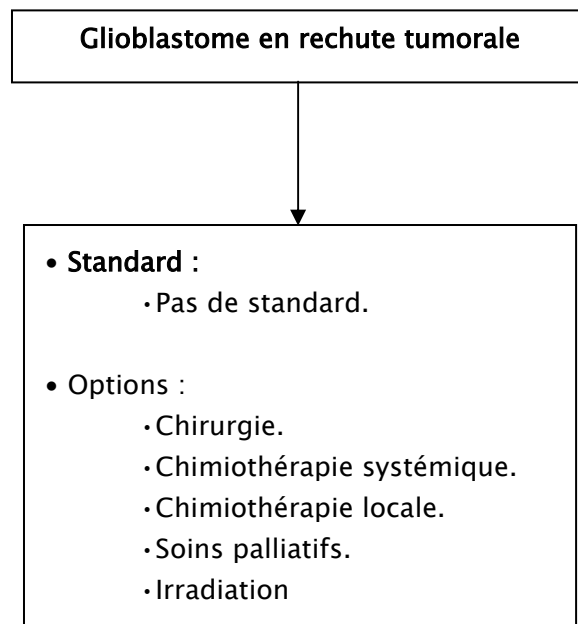


Figure46 : Standards–Options–Recommandations concernant la rechute tumorale du glioblastome.(9)

4.2- Les métastases :

Les métastases sont locales (4, 5), par infiltration, le long des fibres myélinisées des capsules, des commissures, des radiations optiques, et du corps calleux vers l'hémisphère contro-latéral, permettant la formation d'autres foyers tumoraux. Malgré le caractère rapide et hautement invasif du glioblastome, celui-ci tend à ne pas envahir les espaces sous-arachnoïdiens (4, 5), par conséquent les métastases via le liquide cérébro-spinal sont rares. L'infiltration des espaces péri-vasculaires est un autre mode d'extension. Mais l'envahissement de la lumière vasculaire est exceptionnel, de très rare cas de métastases systémiques (55, 56, 57) ont été décrits.

CONCLUSION

Les glioblastomes demeurent un problème majeur de santé publique par leur gravité et les difficultés de traitement qu'ils posent.

Les étapes de diagnostic clinique et neuroradiologique sont bien établies et performantes, cependant seules les données de la neuropathologie et depuis peu et de façon partielle celles de la biologie moléculaire apportent un diagnostic de certitude.

Au plan thérapeutique, la chirurgie demeure le temps essentiel du traitement, et le complément radio-chimiothérapeutique est indispensable, les multiples possibilités de l'immunothérapie et de la thérapie génique ouvrent de nouveaux champs d'investigations et portent l'espoir d'avoir de nouvelles approches thérapeutiques.

Malgré les connaissances acquises par la recherche fondamentale, les résultats cliniques demeurent modestes et le pronostic globalement mauvais.

Dans notre travail, les particularités sont liées au manque de moyens thérapeutiques, de suivi, et d'évaluation pronostique.

L'amélioration du plateau technique ainsi qu'une collaboration multidisciplinaire entre neurochirurgien, radiologue, anatomopathologiste, biologiste, oncologue, anesthésiste réanimateur, sont indispensables pour une bonne prise en charge de nos patients.

RESUMES

RESUME :

Notre travail est une étude rétrospective qui rapporte l'analyse descriptive de 60 cas de glioblastomes intracrâniens pris en charge au CHU Mohammed VI de Marrakech durant 5ans entre octobre 2002 et décembre 2007.

Cette tumeur a représenté 14,28% de l'ensemble des tumeurs cérébrales colligés au sein de notre CHU.

La tranche d'âge la plus touchée a été comprise entre 51-60ans avec un âge moyen de 55,5ans. La prédominance masculine a été nette avec un sexe ratio de 3.

La plupart de nos malades (41,66%) ont consulté dans un délai ne dépassant pas un mois, la symptomatologie clinique a été dominée par le syndrome déficitaire (91,66%) associé au syndrome d'hypertension intracrânienne (61,66%).

L'examen tomodensitométrique cérébral a été réalisé dans 98,33% et l'imagerie par résonance magnétique dans 10% des cas, la localisation sus-tentorielle était de loin la plus importante (98,33%).

La chirurgie d'exérèse était macroscopiquement totale chez 50% des patients, partielle chez 31,66% des cas, et la biopsie a été pratiquée dans 18,33% des cas ou 6,66% ont été repris pour exérèse partielle après lecture anatomopathologique des prélèvements.

Les suites post opératoires étaient simples dans 86,66%, tandis qu'un malade (1,66%) avait aggravé nettement son déficit en post opératoire. Septs patients (11,66%) étaient décédés. Les causes les plus dominantes étaient les poussées oedémateuses cérébrales et la méningite nosocomiale.

Le diagnostic positif était posé par l'examen anatomopathologique qui révèle un glioblastome dans 98,33% et un gliosarcome dans 1,66%.

Parmi les 53 patients adressés pour complément thérapeutique, 64,15% ont reçu une radiothérapie seule, 18,86% une association radiothérapie-chimiothérapie, alors que 16,98% ont été perdu de vue.

On avait noté 4cas de récidence tumorale, repris pour exérèse large et complément radiothérapeutique, la survie globale n'a pas été précisée, car le suivi des patients est

difficile du fait de l'absence actuellement d'un service de radiothérapie au sein de notre CHU.

Le pronostic reste mauvais. Son amélioration est liée à la qualité de prise en charge thérapeutique, et aux progrès de la recherche fondamentale et clinique.

Summary :

Our work is a retrospective study that reviews a case analysis of 60 patients with intracranial glioblastomas admitted to UHC Mohammed VI in Marrakech during 5 years between October 2002 and December 2007.

These tumour represent 14,28% of all brain tumours encountered in our UHC.

The most affected age range is from 51 years old to 60 years old, that average age is 55,5 years old. The male sex was prevalent with a sex ratio of 3.

Most of our patients (41,66%) have presented to us within a time frame not exceeding one month. The clinical symptomatology is mainly deficit (91,66%) associated with raised intracranial pressure (61,66%).

The tomodesitometry was carried out at 98,33%, the magnetic resonance imaging in 10% of cases, supratentorial localization being the most important in establishing a diagnosis (98,33%).

The surgical excision of the tumour was macroscopically total in 50% of patients, partial in 31,66% and a biopsy was undergone in 18,33%, where 6,66% were taken back for a partial excision after anatomopathologic results of the biopsy.

The postoperative complications were simple in 86,66% of patients, however, one patient (1,66%) whom deficit worsened post operatively, 7 patients (11,66%) died. The main dominant causes were cerebral oedema and nosocomial meningitis.

A positive diagnosis is determined when the anatomopathologic examination reveals a glioblastoma in 98,33% and a gliosarcoma in 1,66%.

Amongst 53 patients who have received a complementary therapy, 64,25% received radiotherapy alone, 18,86% received a combination of radiotherapy and chemotherapy, 16,98% failed to keep in contact with the hospital.

We have noticed 4 cases of tumoral recurrence; they were taken for large excision and follow-up radiotherapy.

The overall survival is not determined due to difficulty in patient's follow-up, because of lack of radiotherapy service in our UHC.

The prognosis remains poor; its improvement is associated directly with the quality of therapeutic care delivered and with basic and clinical research advances.

ملخص:

يعد هذا العمل دراسة استعادية ورد فيها تحليل ستين حالة لورم الدماغ من نوع الأوليات الدبقية حصرت بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد الخامس بمراكش خلال 5 سنوات بين تشرين الأول من عام 2002 و كانون الأول 2007.

مثل هذا الورم 14.28% من مجموع الأورام الدماغية التي تم حصرها بالمستشفى المذكور. تعد الفئة العمرية الأكثر إصابة تلك المحصورة بين 51 و60 سنة و يبلغ متوسط العمر 55.5 سنة. كما أن هد النوع من الأورام سائد بشكل واضح لدى الذكور بنسبة 3.

معظم مرضانا (41.66%) استشاروا في غضون فترة لا تتجاوز الشهر الواحد, الأعراض السريرية يغلب عليها العرض العجزي (91.66%) و عرض ارتفاع ضغط الرأس (61.66%).

تم الفحص بالتصوير المقطعي بنسبة 98.33%, و بالرنين المغناطيسي في 10% من الحالات, تموقت الغالبية الساحقة من الأورام فوق خيمة المخيخ (98.33%).

الاستئصال بالجراحة كان تاما في 50% من الحالات, جزئيا في 31.66% من الحالات و بخزع في 18.33% من الحالات حيث أن 6,66% حالة من هذه الأخيرة تمت فيها معاودة استئصال جراحي للورم بصفة جزئية بعد نتائج التشريح المرضي للعينات.

كانت التأثيرات الموائية للعمليات الجراحية بسيطة في 86.66% من الحالات, في حين لوحظ عند احد المرضى (1.66%) تفاقم عجزه فيما بعد العملية, توفي 7 من المرضى (1.66%) و الأسباب المهيمنة كانت اوديميا الدماغ و التهاب السحايا.

اعتمد التشخيص الايجابي على تحليل التشريح المرضي للأنسجة الذي كشف عن ورم الأوليات الدبقية في 98.33% من الحالات و عن ورم الساركومة الدبقية في 1.66% .

من بين 53 مريضا التي أرسلت لمعالجة تكميلية, 64.15% تلقت علاجا بالأشعة وحده, 18.66% تلقت علاجا كيميائيا و بالأشعة, بينما 16.98% من المرضى لم تتم متابعتها.

سجلنا 4 حالات من الانتكاس الورمي, تمت معاودة جراحتها مع استئصال جزئي و علاج تكميلي بالأشعة, و لم تحدد نسبة الدين بقوا على قيد الحياة لصعوبة تتبع المرضى نظرا لعدم وجود مصلحة العلاج بالأشعة في الوقت الراهن بالمستشفى الجامعي.

يبقى التنبؤ سيئا و تحسينه مرتبط بجودة العلاج المقدم للمرضى, و بتقديم البحث العلمي الأساسي و السريري.

BIBLIOGRAPHIE

1. F. Gray, J. Poirier.

Classification et grading des tumeurs cérébrales.
Tumeurs cérébrales du diagnostic au traitement.
Edition Masson, paris, 2004, chap.2, P. 7-15.

2. A. Valerie, J. Poirier, F. Gray, M. Chatel

Tumeurs du système nerveux central : classification histologiques et topographiques, épidémiologie.
Encycl. Méd. Chir.(paris-France), Neurologie 2005 ; 17-205-A-10, 2p.

3. C. Daumas, F. Beuvon, P. Valet, C. Fallet-Branco

Gliomes : Classifications de l'OMS et de l'hôpital sainte-Anne
Annales de pathologie 2000.
Editions Masson, paris 2000, Vol.20, N°5, p.413-415

4. P. Kleihues, W.K.Cavenee

Tumors of the nervous system : pathology and genetics.
World Health Organization of tumors. Lyon: IARC, press2000, p.9-69

5. D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W.K. Cavenee

WHO classification of tumours of the central nervous system
IARC: Lyon 2007, p. 9-49

6. J-M. Brucher, M. Chatel, F; Darcel, R. Theaux

Classification et grading selon l'OMS. Atlas interactif de neuro-oncologie 1999.
Disponible sur : http://www.anocef.unice.fr/atlas_neuro/fr (consulté le 14.12.2006)

7. M. Tolnay

Neuropathologie des tumeurs cérébrales gliales.
Forum Med Suisse, N°29/30, 24 juillet 2002, p.688-703.

8. S. Taillibert, M. Pedretti, M. Sanson

Classification actuelle des gliomes
Edition Masson, paris 2001, Vol.33, N°18, p.1274-1277.

9. D. Frappaz, O. Chinot, A. Bataillard, M. Ben Hassel, L. Capelle, S. Chanalet, M. Chatel, D. Figarella-Branger, Y. Guegan, J. Guyotat, K. Hoang-Xuan, E. Jouanneau, F. Keine-Guibert, C. Laforet, C. Linassier, H. Loiseau, P. Meinei, M. Sanson, M.P, Sunyach.

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et recommandations 2002 pour la prise en charge des adultes atteints de gliomes intra-crâniens (rapport intégral)
Disponible sur : <http://www.fnclcc.fr> (consulté le 10.12.2005)

10. M. Chatel, M. Frenay, C. Lebrun, V ; Bourg, F. Fauchon

Gliomes de haut grade: astrocytomes anaplasiques et glioblastomes
Encycl.Méd.Chir, Neurologie, 17-210-B-30, 2005, p.1-15.

11. F. Gray, K. Mokhtari, J. Poirier

Epidémiologie

Tumeurs cérébrales du diagnostic au traitement.

Edition Masson, paris 2004, chap. 1, 3, p.6.

12. H. Ohgaki, A. Peraud, Y. Nakazato, K. Watanabe, A. Von Dimeling

Giant cell glioblastoma,

Classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the nervous system, IARC press 2000, Lyon, France, p.40-41.

13. J. Lrhezzioui, E. Emery, F. Chapon

Glioblastome frontal à cellules géantes: tumeur radio-induite ? A propos d'un cas avec revue de la littérature.

Elsevier Masson SAS, j.Neurochirurgie 53 (2007), p.486-490

14. H. Ohgaki, W. Biernet, R. Reis, M. Hegi, P. Kleihues

Gliosarcoma

Tumours of the nervous system, Lyon ; IARC press 2000, p.42-43

15. M. El Malki, A. Lakhdar, L. Badre, H. El Attar, S. Hilmani, A. Naja, A. Sami, M. Achouri, A. Ouboukhlik, A. El Kamar, M.A. Iraqui, A. El Azhari

Gliosarcome: A propos d'un cas

Masson, paris 2005, Neurochirurgie, 51, N°3-4, p. 179-182.

16. L. Ayadi, S. El Louze, S. Makni, N. Gouiaa, M. Ghariani, O. Kharrat, H. Ben Manssour, T. Boudawara.

Gliosarcome cérébral : A propos de 7 cas

Ann. Pathol. 2004, 24, ISI 36 - ISI 64.

17. A.V. Vallat, J. Poirier, F. Gray, M. Chatel

Tumeurs du système nerveux central, classifications histologiques et topographiques, épidémiologie.

EMC (Elsevier, paris), Neurologie, 17-205-A-10, p.9-197.

18. C. Khalifa, C. Dufour, A. Lellouch Tubiana, M.A. Raquin, J.L. Habrand, J. Grill

Les gliomes de haut grade de malignité des jeunes enfants: l'expérience de la société française d'oncologie pédiatrique

Masson, paris 2004, Vol.50, N°2-3, juin 2004, p.1-4.

19. P. Deb, M.C. Sharma, B. Chander, A.K. Mahapatra, C. Sarkar

Giant cell glioblastoma multiforme: report of case with prolonged survival and transformation to gliosarcoma.

Child. Neur. Syst. 22 (2006), p.314-319.

20. N. Shinojima, M. Kochi, J.I. Hamada, H. Nakamura, S. Yano, K. Makino, H. Tsuiki, K. Tada, J.I. Kuratsu, Y. Ishimaru, Y. Ushio.

The influence of sex and the presence of giant cells on post operative long term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme

J. Neurosurg. 101 (2004), p.219–226.

21. S. Preston Martin, S. Lewis, R. Winkelman, B. Bouman, J. Huld, N. Prara

Descriptive epidemiology of primary cancer of the brain, cranial nerves, and cranial meninges in New-Zeland.

J. Neurooncol. 1993, 21(6), p.529–538

22. P. Zampieri, F. Meneghini, F. Grigoletto, M. Gerosa, C. Licater, L. Casentini

Risk factors for cerebral glioma in adults : a case control study in an italian population

J. Neurooncol. 1994, 19(1), p.61–67

23. A. Von Demling, R. Foster, W. Krane

Neurofibromatosis type1. World Health organization classification of tumours;pathology and genetics

Lyon, IARC,2000, p.216–218

24. A. Dahaoui, F. Cherif, S. Kallel, R. Kort, N. Kchir, M. Mokni, A. Ben Osman Dhakhri

Glioblastome au cours d'une neurofibromatose de type1

Ann. Dermatol Venereol ; 2003, 130 : 2 S 53, 2 S 167

25. H. Ohgaki, A. Vital, P. Kleihues, P. Hainaut

Li-Frumenni syndrome and TP53 gemline mutations. World Health organization classification of tumours, athology and genetics

Lyon: IARC, 2000, p. 231–234

26. W.C. Cavenee

Turcot syndrome. In: World Health organization classification of tumours. Pathology and genetics

Lyon: IARC, 2000, p.238–239

27. S. Jeanin, C. Lebrun, F. Van Den Bos, S. Olschwang, V. Bourg, M. Frenay

Syndrome de turcot confirmé par biologie moléculaire

Masson, paris 2006, Vol.162, N°6–7, juin 2006, p.741–746

28. B. Malmer, L. Iselius, E. Halmberg, A. Collins, R. Hemikson, H. Gronberg

Genetic epidemiology of glioma

Br.J.Cancer 2001, 84(3), p.429–434

29. N. Pauner, S.L. Sallinen, R. Karhu, H. Miettinen, P ; Sallinen, J. Kononen

Chromosome imbalances in familial gliomas detected by comparative genomic hybridization.

Cancer 2000, 29(4), p.339–346

- 30. M. Wrensch, M. Lee, R. MIKE, B. Newnaan, G. Barger, R. Davis**
Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls
Ann. J. Epidemiol. 1997, 145(7), p.581-593
- 31. B. Malmer, R. Henrikson, H. Gromberg**
Different aetiology of familial low-grade and high-grade glioma ? A nationwide cohort study of familial glioma.
Neuroepidemiology 2002, 21(6), p.279-286
- 32. M. Wrensch, M.L. Bondy, J. Wiencke, M. Yost**
Environnemental risk factors for primary malignant brain tumors
J. Neurooncol. 1993, 17(1), p.47-64
- 33. B. Schlehofer, M. Blettner, S. Preston Martin, D. Niehoff, J. Wahrend Orf, A. Arslan**
Role of medical history in brain tumor development
Int.J.Cancer 1999, 82, p.155-160
- 34. J.W. Olnay, N.B. Farber, E. Spitznagel, L.N. Robins**
Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame?
J.Neuropathol.Exp.Neurol 1996, 55(11), p.1115-1123.
- 35. K.P. Cantor, C.F. Lynch, M.E. Hildesheim, M. Dosemeci, J. Lubin, M. Alavanja**
Drinking water source and chlorination by products in Iowa, risk of brain cancer
Ann.J.Epidemiol. 1999, 150(6), p.552-560
- 36. P.D. Inskip, R.E. Tarone, E.E. Hatch, T.C.Wilcosky, W.R. Shapiro, R.G. Sclker**
Cellular telephone use and brain tumors
N.Engl.J.Med 2001, 344(2), p.79-86
- 37. S. Chatti, F. Debbabi, H. Guesmi, O. EL Maalel, N. Baccouche, H. Krifa, N. Mrizak**
Etude de l'exposition professionnelle chez les patients atteints de tumeurs cérébrales primitives malignes.
Arch.Mal.Prof.Env. 2007, 68, p.572-578
- 38. T. Carreor, M.A. Butler, M. Avinna, A.M. Ruder, M.A. Waters, K.E. Davis King**
Gliomas and Farm exposure in women: The upper Midwest Health study
Environ Health perspect, 2005, 113, p.546-551
- 39. D. Figarella-Branger, C. Bouvier**
Classification anatomo-pathologique des gliomes : faits et controverses
Bulletin du cancer, Vol.92, N°4, 301-9, Avril 2005, p.1-5

40. M. Sanson, S. Taillibert

Données générales de neuro-oncogénèse

Encycl.Méd.Chir. Neurol. 17-205-B-10 (2004), p. 1-10

41. C. Bouvier, C. Fernandez, D. Meyronet, D. Figarella-Branger

Examens cytologique, histologique, immunohistochimique et génétique

Encycl.Méd.Chir. Neurol. 2005, 17-210-B-10, p.1-23

42. M. Hegi

Etude du rôle des gènes INK4a/Arf et EGFR dans le développement des glioblastomes.

OCS 01124-02-2001, Disponible sur <http://www.update-software.com/publications/cochrane>

43. V. Lubrano, E. URO-Coste, P. Bousquet, C. Pierroux, M.B. Delish, J. Lagarrigue

Etude histomoléculaire de 26 gliomes de haut grade : Impact sur la classification et le pronostic.

Masson, paris 2006, oncologie (1^{ère} partie), Vol.52, N°5, Novembre2006, p.478

44. O. Bogler, H.J. Suhuang, P. Kleihues, K. Cavenee

The P₅₃ gene and its role in human brain tumors.

Neuroscience, Volume15, Issue3, p.308-327

45. M. Hegi, A. Murat, E. Migliavacca, T. Shay, A-C. Diserens, M6F. Hamou, M. Weller, J. Kros, J. Hainfellner, R. Janzer, G. Caincross, P. Descombes, N. De Tribolet, M. Delorenzi, E. Domany, R. Stupp

Établissement de profils moléculaires de glioblastomes . Étude transversale dans le cadre d'une étude clinique randomisée de l'organisation européenne de recherche et traitement du cancer (EORTC) et du National Cancer Institute du Canada (NCIC) qui avait pour but de tester l'addition de témozolomide à la radiothérapie.

Masson, paris 2004, Oncologie I, Vol.50, N°5, Novembre 2004, p.24-25

46. V-P. Collins

Gene amplification in human gliomas.

Neuroscience, Volume15, Issue3, p.289-296

47. S. Taillibert, M. Pedretti, M. Sanson

Génétique des gliomes , vers une classification des gliomes.

Masson, Paris, 2004, Vol 33 - N° 18 - Octobre 2004, p. 1268 - 1273

48. K. Zakrzewski, W. Biernat, R. Kordek, P. Rieske, E. Golanska, I. Zawlik, S. Piaskowski, P. Liberski

Diverse molecular pattern in a bihemispheric glioblastoma (butterfly glioma) in a 16 year old boy.

Elsevier, Cancer genetics and cytogenetics 177 (2007), p.125-130

- 49. A. Von Demling, D.N. LOUIS, O.D. Wistler**
Molecular pathways in the formation of gliomas
Neuroscience, Volume 15, Issue3, p.328–338.
- 50. E. Di Tomaso, J.C.S. Pang, H.K. Ng, P.Y.P. Lam, X.X. Tiam, K.W. Suen, A.B.Y. Heui and N.M. Hjelm**
Establishment and characterization of a human cell line from paediatric cerebellar glioblastoma multiforme.
Neuropathology and applied Neurobiology 26, 2000, p.22–30
- 51. J.S. Smith, B. Alderete, Y. Minn et al.**
Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype
Oncogene 1999, 18, p.4144–4152
- 52. K. Watanabe, O. Tachibana, K. Sata, Y. Yonekawa, P. Kleihues, H. Ohgaki**
Overexpression of the EGFR and P53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas.
Brain pathol. 1996, 6, p.217–224
- 53. R.M. Reis, D. Koner–Lebleblicioglu, J.M. Lopes, P. Kleihues, H. Ohgaki**
Genetic profile of gliosarcoma.
Ann.J.Pathol. 2000, 156(2), p.425–432
- 54. F. Boudouresque, Y. Berthois, P–M. Martin, D. Figarella–Branger, O. Chinot, H. Ouafik**
Invasion et angiogénèse dans les gliomes : Rôle de l'Adrénomédulline.
Bulletin du cancer, Vol. 92, N°4, Avril 2005, p.317–326
- 55. K. Montagne, B. Marie, V. Cahn, V. Hennequin, A. Didelot, R. N'Seir, P. Beauchesne, Y. Grignon**
Glioblastome avec métastases systémique d'emblée.
Ann.Pathol. 2004, 24, p.268–270
- 56. L. Laraqui, A. Amarti, F. Zouaida, M. Maher, F. Kettani, A. Saidi**
Métastases pulmonaires d'un glioblastome.
Masson, paris 2001, Revue pneumol. Clin, 2001, 57, p.225–228
- 57. I. Chelly, A. Mekni, L. ferchichi, S. Houissa, N. Kchir, S. Houet, M. Khaldi, M. Zitouna**
Métastases osseuses d'un glioblastome : évolution inhabituelle.
Elsevier–Masson 2006, Neurochir. 2006, 52, N°4, p.367–370
- 58. L–E. Ates, C. Bayindin, B. Bilgie, A. karasu**
Glioblastome with lymph node metastases
Neuropathology 2003, 23, p.146–149

- 59. C. Denier, A.F. Carpentier, K. Mokhtari, J-Y. Delattre**
Glioblastomes cérébraux et métastases systémiques
Masson, Rev.Neurol.(paris) 2001, 157, 12, p.1531-1534
- 60. E. Jouanneau, T. Bchelot**
Tumeurs cérébrales et angiogénèse
Masson, paris 1999, Vol.45, N°4, Octobre 1999, p.293
- 61. F. Beuvon, E. Anguelova, P. Valet, C. Miquel, S. Cazanbon, P.O. Couraud, C. Daumas-Duport**
Expression de l'endothéline et de ses récepteurs dans les gliomes humains
Masson, paris 2002, Vol.22, N°1, Février 2002, p.120
- 62. G.E. Egidy, L.P. Eberl, O. Valdenaire, M. Irmier, R. Majdi, A-C. Diserens, A. Fontana, R-C. Janzer, F.Pinot, L. Juillerat-Jeannert**
The endothelin system in human glioblastoma.
Laboratory Investigation, Novembre 2000, Vol.80, Number11,p.1681-2000
- 63. R.A. Berkman, M.J. Merrill, W.C. Reinhold, W.T. Monnacci, A. Soscena, W.C. Charik, J-T. Robertson, I.U. Ali, O.H. Oldfield**
Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. Gene in central nervous system neoplasms
J.Clin.Invest. 1993, 91, p.153-159
- 64. C. Brenet, N. Dussault, O. Chinot, H. Ouafik**
Mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de l'expression de l'Adrénomédulline dans les glioblastomes.
Masson, paris2004, Vol.50, N°2-3, Juin2004,p.1
- 65. S. Bouard, J-S Guillanno**
Angiogénèse et stratégies anti-angiogéniques des glioblastomes.
Bulletin du cancer, N°92, Vol.4, Avril 2005, p.360-372
- 66. A. Bikfari**
Angiogénèse tumorale.
Bulletin du cancer, Vol.90, N°5, Mai 2003, p.449-458
- 67. O. Chinot, S. Fuentes, L'houafik, P. Metellus, F. Grisoli**
Effet de l'inhibition de l'Adrénomédulline après greffe intra-cérébrale de cellules de glioblastome humain chez la souris NUDE balb-c
Masson, paris 2004, Oncologie I, Vol.50, N°5, Novembre 2004, p.23

68. P. Ravussin, O. Wilder-Smith

Traité d'anesthésie générale, 2002, chap.4: Anesthésie pour masse intra-crânienne, p.1465
Groupe liaisons S.A 2002
ISBN : 2-7184-1012-4

69. A. Nicolas, Vick.

Tumeurs intra-crâniennes et modification de la pression intra-crânienne,
Traité de médecine interne, Médecine, Science-Flammarion 1997, p.2125-2132

70. J. Phillipon

Physiopathologie des tumeurs cérébrales
Edition Mason, paris 2004, chap.4, p.31-37

71. D.K. Harol, P.H. Kidelberg

Current concept's of brain edema.
J.Neurosurg. 1995, 83, p.1051-1059

72. J. Strugard

Vascular permeability factors in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis.
J.Neurosurg. 1994, 81, p.560-566

73. H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jouarde, S. Horstmann, T. Nishikawa, P.L. Di Patre, C. Burkhard, D. Schuler, N.M. Probst-Hensch, P.C. Mairoca, N. Baeza, P. Pisani, Y. Yonekawa, M.G. Yasargil, U.M. Lutoff, P. Kleihues

Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study
Cancer rsearch, 64, p.6892-6899

74. C. Sakar, M.C. Sharma, K. Sudha, S. Gaikawad, A. Varma

A clinico-pathological study of 29 cases of gliosarcoma with special reference to two unique variants.
Indian.J.Med.RES. 106, p.229-235

75. H. Ohgaki, P. Kleihues

Epidemiology and etiology of gliomas
Acta Neuropathol. 109, p.93-108

76. S. Chanalet, C. Lbrun-Frenay, M. Frenay, M. Lonjon, M. Chatel

Symptomatologie clinique et diagnostic neuro-radiologique des tumeurs intra-crâniennes.
Encycl.Méd.Chir. Neurol. 17-210-A-60 (2004), p.1-22

77. L. Bauchet, V. Rigau, H. Mathieu-Daude, D. Figarella-Branger, D. Hugues, M. Fabbro, C. Capello, F. Segnarbieux

Exemples de données cliniques et radiologiques sur 2000 tumeurs astrocytaires et/ou oligodendrocytaires sous l'égide de la société française de neurochirurgie, l'association des neuro-oncologues d'expression française, la société française de neuropathologie, le groupe de neuro-oncologie de la fédération des centres de lutte contre le cancer.

Masson, paris 2005, Vol.51, N°5, Novembre 2005, p.528-533

78. C. Gondag-Jouet, F. Demasure, E. Le Bas, P. Toussaint, H. Koubertou, H. Deramont
Tumeurs hémisphériques intra-crâniennes

Encycl.Méd.Chir. (Elsevier-Paris), Radiodiagnostic-Neuroradiologie, 31-658-A-10, 1999, p.37

79. P. Fretag, T. Schumacher

Tumeurs cérébrales gliales de l'adulte, imagerie diagnostique et contrôle du traitement
Forum Med. Suisse, N°31, 31 juillet 2002, 27, p.1-6

80. G. Cosnard, T. Duprez, C. Grandin

Techniques d'exams IRM des tumeurs cérébrales de l'adulte.

Masson, paris 1999, J.Neuroradiol. 2000, 27, p.31-38

81. C. Delmaire, K.A. Kraini, V. Lethuc, N. Reyns, H. Duffau, L. Capelle, S. Lehericy

IRM fonctionnelle cérébrale : Bases physiologiques, techniques et applications cliniques.

Masson, paris 2007, Vol.88, N°3 - C2- Mars 2007, p.497-509

82. E. Le Bas, C. Gondag-Jouet, H. Deramond, D. Le Gars, I. Idy-Peretti

Imagerie par résonance magnétique de diffusion et de perfusion en pratique clinique.

Masson, paris 2000, Vol.27, N°1, juin 2000, p.39

83. O. Naggara, F. Brami, S. Rodrigo, C. Oppenheim, J-F. Meder

Tumeurs cérébrales de l'adulte: quelle imagerie par résonance magnétique ?

Masson, paris 2006, Vol.46, N°3, juin 2006, p.225-232

84. J-F. Le Bas, S. Graud, A. Krainik, V. Lefournier, I. Tropres, C. Rémy

IRM de perfusion des tumeurs cérébrales

Masson, paris 2006, Vol.87, N°6 - C2, juin 2006, p.807-821

85. C. Lamy-Lhullier, F. Dubois, S. Blond, P. Lecouffe, M. Steinling

Intérêt de la tomoscintigraphie cérébrale au sestamibi marqué au technétium dans le diagnostic différentiel récurrence tumorale-radionécrose des tumeurs gliales sus-tentorielles de l'adulte.

Masson, paris 1999, Neurochir. 1999, 45, n°2, p.110-117

86. D. Galanaud, F. Nicoli, Y. Lefur, P. Roche, S. Confort-Gouny, H. Duffour, J-P. Ranjeva, J-C. Peragut, P. Viout, P. Cozzone

Apport de la spectrométrie par résonance magnétique dans le diagnostic de nature des processus occupants intra-crâniens.

Masson, paris 2002, Vol.153, N°8 - Décembre 2002, p.491-498

87. S. Grand, I. Tropres, D. Hoffman, A. Ziegler, J-F. Le Bas

Apport de la spectroscopie au diagnostic des processus tumoraux intra-parenchymateux cérébraux et à leur suivi thérapeutique.

Masson, paris 2005, Vol.51, N°3-4 -C2, Septembre 2005, p.299-308

88. H. Terada, N. Kamata

Contribution of the combination of ²⁰¹TISPECT and ^{99m}TcO₄-SPECT to the differential diagnosis of brain tumors and tumor-like lesions.

Masson, paris 2003, J.Neuroradiol. 2003, 30, p.91-94

89. J-N. Talbot, K. Kerrou, N. Gault, F. Gutman, D. GraheK, E. Touboul, M. Schlienger, F. Montravers

La TEP dans les tumeurs malignes cérébrales.

Masson, paris 2006, Vol. 35, N°9 - C2, Septembre 2006, p.1347-1353

90. J-M. Derlou

Imagerie métabolique et fonctionnelle in vivo des tumeurs cérébrales par tomographie à émission de positrons.

Encycl.Med.Chir. Neurol. 17-210-A-50, p.1-10

91. N. Massager, D. Wikler, B. Pirotte, P. David, S. Goldman, J. Brotchi, M. Levivier

Utilisation de plusieurs modalités d'imagerie en neurochirurgie stéréotaxique, classification basée sur l'expérience de l'intégration de l'imagerie par résonance magnétique et de la tomographie par émission de positons en radiochirurgie par gamma Knife (GK).

Masson, paris 2004, Vol.50, N°5, Novembre 2004, p.126-127

92. F.E. Roux, J-P. Ranjeva, K. Boulanouar, C. Manelfe, J. Sabatier, M. Tremoulet, I. Berry

Evaluation pré-chirurgicale des tumeurs cérébrales par IRM fonctionnelle.

Masson, paris 1998, Vol.44, N°2, juin 1998, p.94

93. L. Abdennour, L. Puybasset

Anesthésie et traitement péri opératoire

Tumeurs cérébrales du diagnostic au traitement.

Edition Masson, paris 2004, chap.7, p.65-75

94. I. Skjoeth, P.R. Bjene

Effect of glucocorticoides on IC Pin patients with a cerebral tumor.

Acta Neurol.Scand. 1997, 96, p.167-170

95. N. Bruder, P. Ravussin

Anesthésie en neurochirurgie.

Encycl.Méd.Chir. Anesthésie-Réanimation, 2005, 36-613-B-10

96. B. Devau

Stéréotaxie et Neurochirurgie clinique.

J.Neuroradiol. 1997, 24, p.116-125

97. C. Lebrun, M. Prenay, D. Fontaine, F. Vandeu Bos et le groupe de neuro-oncologie de Nice

Tumeurs cérébrales.

Neurologie, Avril2003, Vol.6, p.200-204

98. J. Phillipon, S. Clemenseau

Stratégie chirurgicale, Tumeurs cérébrales du diagnostic au traitement.

Edition Masson, paris 2004, chap.5, p.41-49

99. J-M. Simon, T. Toubiana, P. Lang, S. Taillibert, J-J. Mazon

Radiothérapie des glioblastomes : de la radiobiologie à la chimiothérapie concomittante.

Cancer/Radiothérapie 9 (2005), p.322-331

100. R. De Crevoisier, J.Y. Pierga, R. Dendale, L. Feuvret, G. Noël, J-M. Simon, J-J. Mazon
Radiothérapie des glioblastomes

Elsevier, paris, Cancer/Radiothérapie 1997, 1, p.194-207

101. M. Hery, R.J. Bensadoun, A. Courdi, P.Y. Bondian

Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte.

Encycl.Méd.Chir. Neurol. 17-235-A-10, p.1-15

102. Ph ; Paquis, J-Ph. Pignol, N. Breteau

Radiothérapie des gliomes de haut grade.

Masson, paris 2000, Neurochirurgie 2000, 46, p.23

103. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS)

La radiochirurgie stéréotaxique par accélération linéaire et gamma Knife.

Rapport préparé par Raouf Hassen-Khadija (AETMIS 02-03 RF)

Montréal : AETMIS, 2002, 1-87p

104. F. Dherman, D. Ducieux, F. Bidault, A. Bruna, F. Parker, T. Roujeau, A. Beaudre, J-P. Arnaud, C. Haie-Meder

Apport des nouvelles techniques d'imagerie à la planification radiothérapique des patients porteurs de glioblastome polymorphe.

Bull.Cancer 2005, 92(4), p.333-342

105. J. Van Wingham, E. Jouzdani, J. Ninane

Rôle de la chimiothérapie dans le traitement des tumeurs cérébrales de jeune enfant.

Louvain Med. 117 (1998), p.229-238

106. J.J. Vredenburgh, A. Desiardins, J.E. Herndon

Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme.

J.Clin.Oncol. 2007, 20, 25 (30), p.4705-4706

107. J. Honnorat

Du nouveau dans le traitement des glioblastomes.

Masson, paris 2005, Neurochir. 2005, 51, n°1, p.49

108. J.P. Malhaire, B. Lucas, H. Simon, H. Person, P. Dam-Hieu, J-P. Labat

Fotémustine (Muphoran®) chez 22 patients présentant des récives de gliomes cérébraux de haut grade.

Bulletin du Cancer. Volume 86, Numéro 3, Mars 1999, , 289-294

109. C. Linassier, C. Destrieux, L. Benboubker, L. Alcaraz, A-M. Bergemer Fouquet, M. Jan, G. Calais, P. Colombat

Place de la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des tumeurs gliales de haut grade chez l'adulte.

Bull.Cancer, Vol.88, N°9, Sept. 2001, p.871-876

110. O. Chinot

Nouvelle place de la chimiothérapie des gliomes.

Bull.Cancer, Vol.92, N°4, Avril 2005, p.343-354

111. M. Fabbro, L. Bauchet, C. Kerr, M. Rème-Saumon, V. Rigau

Recherche de dose recommandée de l'association BCNU-Temodal dans les tumeurs gliales de haut grade de l'adulte.

Masson, paris 2004, Vol.50, N°2-3, juin 2004

112. E. Louis, A. Carpentier, J.Y. Delattre.

Actualités en neuro-oncologie.

Bull.Cancer, Vol 89, N°1, janvier 2002, p.131-137

113. O. Chinot, M. Barrié, C. Couprie, H. Duffour, D. Figarella-Branger, Y. Muracciole, K. Hoang-Xuan, D. Braguer, J-C. Peragut, F. Grisoli

Association Témzolomide et BCNU avant radiothérapie dans les glioblastomes inopérables.

Masson, Paris 2003, Vol 49 - N° 4 - Septembre 2003, p.1990

114. J-M. Simon, K. Hoang-Xuan, A-F. Carpentier, K. Mokhtari, F. Baillet, J-J. Mazon

Chimio-radiothérapie concomittante avec carboplatine et étoposide pour le traitement des glioblastomes inopérables.

Masson, paris 2004, Vol.50, N°2-3, juin 2004

- 115. M. Frenay, C. Lebrun, M. Lonjon, P-Y. Marcy, P. Paquis**
Chimiothérapie des gliomes malins inopérables, association fotémustine-platine-étoposide en condition néoadjuvante.
Masson, paris 2000, Revue Neurologie, Vol.156, N°1, Février 2000, p.53
- 116. A.F. Carpentier**
Nouvelles approches thérapeutiques dans les glioblastomes.
Masson, paris 2005, Rev.Neurol. 161 :3, p.267-273
- 117. S. Taillibert, M. Pedretti, M. Sanson**
Stratégies et perspectives thérapeutiques des gliomes.
Masson, paris 2004, press Med. 2004, 33, p.1278-1283
- 118. J.N. Rich, D.A. Reordan, T. Peery, J.M. Dowell, J.A. Quinn, K.L. Penne**
Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma.
Journal of clinical oncology 2004, 22(1), p.133-142
- 119. R. Bjerkvig, T.A. Read, P. Vajkoczy, P. Aebischer, W. Pralong, S. Platt**
Cell therapy using encapsulated cells producing endostatin.
Acta Neurochir. 2003, 88, p.137-141
- 120. F. Beuvon, E. Anguelova, P. Varlet, C. Miquel, S. Cazaubon, PO. Couraud, C. Daumas-Duport**
Expression de l'endothéline et de ses récepteurs dans les gliomes humains
Masson éditeur, Paris 2002, Vol 22 - N° HS 1 - Février 2002, p.120
- 121. M.Delhaye, A. Clavreul, E. Garcion, P. Menei**
Vaccination contre les gliomes.
Masson, paris 2003, Vol.49, N°4, Sept.2003, p.459-463
- 122. J-F. Mineo**
Action de l'anticorps monoclonal humanisé anti-récepteur HER2/Neu dans le traitement du glioblastome.
Masson, paris 2004, Vol.50, N°1, Mars 2004, p.20
- 123. F. Lefranc, T. Mijatovic, R. Kiss**
La pompe à sodium pourrait représenter une nouvelle cible pour le traitement des glioblastomes.
Bull.Cancer, Vol.95, N°3, Mars 2008, p.271-281
- 124. J-F. Mineo, A. Bordan, C. Berthoux**
Immunothérapie anti Her2/neu et glioblastomes in vitro.
Masson, paris 2004, Vol.50, N°2-3, juin 2004, p.50

125. A.F. Carpentier, A. Carpentier, M. Richard, A. Tibi, L. Capella, N. Martin-Duverneuil, L. Lacombez, P. Cornu, R. Von Effenterra, J-Y. Delattre

Essai de phase I/II par oligonucléotides immunostimulants (CpG-ODN) dans les glioblastomes en récurrence. Résultats intermédiaires.

Masson, paris 2004, Vol.50, N°2-3, juin 2004

126. F. Berger, M. Chatel

Thérapie génique des glioblastomes.

Encycl.Méd.Chir. Neurol. 17-245-A-10 (2001), p.1-6

127. A. Maron, T. Gustin, R. Demeure, J.N. Octave

Thérapie génique de tumeurs cérébrales expérimentales.

Louvain MED, 118, 1999, p.159-163

128. S. Oudard, L. Miccoli, B. Dutrillaux, M-F. Poupon

Ciblage de gène du métabolisme du glucose pour le traitement des gliomes avancés.

Bull.Cancer, Vol.85, N°7, juillet 1998, p.622-626

129. V. Quillien, N. Heresbach-Le Berre, T. Duffour, A. Denais, Y. Guegan, N. Ferry, V. Bloin

Thérapie génique d'un modèle de glioblastome chez le rat à l'aide d'adénovirus porteurs du gène HSVtk.

Bull.Cancer, Vol.84, N°11, Nov.1997, p.1047-1052

130. J. Trojan, D.D. Antony

Stratégie anti-gène anti-IGF-I dans le traitement du glioblastome.

Masson, paris 2007, Vol.163, N°SUP4- Avril 2007, p.87

131. A. Regragui, A. AMARTI-Riffi, M. Maher, A. El Khamlichi, A. Saidi

Place de l'examen extemporané dans les tumeurs du système nerveux central.

Masson, paris 2003, Vol.49, N°2-3, Mars 2003, p.67-72

132. P. Varlet, F. Beuvon, C. Fallet-Bianco, C. Daumas-Duport

Dysembryoplastic neuroepithelial tumors.

Ann.Pathol. 2000, 20(5), p.429-437

133. F. Beuvon, P. Varlet, C. Fallet-Bianco, C. Daumas-Duport

Technique des « smears » pour l'examen extemporané : apport diagnostique en pathologie neurochirurgicale.

Ann.Pathol.2000, 20(5),p.499-506

134. V. Lubrano, E. Uro-Coste, P. Bousquet, C. Pierroux, M-B. Delisle, J. Langarrigue

Etude histo-moléculaire de 26 Gliomes de haut grade : Impact sur la classification et le pronostic.

Masson, paris 2006, Vol.52, N°5, Nov.2006, p.478

135. N. Rainov, K. Dobberstein, H. Bahn, H. Holzhausen

Prognosis factors in malignant glioma. Influence of the overexpression of oncogene and tumor suppressor gene products on survival.

J.Neurooncol. 1997, 3, p.13-28

136. J-F. Mineo, I. Quintin-Roue, B. Lucas, V. Buburason, G. Besson

Les glioblastomes : étude clinique et recherche de facteurs pronostiques.

Masson, paris 2002, Neurochirurgie 2002, 48, n°6, p.500-509

137. M. Hulshof, R. Koot, E. Schimmel, F. Dekker, D. Bosch, D. Gonzales

Prognosis factors in glioblastoma multiforme.

Strahenther, onkol 2001, 177, p.283-290

138. A. Liriguant, A. Kulla, U. Limnamâgi, T. Asser, A.E. Kassik

Survival of patients with primary CNS tumours in Estonia.

Eur.J.Cancer 2001, 37, p.1895-1903

139. H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jourde, S. Horstman, T. Nishikawa, P.L. Di Patre, C. Burkhard, D. Schuler, N.M. Probst-Hensch, P.C. Maiorka, N. Baeza, P. Pisani, Y. Yonakawa, M.G. Ysargil, U.M. Lutoff, P. Kleihues

Genetic pathways to glioblastoma: A population-based study

Cancer Res. 64, 2004, p.6892-6899

140. H. Ohgaki, P. Kleihues

Population based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas.

J.Neuropathol.Exp.Neurol. 64, p.479-489

141. M. Lopez-Gonzales, J. Sotelo

Brain tumor in Mexico, characteristics and prognosis of glioblastoma.

*Surg.Neurol.*2000, 53, p.157-162

142. J. Bampoe, N. Perrire, M. Pintieue,

Quality of life in patients with glioblastoma multiforme participating in a randomized study Of brachythérapie as a boost treatment.

*J.Neurosurg.*2000, 93, p.917-926

143. K. Chandler, M. Prados, M. Malec, C. Wilson

Long term survival in patients with glioblastoma multiforme

Neurosurgery 1993, 32, p.716-720

144. K.J. Stelzer, K.L. Sauve, A.M. Spence, T.W. Griffin, M.S. Berger

Corpus callosum involvement as a prognosis factor for patients with high-grade astrocytoma.

International journal of radiation oncology, biology, physics 1997, 38(1), p.27-30

145. E. Keles, B. Anderson, M. Berger

The effect of extent of resection on time survival to tumor progression and survival in patient with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere.

Surg.Neurol. 1999, 52, p.371-379

146. D. Shrieve, A. Eben

Treatment of patient with primary glioblastoma multiforme with standard post operative radiotherapy and radiosurgical boost: prognosis factors and long term outcome.

J.Neurosurg. 1999, 90, p.72-77

147. K.L. Chow, Y. Pierre-Gobin, T. Cloughesy, J.W. Sayre, J. Pablo Villablanca, F. Vinuella

Prognosis factors in recurrent glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma treated with selective intra-arterial chemotherapy.

doi:10.1016/j.humpath.2005.11.010

148. C. Bouvier, O. Chinot, C. Ochi, D. Ganbarella, H. Duffour, D. Figarella-Branger

Prognosis significance of Ki67, P₅₃ and EGFR immunostaining in human glioblastomas.

Neuropathology and applied Neurobiology (1998), 24, p.381-388

149. A. Korshunov, A. Golanov, R. Sycheva, I. Pronin

Prognosis value of tumour associated antigen immunoreactivity and apoptosis in cerebral glioblastomas: an analysis of 168 cases.

J.Clin.Pathol. 1999, 52, p.574-580

150. P. Metllus, I. Nanni, B. Couli Baly, S. Fuentes, O. Chinot, N. Eudes, N. Baeza, H. Duffour, D. Figarella-Branger

Impact pronostique de marqueurs de chimiorésistance dans les glioblastomes récidivants traités par chirurgie et implantation de Gliadel.

Masson, paris 2007, Vol.53, N°5, Nov.2007, p.424

151. A. Korshun

La pertinence du pronostic de modifications moléculaires dans glioblastomas pour les malades < 50years.

Cancer, Vol.104, Issue4 (2005), p.825-832

152. J-F. MINEO, M., BORONOU, C., RAMIREZ, F., DUBOIS, S., Blond, P., Barrage Hier

Les pronostiques Facteurs versent le glioblastome du le du dans de la survie du la: analysez le de du multivariée 340 malades.

Masson, paris 2006, Neurochir. 2006, 52, n°5, p.478-481,

153. T. TIHAN, J., BARLETTA, JE. PARNEY, K., LAMBORN, K., Penny, M.D. Sneed, S., Chang

Valeur du pronostic de détecter le multiforme du glioblastoma périodique dans les spécimens chirurgicaux de malades après radiothérapie: Devez l'évaluation de la pathologie après décisions du traitement?

La pathologie humaine (2006), Elsevier, p.1-10,

154. H. FUJISAWA, R.M. REIS, M., NAKAMURA, S., COLELLA, Y., YNEKAWA, P., KLEIHUES, H., Ohgaki

Perte d'hétérozygotie sur chromosome 10 est plus étendue dans le glioblastome primaire que dans le glioblastome secondaire.

Lab.Invest. 2000, 80, p.65-72,

155. H. AHSAN, AL. Neugut, J.N. Brue

Trends in incidence of primary malignant brain tumors in USA

Int. J. Epidemiol 1995, 24(6), p. 1078-1085

156. M.J. CROWLEY, D.F. O'BRIEN

Epidemiology of tumours of the central nervous system in Ireland.

Ir .Med. J. 1993,86(3), p.87-88

157. G. D'ALESSANDRO, M. DI GIOVANNI, L . LANNIZZI, E . GUIDETTI, E . BOTTACCHI.

Epidemiology of primary intracranial tumors in the Valle d'Aosta (Italy).

Neuroepidemiology 1995;14(3),p.139-146.

158. S. Preston Martin, M. STAPLES, H. FARRUGIA, G. GILES

Primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Victoria, Australia: patterns of incidence and survival.

Neuroepidemiology 1993, 12(5), p. 270-279

159. F.G . DAVIS, N. MALINSKI, W. HAENSZEL, J. CHANG, J. FLANNERY, S.GERSHMAN ET AL.

Primary brain tumor incidence rates in four United States regions: a pilot study.

Neuroepidemiology 1996;15(2), p.103-112.

160. A. HELSETH.

The incidence of primary central nervous system neoplasms before and after computerized tomography availability.

J. Neurosurg. 1995;83(6), p.999-1003.

161. J. KURATSU, Y. USHIO.

Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto Prefecture in the southern part of Japan.

J. Neurosurg 1996;84(6)p.946-950.

162. C.E. COUNSELL, D.A. COLLIE, R. GRANT.

Incidence of intracranial tumours in the Lothian region of Scotland.

J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61(2), p.143-50.

163. M. POISSON, J.J. HAUW, R. MASHALY, C. DUYCKAERTS, R. ESCOUROLLE.

Status spongiosus in the course of treatment of malignant gliomas.

J. Neurooncol 1983;1(1), p. 29-37.