



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 161

GLIOSARCOME DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
(A PROPOS DE 4 CAS
AVEC REVUE DE LA LITTERATURE)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Mohammed Amine MESSAOUD
DE L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE DE RABAT

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Tumeur cérébrale; Gliosarcome; Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Tayeb KEBDANI

Professeur de Cancérologie et Radiothérapie

Monsieur Khalid HADADI

Professeur de Radiothérapie et Oncologie

Monsieur Mohammed EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie et Oncologie

Monsieur Mohamed OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Abad Cherif EL ASRI

Professeur Agrégé de Neurochirurgie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Gynécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



Dédicaces



À FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

**À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN**



Que Dieu le garde

**À SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID**



Que Dieu le protège



***A Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud***

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



***A Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service de Santé Militaire***

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération*



***A Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V – Rabat***

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration*



***A Monsieur le Médecin Colonel Major
Karim FILALI
Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire***

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*

A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE - RABAT

*Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de ERSSM
En témoignage de mon grand respect
Et ma profonde considération*

**À Monsieur L'Adjudant Chef L. KERBAL :
CHEF SECRETARIAT GROUPEMENT
ELEVES OFFICIERS DE L'ERSSM**

*En reconnaissance de sa disponibilité et de sa générosité
à l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.
Pour cela, je lui adresse mes vifs remerciements, pour sa
Contribution à la réussite de ce travail.*

A DIEU,

Notre méricordieux créateur, pour m'avoir béni avec les meilleurs choses qu'un être puisse demander, pour m'avoir accordé ces 26 ans au sein des plus charitables et nobles âmes (mes parents), en bonne santé, pour m'avoir permis de devenir ce que je suis aujourd'hui, et d'atteindre ce jour tant attendu, tant espéré pour pouvoir regarder mes parents dans les yeux et leur dire que votre graine a fleuri, grâce à Dieu et Vous.

A mon idole, mon fidèle compagnon,

*à mon **père MESSAOUD Mohammed** dont tout un éloge ne suffira pas pour décrire ce que tu représentes pour moi, pour ton soutien coûte que coûte, pour ton sacrifice, ta tendresse et ton amour qui ont édifié ma personnalité, qui chaque jour me pousse à continuer et devenir meilleure pour te rendre fier de moi.*

A ma raison de vivre, ma fierté,

*à ma très chère **maman AI-MOUDANI Fanida** la source de mes efforts, aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites, pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, pour mon éducation et mon bien-être.*

A ma fleur, mon ange gardien,

*à ma **sœur MESSAOUD Sara**, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A ma perle, à ma fiancée **MEZIANE Maryem**, la lumière de mes jours, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur. Merci de votre présence dans ma vie et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*Spécial dédicace à **Nfaa Mohammed** et **BIBICH Nabil***

A tous les membres de ma famille petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la plus sincère.

***A tous mes amis :** El ghyam Taha, Alilou Mohammed, Labiad Abdoulah, Lazaar Soumia, Adel Maria, Jbabra Zakaria, Larza Yassin, Hamidi Younes, Lfatri Mohammed, Abbad Salma, Mousaab Zahiri, Daif Karim, Mezouar Abdelah, Abdelah Lbarji, Messaoudi Brahim, Kheyar Anas, Lamharhar Houssam, Hejaoua Ilyas, Achenani Amine.*

A tous ceux qui me sont chers

A vous lecteur de ce document

Le présent travail est la synthèse d'une étude effectuée au sein de service de radiothérapie de l'Hopital Militaire d'instruction Mohamed 5 Rabat .

Ce travail n'a pu voir le jour que grâce à l'aide précieuse qui m'a été apportée pour guider ma démarche.

A cet égard, je tiens à remercier particulièrement :



Remerciements



Notre maître et président du jury

Mr le professeur Kibdani Tayeb

Professeur de cancérologie et radiothérapie

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury
de cette thèse.*

C'est avec grande joie que nous avons accueilli votre accord.

*Que ce travail soit pour nous une occasion de vous exprimer notre admiration et notre
profond respect.*

A notre maître et directeur de thèse
Monsieur Le Médecin colonel Khalid Hadadi Professeur
de Radiothérapie et oncologie à l' H.M.I.M.V .Rabat .

Nous vous remercions de nous faire avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.
Acceptez, cher maître, l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera
jamais à la hauteur de votre dévouement.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Médecin colonel El Marjany Mohammed

Professeur de Radiothérapie et oncologie à l'H.M.I.M.V .Rabat

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger le jury de notre thèse.

Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence, votre gentillesse et votre modestie.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Médecin Lt .colonel Abad Cherif El Asri

Professeur Agrégé en neurochirurgie à l' H.M.I.M.V .Rabat

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail.

Veillez croire cher maître à notre très haute considération et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Médecin colonel M.Oukabli

Professeur d'Anatomie Pathologie à l'H.M.I.M.V .Rabat

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail.

Veillez croire cher maître à notre très haute considération et notre profond respect.

Enfin qu'il nous soit permis d'exprimer globalement nos remerciements à tous ceux et à toutes celles qui ont manifesté leur appui et ont facilité notre travail.

Merci

Messaoud Sara

MEZIANE Maryem



Liste des abréviations



Abréviations

ADV	: Adénovirus.
ATCD	: Antécédent.
CD	: Cytosine désaminase.
CTV	: Clinical Target Volume (volume cible anatomoclinique).
CTV	: Clinical Target Volume (volume cible clinique).
DICOM	: Digital Imaging and Communications in Medicine.
F	: Femme.
GB	: Glioblastome.
GBM	: Glioblastome multiforme.
GCS	: Score de Glasgow.
GFAP	: La protéine acide fibrillaire gliale.
GSM	: Gliosarcome.
GSP	: Gliosarcome primaire.
GSS	: gliosarcome secondaire.
GTV	: Gross Tumor Volume (volume cible tumoral).
GY	: Gray.
H	: Homme.
HD	: Hémodynamique.
HTA	: Hypertension artérielle.
HTIC	: Hyper tension intracrânienne.
HTIC	: Hypertension intracrânienne.
ICIs	: Immune checkpoint inhibitors (inhibiteurs de points de contrôle immunitaire).
IDH	: Isocitrate déshydrogénase
IHC	: Immunohistochimie

IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
KPS	: Echelle de performance de Karnovsky.
LCR	: Liquide céphalorachidien.
LCR	: Liquide céphalo-rachidien.
LTreg	: Lymphocytes T régulateurs.
MEC	: Matrice extra cellulaire.
OAR	: Organes à risque.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
P53	: Gène suppresseur de la tumeur P53.
PDC	: Produit de contraste.
PGS	: Gliosarcome primaire.
PTV	: Planning Target Volume (volume cible de planification).
PTV	: Planning Target Volume (volume cible prévisionnel).
RT	: Radiothérapie.
SG	: Survie globale.
SGS	: Gliosarcome secondaire.
SNC	: Système nerveux central.
SNP	: Système nerveux périphérique.
SPGR	: Spoiled Gradient Recalled.
TMZ	: Témzolomide.
TPS	: Système de planification de traitement.
TPS	: Treatment planning system.
TVP	: Thrombose veineuse périphérique.
UPRT	: Uracile PhosphoRibosylTransférase.
VMAT	: Modulation Volumétrique par Arc Thérapie.
5FC	: 5-fluorocytosine.
5FU	: 5-fluorouracile.



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Composants fonctionnels du système nerveux	6
Figure 2: Montrant la structure des neurones	7
Figure 3: Neurones et cellules gliales en Microscopie classique avec coloration de neurones (en doré) et des noyaux de cellules gliales (en bleu), plus nombreuses	8
Figure 4: L'hémisphère cérébral gauche (dominant) et ses principales aires fonctionnelles	11
Figure 5: La différenciation des cellules mésenchymateuses indifférencié	12
Figure 6: IRM axiale en T1 avec prise de contraste montrant une masse augmentant dans la région temporo-pariétale droite.	22
Figure 7: (a) (H et E,×100) Tumeur disposée en feuillets montrant des cellules pléomorphes avec des noyaux anisomorphes, mitoses fréquentes. (b) (H et E, ×200) des zones de cellules tumorales fusiformes présentant une anisonucléose sont également notées. (c) : Réticuline, ×40) Foyers de cellules tumorales riches en réticuline suggèrent une composante sarcomateuse. (d et e) : GFAP, ×200) Des cellules tumorales positives à la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) sont observées dans la composante gliale, et des cellules tumorales gliales intercalées négatives pour la GFAP suggèrent un composant sarcomateux.	23
Figure 8: Dosimétrie axiale (a) et coronale (b) d'une tomographie assistée par ordinateur montrant une distribution de dose conforme (isodose 95 %) par RapidArc.	24
Figure 9: IRM axiale pondérée en T1 avec prise de contraste (a) et IRM Flair (b) montrant une masse de renforcement hétérogène dans la région temporo-pariétale droite.	27
Figure 10: (A) : Prolifération tumorale à double composante gliale et sarcomateuse (HES×100) ;(B) le contingent glial est fait de cellules pléomorphes aux noyaux atypiques avec de nombreuses mitoses (HES×200), (C) la composante sarcomateuse a un aspect fusocellulaire avec des cellules à noyau hyperchromatique (HES×200). ...	28
Figure 11: A : images IRM axiale, B : image IRM coronaire et C : image IRM sagittale ont montré un processus temporal droit avec œdème périlésionnel.....	31

Figure 12: A : Imagerie IRM axiale et B : imagerie IRM coronaire d'un gliosarcome secondaire, au même endroit que le GBM précédemment traité.	32
Figure 13: Coupe axial du Scanner cérébral réalisé après la résection totale du gliosarcome.....	33
Figure 14: (A)IRM axiale pondérée en T1 avec prise de contraste et (b) IRM Flair montrant une masse temporo-pariétale avec un œdème environnant.....	35
Figure 15: Les localisations de quelques cas de gliosarcome rapportés dans la littérature	42
Figure 16: A, Scanner non contraster : Grande masse légèrement hyperdense dans le lobe frontal droit avec œdème péri-tumoral et déplacement de la ligne médiane. B, scanner avec contraste dans une fenêtre plus large et à un niveau plus élevé. Le calvaire adjacent est intact sans destruction ni hyperostose. Fort contraste homogène d'une masse bien délimitée, et lobulée	53
Figure 17: IRM cérébrale. Lésion dans le temporal gauche avec un signal hétérogène en imagerie pondérée en T2 (a) et un rehaussement (f) ; la lésion a pris un signal élevé en imagerie pondérée T1 (c) compatible avec un contenu hémorragique et présente un bord périphérique de faible signal en T2* (b) suggérant un dépôt d'hémosidérine. L'imagerie pondérée en diffusion et la carte du coefficient de diffusion apparent en (d et e) montrent un signal hétérogène dû à la présence de produits sanguins	55
Figure 18: Gliosarcome montrant un apport artériel mixte équilibré, dural et pial. A, vue latérale, injection vertébrale gauche, phase mi-artérielle. Phase artérielle. L'artère méningée postérieure hypertrophiée (flèche large) fournit une alimentation durale à une tumeur occipitale gauche. L'apport pial provient des branches calcarine et temporale postérieure (petites flèches). B, vue latérale, phase artérielle tardive. Le site est bien défini d'une partie du bord de la tumeur (rangée de flèches ouvertes) drainage veineux précoce dans le sinus transverse (flèche pleine)	57
Figure 19: l'IRM sur des images renforcées pondérées TI révèle une tumeur irrégulière dans le lobe temporo-pariétal gauche	59
Figure 20: Coupe transversale à la scintigraphie cérébrale d'un gliosarcome temporo-pariétal gauche montrant une tumeur hyperfixante	59

Figure 21: Gliosarcome : La composante gliale exprime fortement la GFAP et peut être géographiquement séparée (A) ou entremêlée (B) à la composante sarcomateuse.....	63
Figure 22: Technique de la biopsie stéréotaxique	72
Figure 23: L'action des rayonnements ionisants en radiothérapie.....	80
Figure 24: Délimitation du volume-cible en radiothérapie pour la tumeur maligne cérébrale	83
Figure 25: Dosimétrie de la radiothérapie en cas de gliosarcome.....	84
Figure 26: Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé	85
Figure 27: IRM d'un patient atteint d'un glioblastome multiforme et traité par bévacizumab et irinotécan. IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste avant traitement (A et C) et après 4 cycles de traitement (B et D)	94
Figure 28: Schéma explicatif de la Pharmacocinétique et effet de proximité dans la thérapie bi-génique CD : UPRT/5-FC du gliome.....	97

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification simplifiée des tumeurs du système nerveux central (OMS 2007)	14
Tableau 2: Gliomes astrocytaires et grades correspondants (OMS 2007)	15
Tableau 3: Classification détaillée des tumeurs Neuroépithéliales dites gliales (OMS 2007)	16
Tableau 4: Principaux types de gliomes selon la classification de (l'OMS 2007)	38
Tableau 5: Altérations génétiques susceptibles de stratifier le risque chez les patients atteints de gliomes diffus	39
Tableau 6: Fréquence des gliosarcomes en % par rapport aux nombres des glioblastome constaté dans certaines séries de la littérature.	40
Tableau 7: Fréquence d'âge des patients atteints de glioblastome multiforme et de gliosarcome.....	40
Tableau 8: La prévalence de GSM chez le sexe masculin et féminin selon différentes études.	41
Tableau 9: principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale	47
Tableau 10: Les différents antigènes utilisés en Immunohistochimie pour détecter les gliosarcomes.....	64
Tableau 11: Essais de phase 1 évaluant l'innocuité des combinaisons doubles d'ICI dans le GBM.....	99
Tableau 12: tableau présentant le score de Karnovsky	102



Sommaire



I. Introduction	2
II. Rappels	5
1. Rappel anatomo-histologique	5
1.1 Rappel anatomo-histologique de système nerveux central	5
A. Anatomo-histologie du SN	5
B. Fonctions du cortex cérébral	9
1.2 Rappel histologique du tissu mésenchymateux	11
2. Classification	13
3. Physiopathologie	17
III. Observations cliniques	20
1. Observation N°1	20
2. Observation N° 2	25
3. Observation N °3	29
4. Observation N°4	34
IV. Discussion	37
1. Définition	37
2. Données épidémiologiques	40
2.1 Fréquence	40
2.2 Age	40
2.3 Sexe	41
2.4 Localisation	41
2.5 Facteurs de risques	42
2.5.1 Facteurs intrinsèques	43
A. Sexe	43

B. Facteurs génétiques	43
2.5.2 Facteurs extrinsèques	44
A. Facteurs socio-démographiques	44
B. Hygiène de vie (Antécédents médicaux, consommation d'alcool ...)	45
C. Facteurs environnementaux	45
D. Facteurs professionnels	46
3. Symptomatologie clinique	46
3.1. Délai de diagnostic	46
3.2. Mode de révélation	46
4. Biologie	48
5. Apport de l'imagerie	49
5.1 Tomodensitométrie (TDM) cérébrale	51
5.1.1 Technique	51
5.1.2 Caractéristiques scanographiques	51
5-2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)	54
5.2.1 Technique	54
5.2.2 Aspect IRM	54
5-3. Angiographie cérébrale	56
5.4. Scintigraphie cérébrale	58
6. Confirmation diagnostic	60
6.1 Objectif	60
6.2 Conditions préalables au diagnostic	60
6.3 Place de l'étude extemporanée	60
6.4 Données histologiques	61
6.4.1 Macroscopie	61

6.4.2 Microscopie	61
6.5 Place d l'immunohistochimie	62
6.6 Place de la cytogénétique	65
7. Traitement	66
7.1 Traitement médical symptomatique	66
7.1.1 Lutte contre l'HTIC	67
A. Les Anti-inflammatoires stéroïdien	67
B. Agent osmotique	68
C. Les diurétiques	68
7.1.2 Antiépileptique	68
7.1.3 Anticoagulant	69
7.1.4 Antalgiques	69
7.1.5 Autres	69
7.2 Traitement spécifique	69
A. Le traitement chirurgical	69
B. La radiothérapie	77
C. Chimiothérapie	90
C.1 Généralité	90
C.2 Chimiothérapie des GSM	91
7.3 Nouvelles approches thérapeutiques	93
7.3.1 Les thérapies ciblées	93
7.3.2 La Thérapie génique	95
7.3.3 Immunothérapie	97
8. Surveillance post thérapeutique	100
8.1 Surveillance clinique	100

8.2 Surveillance Radiologique	100
9. Evolution et pronostique	101
9.1 Facteurs pronostique liés aux patients	101
A. Age	101
B. Etat fonctionnel	101
C. Circonstance de découverte	102
9.2 Facteurs pronostique liés à la tumeur	102
A. La taille tumorale	102
B. Aspect histologique de la tumeur	103
9.3 Facteurs pronostique liés au traitement	103
A. Chirurgie	103
B. Radiothérapie	103
C. Chimiothérapie	104
V. Conclusion	106
VI. Résumé	108
VII. Références bibliographiques	112



Introduction



I. Introduction :

Le gliosarcome est une tumeur rare du système nerveux central. C'est une variante du glioblastome, se définit comme une tumeur maligne bi-phasiques associant un contingent glial de type souvent glioblastome ou exceptionnellement de type oligodendriogliome, et un contingent mésenchymateux peut présenter des aspects morphologiques variés, il s'agit d'une composante de type malin. Le traitement standard consiste en une résection chirurgicale de la tumeur, suivi d'une radiothérapie externe parfois même d'une chimiothérapie.[1]

Il représente 1,8 à 8% de l'ensemble des tumeurs gliales, son apparition est similaire à celui du glioblastome, entre 40 et 60 ans, et rarement rencontré chez les enfants. Les hommes sont plus touchés que les femmes avec un sexe ratio de 1.4 à 1.8/1. [2]

Le gliosarcome se localise souvent au niveau du lobe temporal ou pariétal dans de 65%. [3] Les autres localisations pariétales, frontales et occipitales sont plus rares. L'atteinte de la fosse cérébrale et la moelle épinière est presque quasi nulle. [4]

Le tableau clinique de cette tumeur est polymorphe, les données de l'imagerie (TDM, IRM) sont évocatrices, la confirmation est histologique et immunohistochimique. Le traitement est essentiellement basé sur la chirurgie et la radiothérapie. [1]

Le gliosarcome peut soit survenir de novo soit après une radiothérapie cérébrale pour une autre tumeur, constaté surtout lors astrocytome anaplasique ou un glioblastome [5].

Bien que le gliosarcome soit une tumeur rare qui influence l'entité du sujet, son autonomie physique, fonctionnelle mais aussi mentale. La recherche fondamentale déjà faite, les résultats obtenus en clinique restent réservés et le pronostic reste toujours sombre.

Objectif du travail :

Bien que le gliosarcome soit une tumeur rare qui influence l'entité du sujet, son autonomie physique, fonctionnelle mais aussi mentale. La recherche fondamentale déjà faite, les résultats obtenus en clinique restent réservés et le pronostic reste toujours sombre.

Le but de ce travail est de rapporter l'expérience d'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V à propos de 4 cas dans la prise en charge de cette tumeur, et de discuter à travers une revue de la littérature ses aspects pathogéniques, anatomopathologiques, radiologique, thérapeutiques et évolutifs.



Rappels



II. Rappels :

1. Rappel anatomo-histologique :

1.1 Rappel anatomo-histologique de système nerveux central :

A. Anatomo-histologie du SN :

Le système nerveux détecte des modifications à l'intérieur et à l'extérieur du corps, et y répond. Il est réparti en :

- Système nerveux périphérique (SNP), qui comprend tous les nerfs hors du cerveau et de la moelle spinale. Il comprend les paires de nerfs crâniens et de nerfs sacraux. Certains sont sensitifs (afférents) et transmettent des influx vers le SNC, d'autres sont moteurs (efférents) et transmettent des influx depuis le SNC, et certains sont mixtes.
- Système nerveux central (SNC), qui comprend le cerveau et la moelle spinale. Il reçoit des informations sensibles concernant ses environnements interne et externe depuis les nerfs afférents. Le SNC intègre et traite ces données, et réagit, si nécessaire, en envoyant des influx nerveux à travers les nerfs moteurs aux organes effecteurs : muscles et glandes.

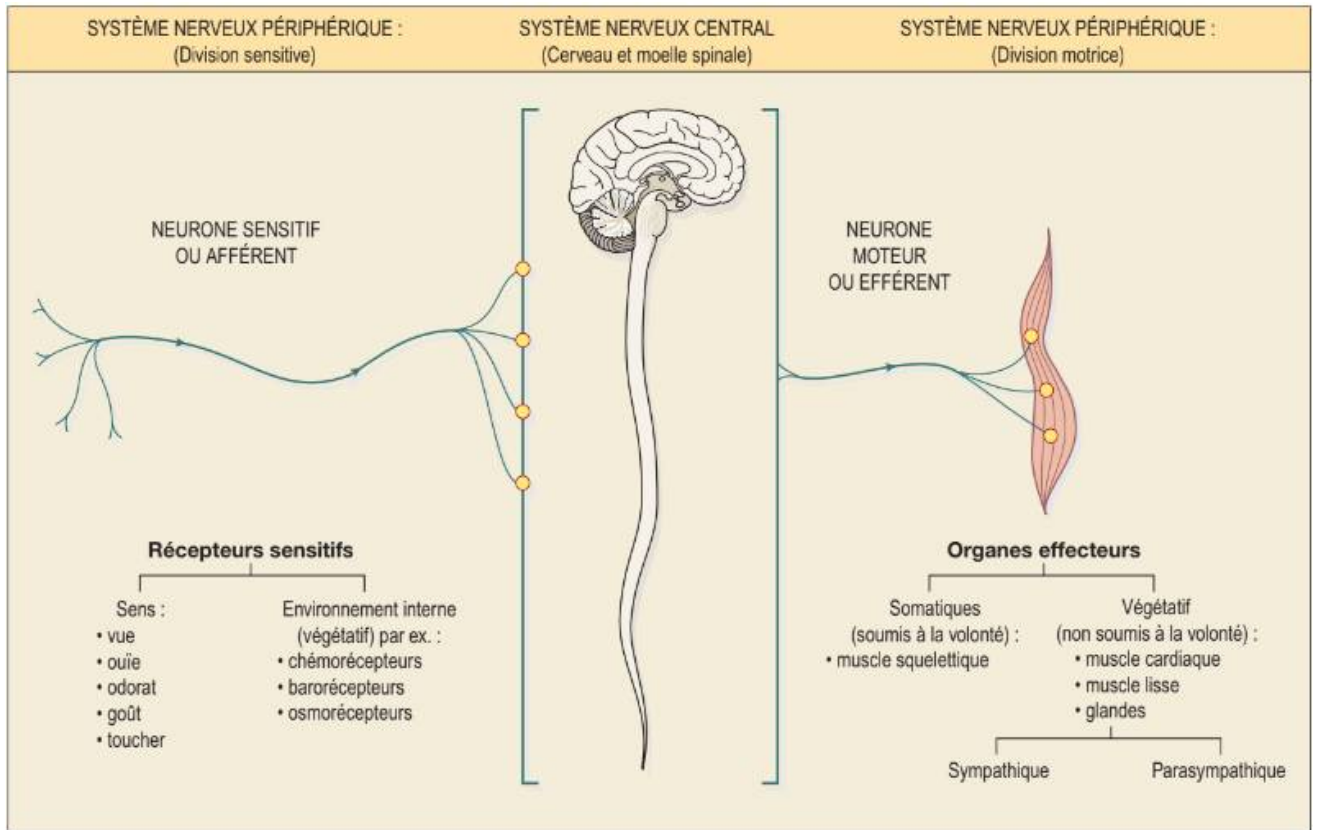


Figure 1: Composants fonctionnels du système nerveux [6].

Il existe deux types de tissu nerveux, les neurones et la névroglie :

✓ **Les neurones** (cellules nerveuses) : sont les unités du système nerveux qui génèrent et transmettent les influx nerveux, ils sont souvent appelés des cellules nerveuses. Les nerfs sont des faisceaux d'axones réunis. Ils ne se divisent pas et, pour survivre, ils ont besoin d'un apport continu d'oxygène et de glucose.

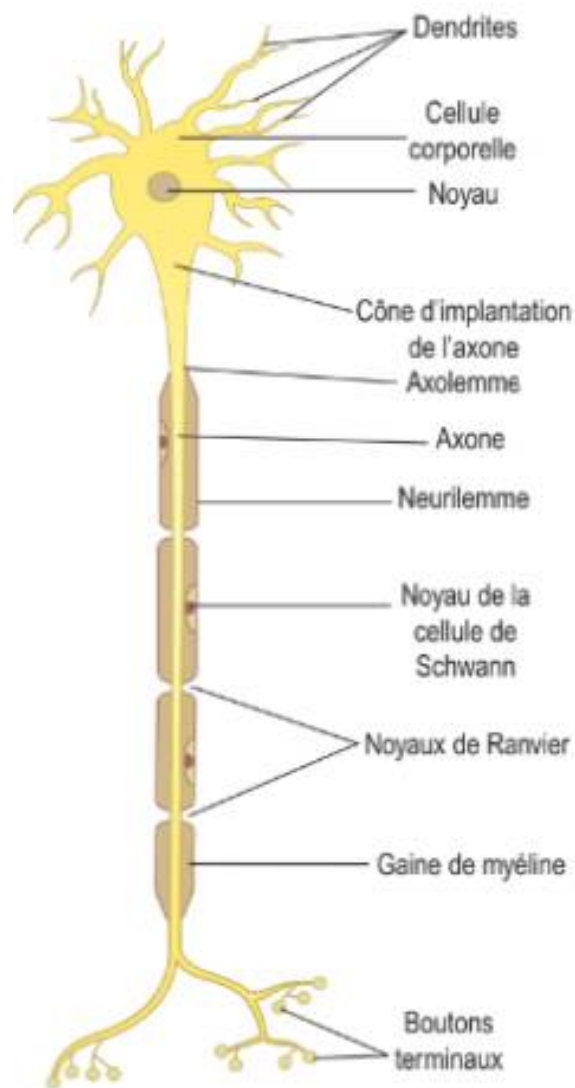


Figure 2: Montrant la structure des neurones [6].

✓ **Névrogie :**

Les neurones du système nerveux central sont entourés par des cellules gliales non excitables, qui sont bien plus nombreuses que les neurones.

Contrairement aux cellules nerveuses, qui ne peuvent pas se diviser, les cellules gliales continuent à se répliquer tout au long de la vie.

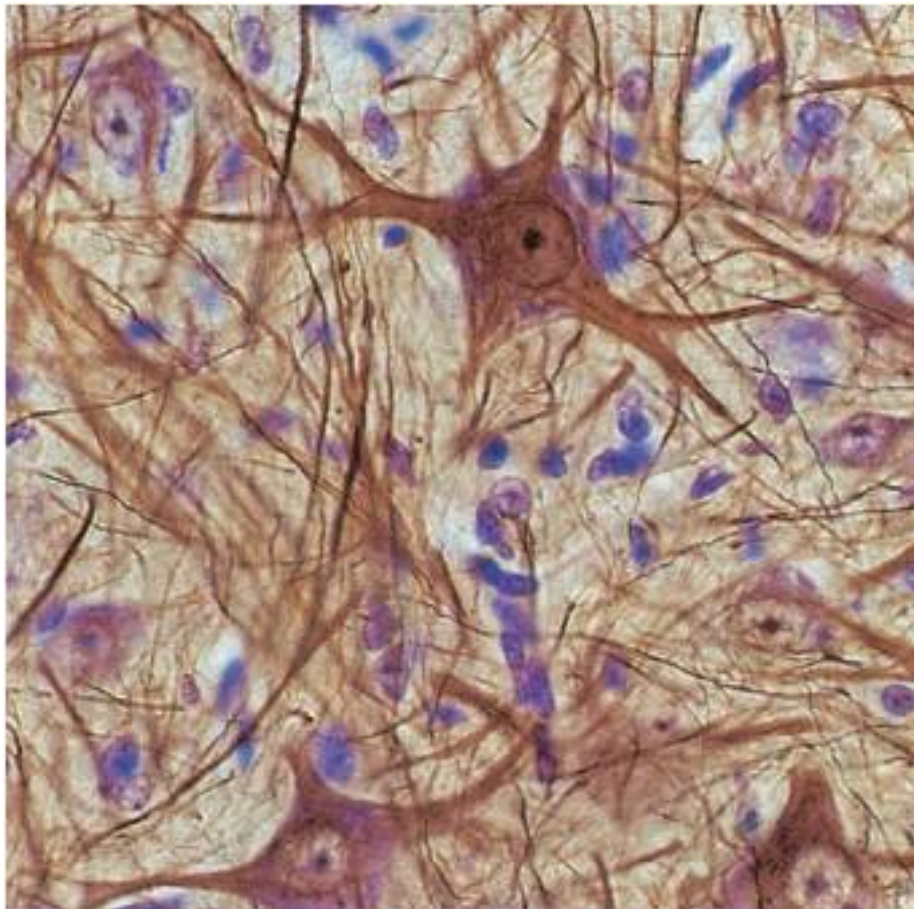


Figure 3: Neurones et cellules gliales en Microscopie classique avec coloration de neurones (en doré) et des noyaux de cellules gliales (en bleu), plus nombreuses [6].

Les cellules gliales sont de quatre types [6] :

- ✚ **Astrocytes** : le principal tissu de soutien du système nerveux central, ces astrocytes sont présents en grand nombre au voisinage des vaisseaux sanguins, sur la paroi desquels s'appliquent les pieds vasculaires, qui forment des manchons entourant les vaisseaux.
- ✚ **Oligodendrocytes** : elles sont plus petites que les astrocytes. Le nombre de ces cellules augmente autour des neurones en dégénérescence ; elles sont détruites dans les maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques
- ✚ **Cellules épendymaires** : elles forment la bordure épithéliale des ventricules cérébraux et du canal central de la moelle spinale. Celles qui forment les plexus choroïdes des ventricules sécrètent du liquide cébrospinal.
- ✚ **Cellules microgliales** : les plus petites et les moins nombreuses des cellules gliales, peuvent être dérivées de monocytes ayant migré du sang dans le système nerveux avant la naissance. Elles sont présentes principalement au voisinage des vaisseaux sanguins. Elles grossissent et deviennent phagocytaires, éliminant les microbes et les tissus lésés, dans les régions d'inflammation et de destruction cellulaire.

B. Fonctions du cortex cérébral :

Trois principaux types d'activités sont dévolus au cortex cérébral :

- ✓ Les activités mentales la mémoire, le sens de la responsabilité, la pensée, le raisonnement, les décisions d'ordre moral et l'apprentissage ;

- ✓ La perception sensitive, dont celle de la douleur, de la température, du toucher, de la vue, de l'audition, du goût et de l'olfaction ;
- ✓ L'initiation et le contrôle de la contraction de la musculature squelettique, et donc le mouvement volontaire.

Les fonctions cérébrales sont soumises aux plusieurs aires fonctionnelles du cortex cérébral :

- ❖ Moteur : qui dirige les mouvements (volontaires) du muscle squelettique ;
- ❖ Sensitif : qui reçoit et décode les influx sensitifs, permettant la perception sensitive ;
- ❖ Associatif : ce type d'aire est concerné par l'intégration et le processus de fonctions mentales complexes, comme l'intelligence, la mémoire, le raisonnement, le jugement et les émotions.

En général, les zones du cortex situées à l'avant du sillon central sont associées aux fonctions motrices, et celles situées à l'arrière sont associées aux fonctions sensibles.

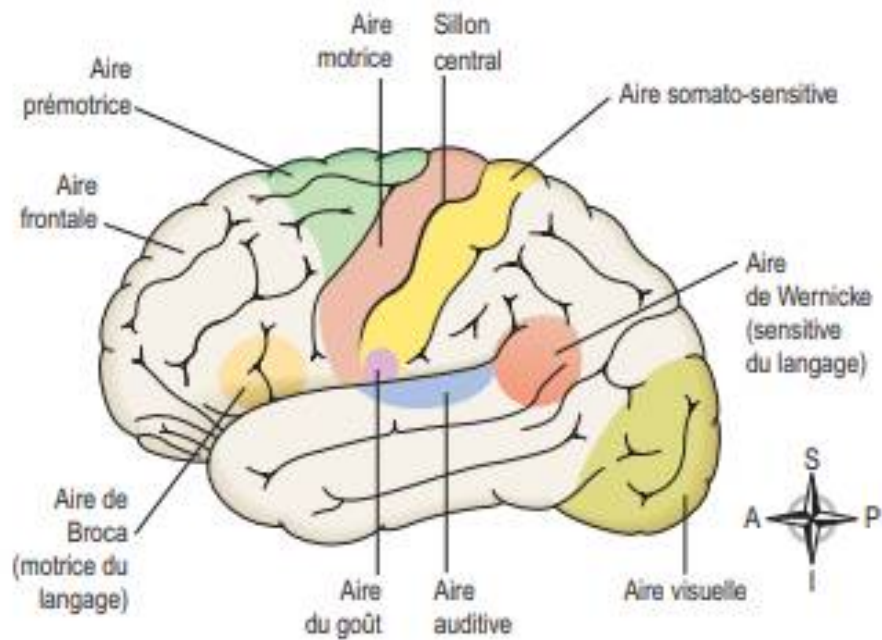


Figure 4: L'hémisphère cérébral gauche (dominant) et ses principales aires fonctionnelles [6].

1.2 Rappel histologique du tissu mésenchymateux :

Les tissus mésenchymateux n'existent que chez l'embryon. Ils sont constitués de cellules mésenchymateuses et de fibres de réticuline fines réparties dans une matrice semi-fluide de substance amorphe. Les cellules souches mésenchymateuses susceptibles de donner, des fibroblastes, des cellules musculaires, des cellules osseuses, des dendrocytes ou des adipocytes.

Le terme de mésenchyme (ou de tissu mésenchymateux) doit être compris de façon purement descriptive. Il désigne un tissu - quelle que soit son origine embryologique, souvent mésodermique mais pas toujours - dont les cellules sont séparées par une abondante matrice extra-cellulaire MEC.

Le phénotype mésenchymateux s'oppose au phénotype épithélial caractérisé par le fait que les cellules sont au contraire étroitement juxtaposées et jointives. La matrice extra-cellulaire y étant extrêmement réduite. En pratique, les expressions (tissus mésenchymateux et tissus conjonctifs) apparaissent donc comme synonymes.

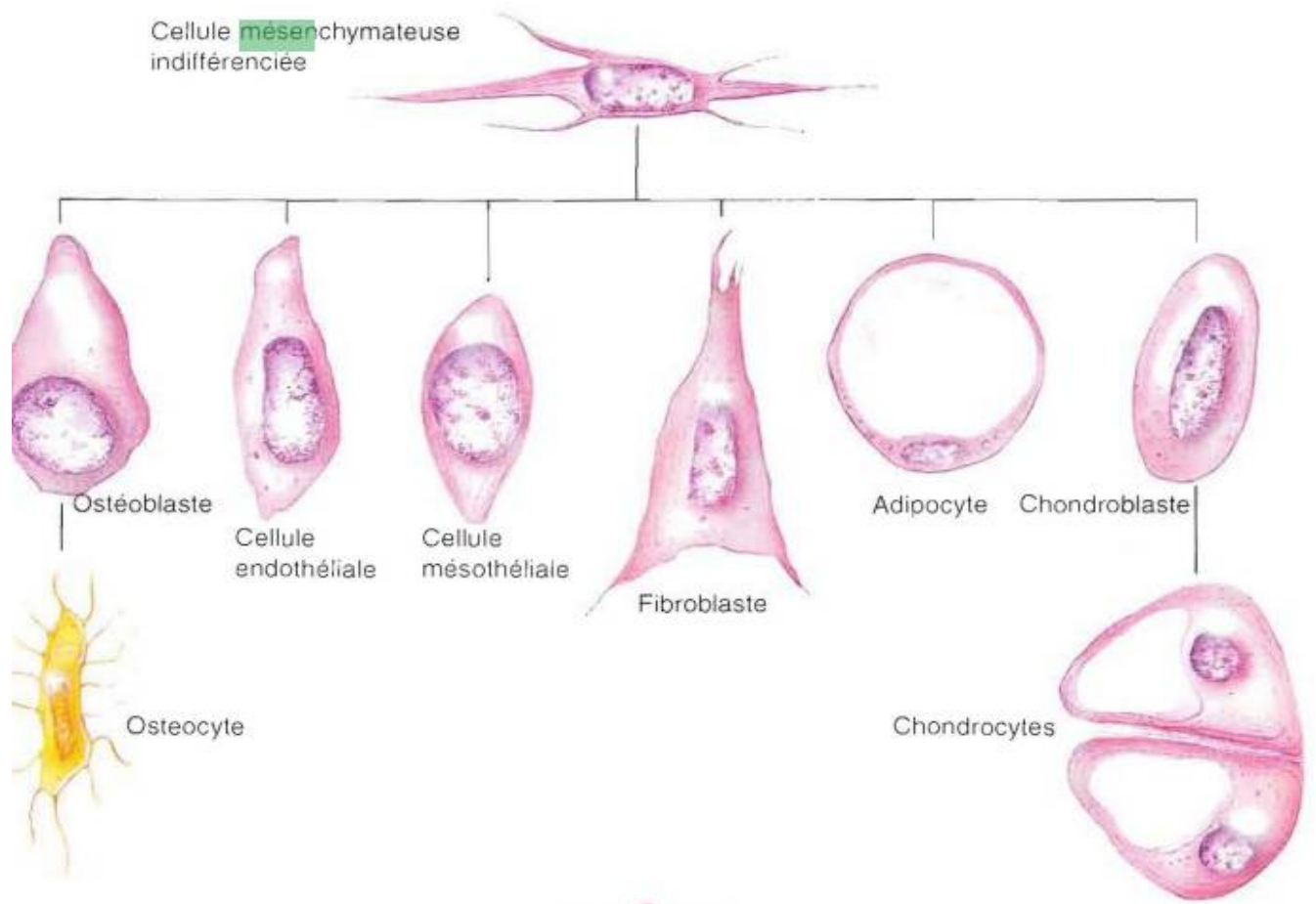


Figure 5: La différenciation des cellules mésenchymateuses indifférencié [7].

2. Classification :

Le gliosarcome est un terme qui a été introduit pour la première fois par Stroebe en 1895[8]. En 1955, Feigin et Gross décrivent ces tumeurs comme des glioblastomes dans lesquels la prolifération vasculaire acquière un aspect sarcomateux [10].

Récemment, la classification des tumeurs du système nerveux de l'organisation mondiale de la santé (OMS) définit ce type des tumeurs de même que des glioblastomes associés à une composante sarcomateuse. Histologiquement elles sont de grade IV de l'OMS [9]. Elle est basée sur des critères histologiques ; c'est un mélange entre la classification de Bailey et Cushing et celle de Kernohan, les tumeurs sont dénommées en tenant compte de la cellule « d'origine », ainsi, les cellules oligodendrocytes aux oligodendrogliomes, les épendymaires aux épendymomes, les cellules astrocytaires donnent naissance aux astrocytomes, les cellules des nerfs périphériques aux neurinomes (etc) qu'elle doit situer sur une échelle de malignité de I à IV en fonction et du degré de malignité et de l'aspect anaplasique (différencié) de la tumeur. (Tableaux 1, 2 et 3)

NB : il convient de noter, premièrement que la notion de grade ne s'applique qu'à la pathologie gliale, deuxièmement qu'il s'agit d'un outil d'évaluation pronostique, troisièmement qu'il faut garder à l'esprit que le type histologique et le grade sont complémentaires et représentent un outil décisionnel majeur dans les options thérapeutiques [10].

Tumeurs Neuroépithéliales
<ul style="list-style-type: none"> -Tumeurs astrocytaires -Tumeurs oligodendrogiales -Tumeurs ilogastrocytaires -Tumeurs épendymaires -Tumeurs des plexus choroides -Tumeurs neuronales et tumeurs neuro-gliales mixtes -Tumeurs de la région pinéale -Tumeurs embryonnaires -Autres tumeurs neuroépithéliales
Tumeurs des nerfs périphériques
<ul style="list-style-type: none"> -Schwannome -Neurofibrome -Périneuriome -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 1: Classification simplifiée des tumeurs du système nerveux central (OMS 2007).[9]

Tumeurs astrocytaires	Grade
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

Tableau 2: Gliomes astrocytaires et grades correspondants (OMS 2007) [11].

Tumeurs astrocytaires	Tumeurs neuronales et tumeurs neuro-gliales mixtes
<ul style="list-style-type: none"> -Astrocytome pilocytyque Astrocytome pilomyxoïde - Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes -Xanthoastrocytome pléiomorphe - Astrocytome diffus <ul style="list-style-type: none"> Astrocytome fibrillaire Astrocytome protoplasmique Astrocytome gémistocytyque - Astrocytome anaplasique -Glioblastome <ul style="list-style-type: none"> Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome - Gliomatose cérébrale 	<ul style="list-style-type: none"> -Gangliocytome dysplasique du cervelet -Astrocytome desmoplastique nfantile/Gangliogliome -Tumeur neuroépithéliale dysembryoplastique -Gangliocytome -Gangliogliome -Gangliogliome anaplasique -Neurocytome central - Neurocytome extra ventriculaire -Liponeurocytome cérébelleux -Tumeur glioneuronale papillaire -Tumeur glioneuronale du 4^{ème} ventricule -Parangliome
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 <ul style="list-style-type: none"> Médulloblastome desmoplastique Médulloblastome à extension nodulaire Médulloblastome anaplasique Médulloblastome à grandes cellules -Tumeur neuroectodermique primitive supratentorielle Neuroblastome Ganglioneuroblastome Médulloépithéliome Ependymblastome -Tumeur rhabdoïde/téatoïde atypique
Tumeurs épendymaires	
<ul style="list-style-type: none"> -Subépendymome -Ependymome myxopapillaire -Ependymome <ul style="list-style-type: none"> Ependymome cellulaire Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tancytyque -Ependymome anaplastique 	
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 3: Classification détaillée des tumeurs Neuroépithéliales dites gliales (OMS 2007) [11].

3. Physiopathologie :

Le GS a été décrit pour la première fois par Stroebe en 1898. On pensait qu'il était similaire au GB en termes d'âge de survenue localisation et pronostic clinique [12].

En 1958, Feigin et al ont défini le GS comme un sous-type de GB présentant des caractéristiques du sarcome, et ont proposé son origine à partir de vaisseaux en prolifération au sein du GB [13, 14].

La composante gliale est généralement d'origine astrocytaire, et plus rarement d'origine oligodendritique [15].

La classification actuelle des tumeurs cérébrales de l'OMS (2007) parle du GS comme une variante du GB qui présente un modèle histologique biphasique contient une partie qui satisfait aux critères histologiques du GBM et une composante mésenchymateuse qui peut présenter une variété de morphologies avec des origines fibroblastique, cartilagineuse, osseuse, musculaire lisse, musculaire striée ou adipeuse, qui se colorent positivement pour la GFAP et le dépôt de réticuline péri cellulaire respectivement. La composante sarcomateuse peut présenter un large éventail phénotypes (fibroblastique, muscle lisse, tissu adipeux, cartilage, os, etc.) [16][17].

Le GSM peut être classé en deux catégories : le GSM primaire de novo (GSP) et le GSM secondaire (GSS) diagnostiqué en cas de récurrence après un diagnostic antérieur de GBM.

Dans notre série 3 /4 patients étaient des GSP, et une seule patiente avait un GSS.

L'une des caractéristiques cliniques qui distingue le GSP du GB est sa localisation d'origine [18]. Le GSP ne se développe presque jamais de manière infra-tentoriale. Il existe une prédilection à impliquer les lobes temporaux (comme on l'a vu dans notre série de cas), bien que certaines études indiquent une plus grande incidence plus élevée dans les lobes frontaux [19][20].

La pathogenèse du GS n'est pas bien connue. Les deux principales Hypothèses avancées pour justifier la nature biphasique du GS sont les hypothèses "polyclonale" et "monoclonale".

Dans l'hypothèse polyclonale, on prétend que les composantes gliales et mésenchymateuses se différencieraient à partir de cellules souches différentes ; les composantes mésenchymateuses se produisant à partir de fibroblastes, d'adventice vasculaire, de cellules musculaires lisses vasculaires [21].

Selon l'hypothèse monoclonale, la composante mésenchymateuse est supposée se développer à partir de précurseurs gliaux pendant la progression de la tumeur.

La plupart des recherches ont appuyé la théorie monoclonale, en se reposant sur l'observation que la caractérisation moléculaire a montré et qui dit que les composantes gliales et mésenchymateuses partagent des aberrations génétiques communes dans la majorité des cas [21][22][23].

Le caryotypage du GS a montré des gains sur les chromosomes 7, X, 9q, 12q et 20q, et des pertes sur les chromosomes 10, 9p, 13q et 17. Des altérations génétiques similaires sont observées dans les composantes gliales et sarcomateuses dans la plupart des publications [24][25][26].



Observations cliniques



III. Observations cliniques :

1. Observation N°1 :

Il s'agit d'un homme de 81 ans hypertendu sous traitement s'est présenté aux urgences d'Hôpital militaire Mohammed V Rabat, Maroc ; pour une hémiparésie gauche avec paralysie faciale. Son histoire clinique remonte à 1 mois avant son hospitalisation par l'installation des maux de tête, des troubles de la parole, une déviation de la bouche et une faiblesse de l'hémicorps gauche. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

L'examen clinique à l'admission a trouvé un patient conscient avec un score de Glasgow (GCS) à 15, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. L'examen neurologique a révélé une hémiparésie gauche avec paralysie faciale.

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale (Figure 6) a été réalisée et a objectivé la présence d'un processus lésionnel tissulaire temporo-pariétale droit, mesurant de 46 x 48 x 51 mm, rehaussé de façon hétérogène après injection du produit de contraste (PDC), à double composante kystique et solide avec un important œdème péri lésionnel et effet de masse modéré.

Une biopsie stéréotaxique de la masse a été réalisée. L'examen anatomopathologique microscopique a mis en évidence une tumeur disposée en feuillets montrant des cellules pléomorphes avec des noyaux anisomorphes, des mitoses fréquentes, il s'y associe une composante de cellules tumorales fusiformes atypiques présentant une anisonucléose. Le stroma tumoral comportait de nombreux vaisseaux à paroi épaissie.

Une étude immuno-histochimique a été réalisée a présenté un marquage positif de la composante gliale par le GFAP (La protéine acide fibrillaire gliale), et des foyers de cellules tumorales riches en réticuline ainsi un marquage positif pour la vimentine et négatif pour le GFAP suggèrent un composant sarcomateux.

Cet aspect histologique et immunohistochimique était compatible avec le diagnostic d'un gliosarcome (Figure 7).

Le patient a été récusé de la chirurgie en raison de son âge et de son état général altéré. Il a ensuite été orienté vers la radiothérapie.

Une radiothérapie hypo-fractionnée a été adoptée avec la technique d'irradiation avec **Modulation d'intensité Volumétrique par ArcThérapie** (VMAT). Une dose totale de 40 gray en 15 fractions (soit 2,67 gy par fraction) a été délivrée au volume cible clinique (CTV) ; défini comme la zone de la tumeur ; sur la séquence pondérée en T1 avec une expansion de 15mm, (en tenant compte des limites anatomiques).

Le volume cible de planification (PTV) a été créé en en ajoutant des marges géométriques de 5 mm au CTV. (Figure 8)

Malheureusement, le patient est décédé deux mois après la fin de la radiothérapie.



Figure 6: IRM axiale en T1 avec prise de contraste montrant une masse augmentant dans la région temporo-pariétale droite.

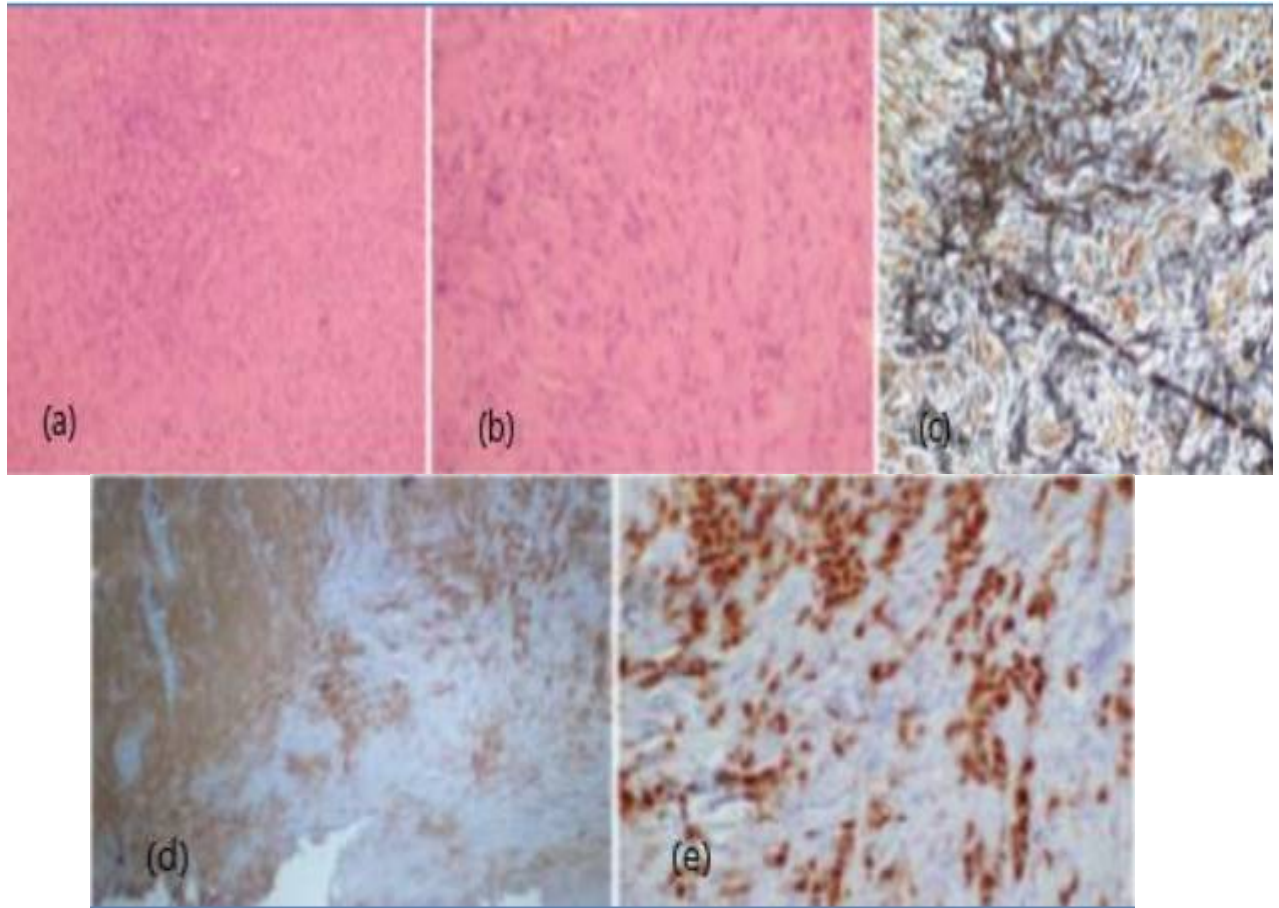


Figure 7: (a) (H et E, $\times 100$) Tumeur disposée en feuillets montrant des cellules pléomorphes avec des noyaux anisomorphes, mitoses fréquentes. (b) (H et E, $\times 200$) des zones de cellules tumorales fusiformes présentant une anisonucléose sont également notées. (c) : Réticuline, $\times 40$) Foyers de cellules tumorales riches en réticuline suggèrent une composante sarcomateuse. (d et e) : GFAP, $\times 200$) Des cellules tumorales positives à la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) sont observées dans la composante gliale, et des cellules tumorales gliales intercalées négatives pour la GFAP suggèrent un composant sarcomateux.

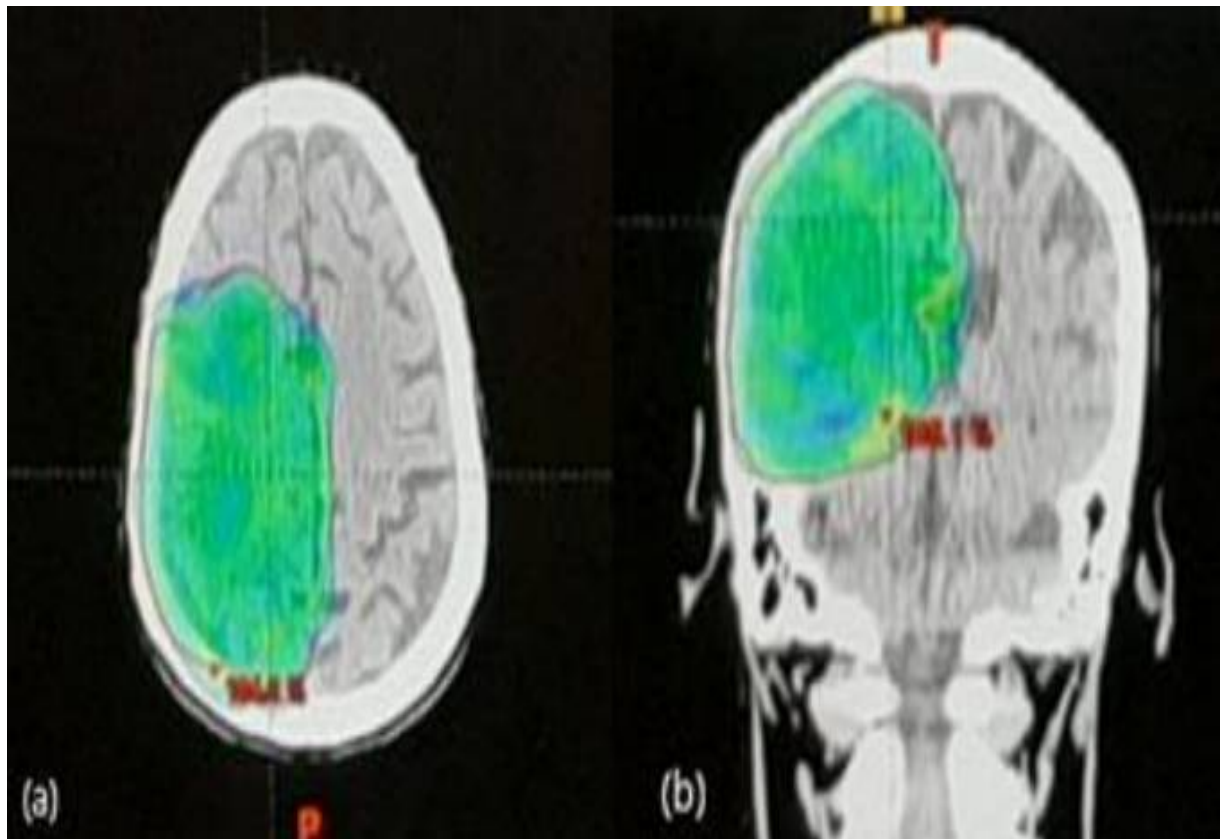


Figure 8: Dosimétrie axiale (a) et coronale (b) d'une tomographie assistée par ordinateur montrant une distribution de dose conforme (isodose 95 %) par RapidArc.

2. Observation N° 2 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 36 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, admis au service de neurochirurgie, par le biais des urgences, pour un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) le début de la symptomatologie remonte à plusieurs mois par l'apparition des céphalées diffuses permanentes et évolutive résistantes aux antalgiques usuels, des vomissements faciles en jet et notions de flou visuels ; avec antécédents récents de crises d'épilepsie généralisées.

A l'admission, l'examen clinique a trouvé une patiente consciente avec un score GCS à 15/15 (réponse verbale cotée à 5, réponse motrice à 6 et l'ouverture des yeux à 4) stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, sans déficit neurologique notable.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau a révélé une masse temporo-pariétale droite mesurant (41 × 41 × 46 mm) avec un œdème péri-lésionnel déterminant un effet de masse modéré sur les structures de la ligne médiane et le ventricule latéral gauche (Figure 9) évoquant un processus tumoral glial malin.

Le diagnostic d'une lésion tumorale temporo-pariétale gauche a été alors retenu, ainsi le patient a subi une craniotomie temporo-pariétale du côté gauche et une résection macroscopique maximale ont été effectuées sans induire de déficit neurologique.

L'examen histo-pathologique et l'examen IHC ont révélé à l'examen microscopique une prolifération tumorale maligne en nappes sur un fond fibrillaire, composée de cellules pléomorphes de grande taille aux noyaux

atypiques hyper chromatiques de nombreuses mitoses se mêler d'une composante de cellules fusiformes atypiques avec un noyau ovoïde et hyperchromatique, des foyers de nécrose entourés par une palissade de cellules tumorales étaient également notés donnant un aspect en carte géographique.

L'étude immuno-histochimique trouve des cellules tumorales exprimaient la GFAP faisant évoquer la composante gliale, et des cellules tumorales gliales intercalées négatives pour la GFAP (positif pour la desmine, l'actine ...) suggèrent une composante sarcomateuse.

L'IRM postopératoire a montré une maladie résiduelle nodulaire , la patiente fut ensuite orienté en radiothérapie adjuvante où elle a été irradié en utilisant une technique de radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité de type VMAT à une dose totale de 60 Gy en 30 fractions , Les volumes cibles étaient les suivant : le CTV défini comme les zones de renforcement sur la séquence pondérée T1 et la cavité postopératoire avec une expansion de 20 mm (en tenant compte des limites anatomiques) y compris l'œdème péri lésionnel (intensité de signal élevée sur la séquence pondérée en T2).

Le PTV a été généré en ajoutant une marge géométrique de 5 mm au CTV.

En association avec la radiothérapie, le témozolomide à des doses de 75 mg/m² par jour a été administré en contexte concomitant.

La patiente a été perdue de vue et elle n'a pas reçu de témozolomide adjuvant. Elle est décédée cinq mois après la fin de la Radiothérapie adjuvante.

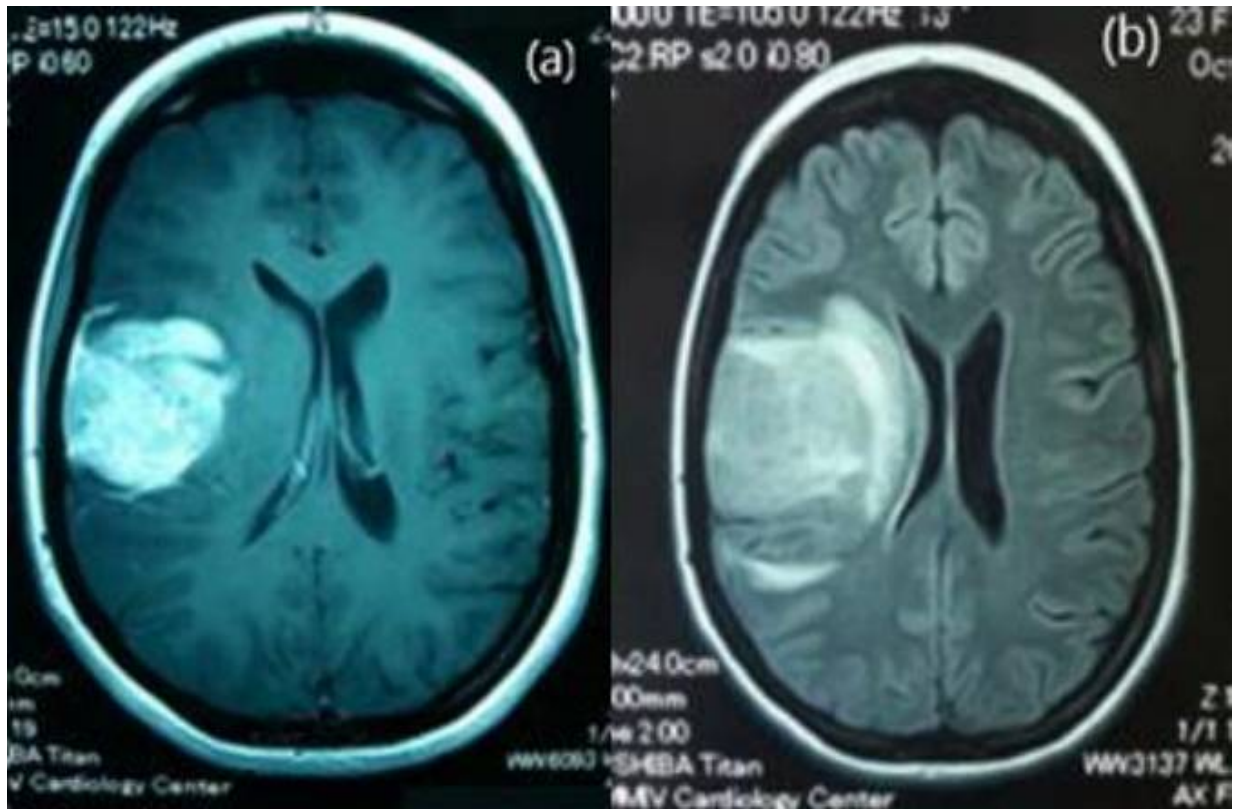


Figure 9: IRM axiale pondérée en T1 avec prise de contraste (a) et IRM Flair (b) montrant une masse de renforcement hétérogène dans la région temporo-pariétale droite.

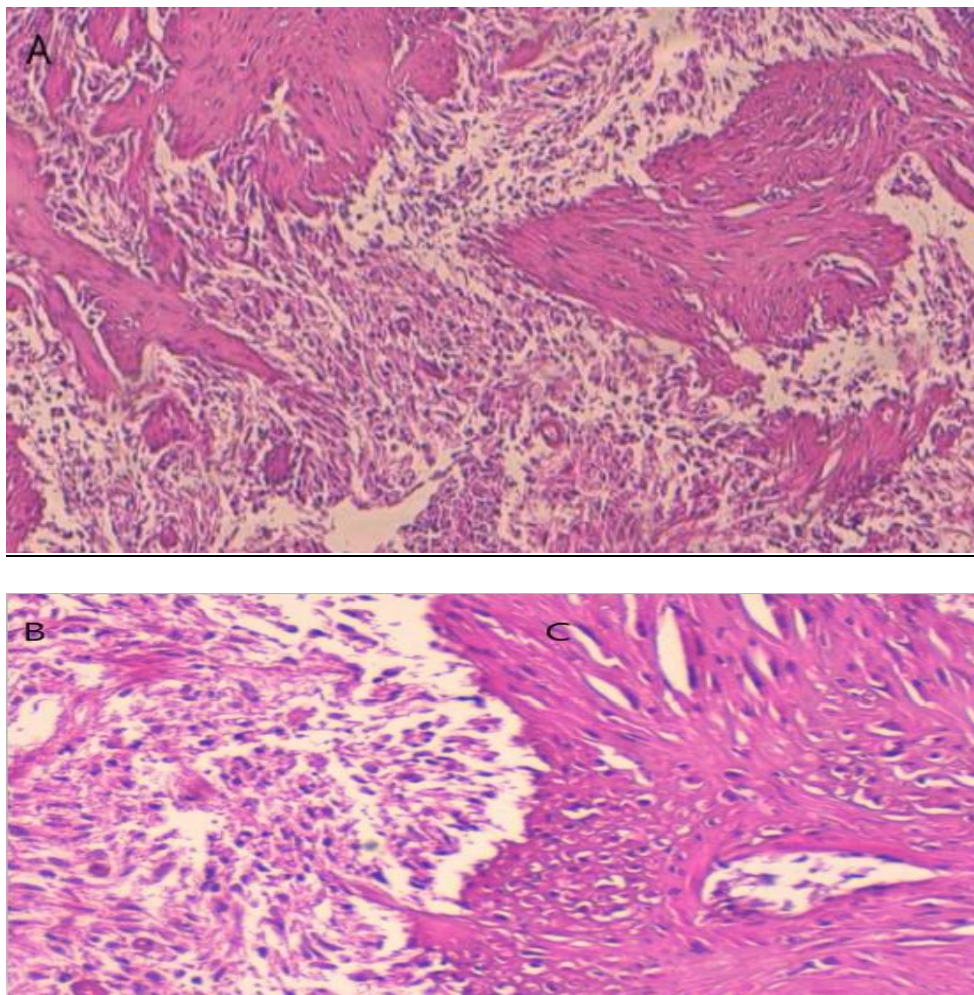


Figure 10: (A) : Prolifération tumorale à double composante gliale et sarcomateuse (HES×100) ;(B) le contingent glial est fait de cellules pléomorphes aux noyaux atypiques avec de nombreuses mitoses (HES×200), (C)la composante sarcomateuse a un aspect fusocellulaire avec des cellules à noyau hyperchromatique (HES×200).

3. Observation N°3 :

Il s'agit d'un patient âgé de 48 ans, sans antécédents pathologiques particuliers et qui consultait pour un vertige des maux de tête et plus récemment des crises d'épilepsie.

L'examen clinique a trouvé un patient conscient avec un GCS à 15 / 15 stable sur le plan HD et respiratoire. L'examen neurologique était normal. Le reste de l'examen clinique était sans particularité.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau a révélé un processus temporal droit mesurant 32 mm avec un œdème associé e faisant évoquer un processus tumoral d'allure gliale (Figure 11).

- ✓ Une résection macroscopique complète a été réalisée.
- ✓ L'examen histologique a révélé un glioblastome.

Le patient a été adressé au service de radiothérapie et a subi un traitement de radiothérapie, recevant une dose totale de 60Gy en 30 fractions et de temozolomide 75mg/m² par jour.

Le traitement adjuvant au temozolomide a été administré pendant six mois (150mg/m² par jour 5 jours par mois).

Seize mois après la fin de la radiothérapie, le patient a développé des céphalées sévères, une diminution de l'acuité visuelle, des problèmes de mémoire, une paralysie du sixième nerf et une hémiparésie gauche.

L'IRM cérébrale a montré un processus temporo-pariétal droit, d'une intensité de signal élevée en séquence Flair mesurant 72 x 56 mm, avec un effet de masse sur le ventricule latéral droit et un déplacement des structures de la ligne médianes (Figure 12).

Une excision chirurgicale totale a été entreprise, mais le scanner postopératoire a montré une maladie résiduelle dans la surface interne de la cavité (Figure 13).

L'examen histopathologique a montré un parenchyme cérébral infiltré par un tissu tumoral biphasique, avec une alternance de zones présentant une différenciation mésenchymateuse.

La composante gliomateuse fortement positif à la GFAP était mêlé à des cellules tumorales sarcomateuses qui démontrent une expression positive à la vimentine. Un diagnostic de GSM a été établi.

Le patient a reçu une chimiothérapie à base de bevacizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines et de irinotecan 125 mg/m² toutes les 2 semaines.

Le patient est décédé de la progression de la tumeur après deux cycles, environ 27 mois après que le diagnostic de GB ait été posé.

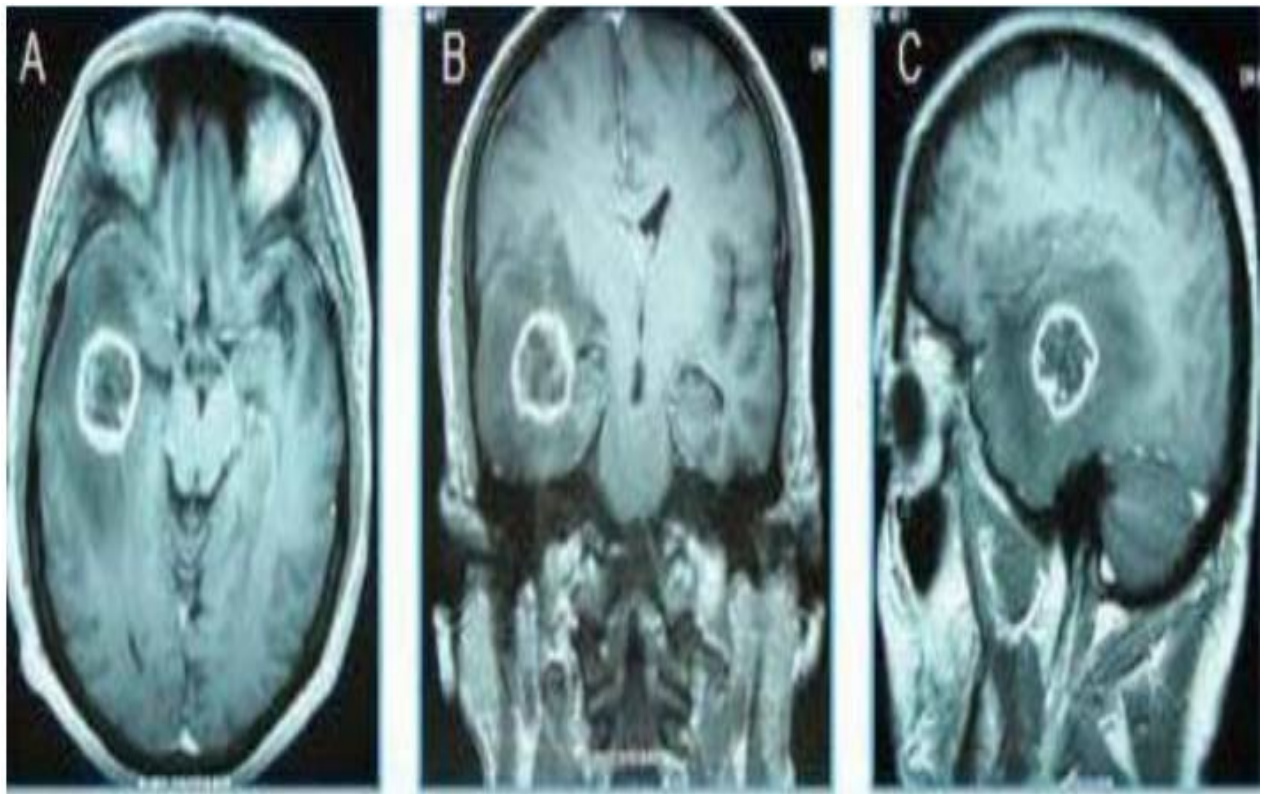


Figure 11: A : images IRM axiale, B : image IRM coronaire et C : image IRM sagittale ont montré un processus temporal droit avec œdème périlésionnel.

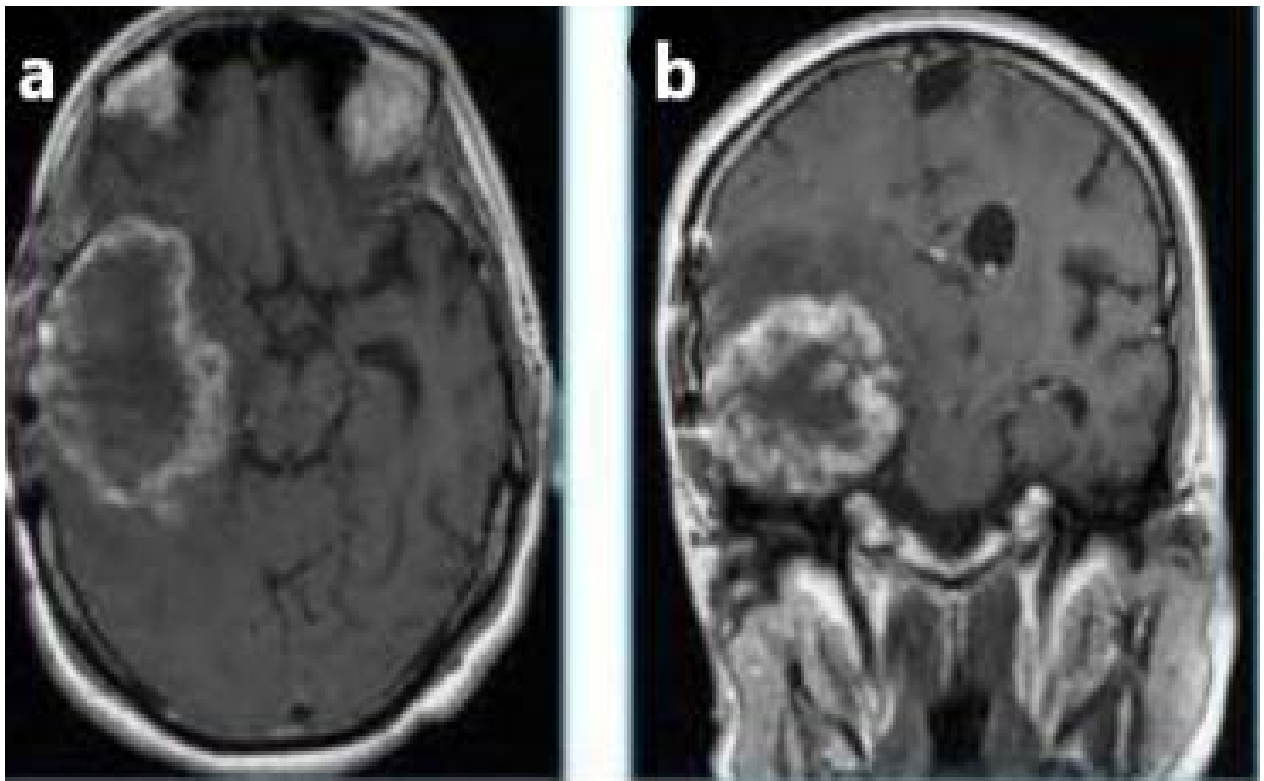


Figure 12: A : Imagerie IRM axiale et B : imagerie IRM coronaire d'un gliosarcome secondaire, au même endroit que le GBM précédemment traité.

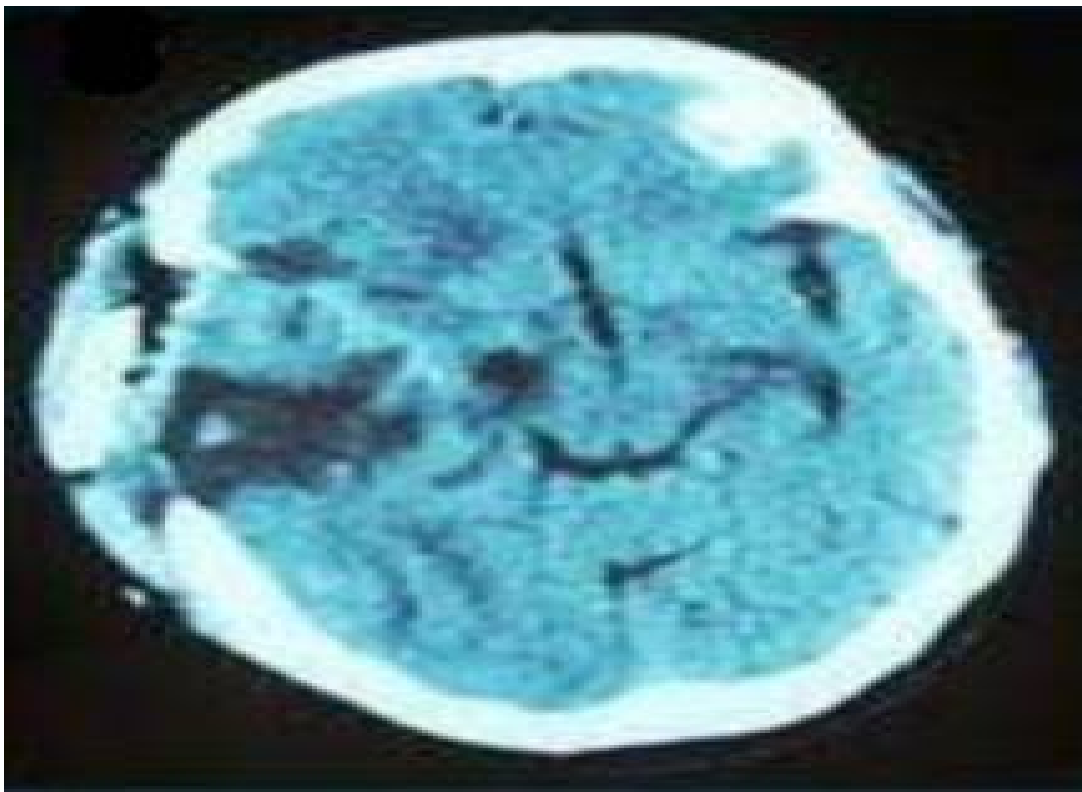


Figure 13: Coupe axial du Scanner cérébral réalisé après la résection totale du gliosarcome.

4. Observation N°4 :

Il s'agit d'une femme âgée de 46 ans, ayant comme ATCD (antécédent) une HTA (hypertension artérielle) sous traitement, qui s'est présentée au service de neurochirurgie avec une faiblesse du côté droit du corps et des crises généralisées évoluant depuis un mois.

L'examen neurologique a révélé un GCS de 15/15, une hémiparésie droite sans paralysie faciale.

L'IRM a objectivé une masse temporo-pariétale gauche de 31 x 29 x 40 mm avec un œdème environnant (Figure 14).

Une craniotomie temporo-pariétale gauche avec une résection macroscopique maximale a été effectuée.

L'examen histopathologique de la tumeur avec étude immuno-histochimique a révélé un gliosarcome.

L'état neurologique est resté stable et aucune masse résiduelle n'a été détectée dans l'IRM postopératoire.

Une radiothérapie externe adjuvante de type VMAT a été effectuée. Le patient a reçu une dose totale de 60Gy en 30 fractions avec le temozolomide (75 mg/m² par jour).

Les volumes cibles étaient les suivants : le CTV défini comme la cavité résiduelle post-opératoire et les zones de renforcement.

Ensuite, une expansion de 20 mm (avec inclusion de l'œdème périlésionnel) a été appliquée (en tenant compte des limites anatomiques).

Le PTV a été généré en ajoutant une marge géométrique de 5 mm au CTV. Deux cycles de temozolomide adjuvant ont été administrés.

Une légère amélioration de l'état neurologique du patient a été constaté.

- Patiente décédée 06 mois après la fin de la chimio adjuvante.

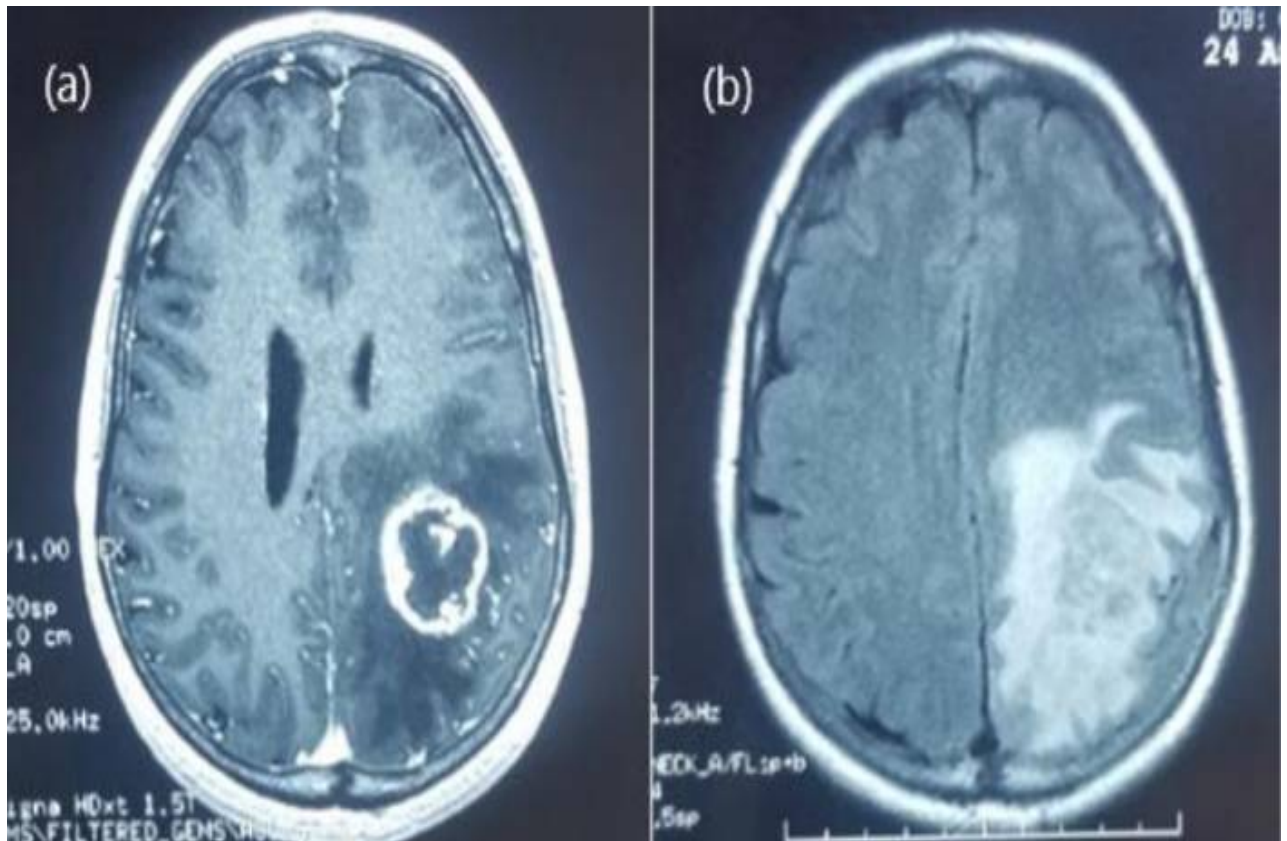


Figure 14: (A)IRM axiale pondérée en T1 avec prise de contraste et (b) IRM Flair montrant une masse temporo-pariétale avec un œdème environnant.



Discussion



IV. Discussion :

1. Définition :

Le gliosarcome (GS) est une variante histopathologique rare du GBM de type sauvage à l'isocitrate déshydrogénase (IDH) et représente environ 2 % de tous les GBM [27][28], bien que des fréquences allant jusqu'à 8 % aient été signalées [29].

Histologiquement, les tumeurs GS sont caractérisées par un schéma de croissance biphasique composé à la fois de composants gliaux et de zones de différenciation sarcomateuse et mésenchymateuse ressemblant souvent à un fibrosarcome [30].

Les composants mésenchymateux peuvent également comprendre des éléments chondraux [31], ostéoïdes [32], ostéochondraux [33], myomateux [34].

Les GS sont appelés gliosarcomes primaires (PGS) s'ils surviennent *de novo* sans aucun diagnostic préalable de GBM, alors que les GS qui surviennent après le traitement d'un GBM conventionnel sont appelés gliosarcomes secondaires (SGS).

Les SGS se distinguent des GS induits par la radiothérapie (RT), qui surviennent après une RT intracrânienne chez des patients sans aucune présence préalable de GBM [36].

Anciennement en 2000, le GSM a été classé par OMS telle une variante du GBM. La classification de 2007 des tumeurs du système nerveux de l'OMS définit ces tumeurs comme des glioblastomes couplé à une composante sarcomateuse ; elles sont histologiquement de grade IV de l'OMS [37]. (Tableau 4).

Tumeurs astrocytaires	
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire	Grade I
Astrocytome pilocytique	Grade I
Astrocytome pilocytique, variant pilomyxoïde	Grade II
Astrocytome diffus	Grade II
Fibrillaire	
Protoplasmique	
Gémistocytaire	
Astrocytome anaplasique	Grade III
Xanthoastrocytome pléiomorphe	Grade II
Glioblastome	Grade IV
Glioblastome à cellules géantes	Grade IV
Gliosarcome	Grade IV
Gliomatose	Grade III
Tumeurs oligodendrogiales	
Oligodendrogliome	Grade II
Oligodendrogliome anaplasique	Grade III
Tumeurs oligoastrocytaires	
Oligoastrocytome	Grade II
Oligoastrocytome anaplasique	Grade III

Tableau 4: Principaux types de gliomes selon la classification de (l'OMS 2007) [38].

L'OMS a adopté une classification moléculaire pour les gliomes diffus de l'adulte dans la 4ème mise à jour en 2016 pour la première fois [39][40]. Cependant, l'échelle de classification histologique est restée inchangée en raison de l'absence de preuves moléculaires suffisantes pour réviser l'échelle histologique traditionnelle, qui a été utilisée pendant de nombreuses années [41].

Cependant, un consensus n'a pas encore été atteint parce que le classement a été basé sur l'aspect histologique d'échantillons de tumeurs donnés, qui ne reflètent pas toujours le comportement biologique de chaque tumeur, et les évaluations histologiques sont subjectives avec des variabilités inter et intra-observateur.

De ce fait en 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un rapport proposant une classification des tumeurs du SNC basée à la fois sur des caractéristiques histologiques et moléculaires avec l'un des marqueurs diagnostiques les plus importants du gliome diffus, c'est le statut de la mutation IDH [42].

La découverte de mutations ponctuelles dans les gènes codant pour les IDH dans les gliomes a remis en question notre vision du rôle du métabolisme dans la progression tumorale et a fourni une nouvelle stratégie de stratification des gliomes malins.

En conséquence, les oligodendrogliomes et les astrocytomes, qu'ils soient de grade (grade II ou III) ou de glioblastomes (grade IV), sont séparés en deux catégories : IDH-sauvage et IDH-mutant (Tableau 5).

Genotype		IDH-mutant	IDH-mutant and 1p/19q codeleted	IDH-wildtype
Tumor types and grade	Grade 2	Astrocytoma	Oligodendroglioma	-
	Grade 3	Astrocytoma	Anaplastic oligodendroglioma	-
	Grade 4	Astrocytoma	-	Glioblastoma

Tableau 5: Altérations génétiques susceptibles de stratifier le risque chez les patients atteints de gliomes diffus [43].

2. Données épidémiologiques :

2.1 Fréquence :

Le gliosarcome est une tumeur très rare du système nerveux central, représente en moyenne 2% de tous les glioblastomes (0,8 à 8% de l'ensemble des glioblastomes) et 0,59-0,76% de toutes les tumeurs cérébrales [44].

Auteur	Nombre des Glioblastomes	Nombre des Gliosarcomes	Fréquence des Gliosarcomes en %
Morantz (1976) [45]	308	24	8
Meis (1991) [46]	1453	26	1,8
Sarkar (1997) [47]	598	29	4,9
Galani (1998) [48]	748	18	2,4
Dr.MOSTAPHA HABIB ALLAH (2008)[49]	60	1	1,66

Tableau 6: Fréquence des gliosarcomes en % par rapport aux nombres des glioblastome constaté dans certaines séries de la littérature.

2.2 Age :

Le GSM affecte généralement les personnes dans leur cinquième ou sixième décennie de vie. (avec un âge moyen de 52,1 ans) [50]. Dans une intéressante étude rapportée par Meis et ses collègues portant sur 26 cas de gliosarcomes, 4cas de GS avaient un âge inférieure à 40ans, 9 cas avaient un âge entre 40 et 59ans et 13 cas avaient un âge supérieur à 60ans (Tableau 7).

Age	GBM		GS	
	No	%	No	%
<40	162	11	4	15
40 - 59	723	50	9	35
>60	567	39	13	50

Tableau 7: Fréquence d'âge des patients atteints de glioblastome multiforme et de gliosarcome [46].

De rares cas ont été rapportés chez les enfants (juste une quinzaine de cas est rapportée dans la littérature [51]), dont trois patients étaient âgés de moins de 14 ans, dont le plus jeune avait 09 mois sont constaté dans une étude rapportée pas Sarkar portant sur 29 cas de gliosarcomes intracrâniens [47].

Dans notre étude, les 4 cas avaient un âge entre 36ans et 81ans avec un âge moyen de 52,75ans ce qui correspond à notre étude.

2.3 Sexe :

Le gliosarcome touche les deux sexes avec une prédominance masculine, soit un sexe ratio de 1.4 à 1.8H/1F [2] (Tableau 8).

Auteur	Nombre des GSM	Sexe	Ration H / F
Morantz (1976) [45]	24	14Hommes 10Femmes	1.4
Meis (1991) [46]	26	15Hommes 11femmes	1,36
Sarkar (1997) [47]	29	21Hommes 8Femmes	2,62
Notre étude	4	2Hommes 2Femmes	1

Tableau 8: La prévalence de GSM chez le sexe masculin et féminin selon différentes études.

2.4 Localisation :

La classification des tumeurs cérébrales en fonction de leur topographie est primordiale tant sur le plan du diagnostic que sur le plan du pronostic.

En général les tumeurs cérébrales prédominent dans la fosse cérébrale postérieure et représente jusqu'à 70% des tumeurs de l'enfant, en outre on note une grande fréquence des tumeurs supratentorielle chez l'adulte [52], tout cela concorde avec notre tumeur gliosarcome qui touche rarement les sujet jeunes ainsi dont la localisation essentiellement révélée était l'étage supratentoriel plus exactement la région temporale dans plus de 65% des cas.

Les régions occipitale, pariétale, et frontale peuvent être atteintes selon un ordre de fréquence croissant [45][46][53].

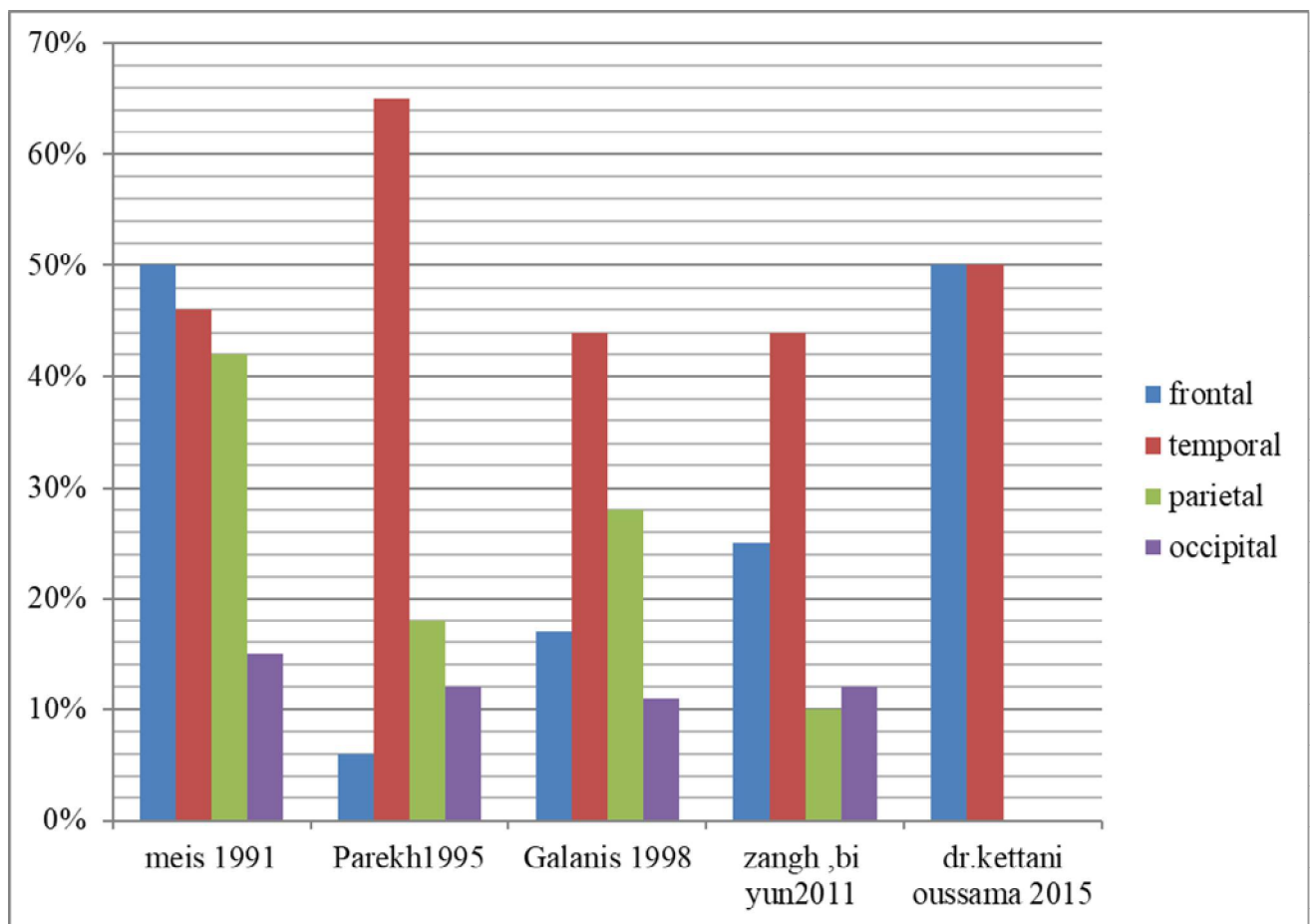


Figure 15: Les localisations de quelques cas de gliosarcome rapportés dans la littérature [46][54][55][56][57].

Notre étude a démontré que 100% des patients ont une localisation temporelle (temporo-pariétale).

2.5 Facteurs de risques :

Les tumeurs cérébrales (c'est-à-dire ce que l'OMS classe comme des tumeurs neuro-épithéliales) sont souvent considérées comme une seule entité dans les études des facteurs de risque, bien qu'elles comprennent différents types

histologiques présentant des caractéristiques spécifiques en termes d'incidence, de morphologie, de signes cliniques et de survie [58].

Les facteurs de risques peuvent être séparés en deux, intrinsèques et extrinsèques.

2.5.1 Facteurs intrinsèques :

A. Sexe :


Comme indiqué auparavant, la plupart des études font état d'une légère prépondérance masculine, mais cette relation statistiquement significative n'a pas encore été expliquée.

B. Facteurs génétiques :

Sur le plan génétique, les gliosarcomes ressemblent davantage aux glioblastomes secondaires qu'aux glioblastomes primaires. Reis et al (2000) ont rapporté des mutations TP53 dans 23%, des délétions p16INK4 dans 37%, des mutations PTEN dans 38%, cependant de rare cas sont constaté dans les amplifications EGFR <8% [59].

Le diagnostic d'un gliome en général, d'un glioblastome ainsi de gliosarcome en particulier, doit faire suspecter une prédisposition génétique sous-jacente et conduire à la réalisation au moins d'un arbre généalogique de la famille.

NB : Un certain nombre d'anomalies génétiques ont été identifiées [60][61].

 **Syndrome de Li-Fraumeni :** C'est un syndrome autosomique dominant caractérisé par une incidence de sarcomes des tissus mous, de cancer

du sein, de cancer des os, de carcinome, ostéosarcome, tumeurs cérébrales (glioblastome, épendymomes) et les tumeurs surrenaliennes [62]. Elle résulte d'une mutation germinale de l'oncogène codant pour la protéine P53, situé en 17p13 ;

✚ **Neurofibromatose de type1** : Il s'agit d'une maladie autosomique dominante associée à une mutation 17q11 avec une incidence de 1/4000. Les tumeurs cérébrales observées sont généralement des astrocytomes de bas grade, plus rarement des glioblastomes [63] ;

✚ **Syndrome de Turcot** : Il correspond à un syndrome autosomique dominant qui est caractérisé par l'association de polypose, de polype ou d'adénocarcinome du côlon avec une tumeur cérébrale maligne [64]. Ce syndrome associe le glioblastome et polypose colique sans caractère familial [65].

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.

2.5.2 Facteurs extrinsèques :

A. Facteurs socio-démographiques :

Des études ont révélé un risque élevé de tumeurs cérébrales dans les groupes ayant un meilleur statut social [66]. Cela pourrait être dû à un biais de détection, car ces groupes ont plus facilement accès aux soins de santé et bénéficient donc d'un meilleur système de prévention et de diagnostic.

B. Hygiène de vie (Antécédents médicaux, consommation d'alcool ...) :

Le recours aux rayonnements ionisants est avéré (traitement des lésions du cuir chevelu, radiographies itératives cranio-faciales ou odontologiques, etc.) [67][68].

Une association positive entre le traumatisme crânien et les glioblastomes a été rapportée par Hochberg [69].

Une étude épidémiologique menée en Allemagne a permis d'établir 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 récurrentes (rhume, grippe) ; elle a fait ressortir une réduction du risque de 30 %. Ces données semblent indiquer l'influence possible de facteurs immunologiques dans le développement des tumeurs gliales [70].

L'incrimination l'aspartame, les produits dérivés du traitement par le chlore des eaux de boisson a été remis en question, mais n'a jamais été confirmé [71] [72].

C. Facteurs environnementaux :

Certaines hypothèses sur les facteurs de risque relatifs au mode de vie rural ont été avancées, mais jamais démontrées [73].

Le rôle pathogène des champs électromagnétiques de basse fréquence n'a jusqu'à présent été démontré qu'expérimentalement dans l'induction d'oncogènes, or les résultats en matière de sécurité restent controversés et les programmes épidémiologiques de grande envergure n'ont pas encore été achevés [74].

D. Facteurs professionnels :

Le risque d'apparition des tumeurs cérébrales en général semble être plus élevé chez les travailleurs des industries du nucléaire, du caoutchouc, du plomb, du pétrole [75].

Une exposition répétée aux pesticides chez les agriculteurs a été impliquée, mais aucune relation directe de cause à effet n'a été établie [76].

3. Symptomatologie clinique :

3.1. Délai de diagnostic :

Comme définition, le délai de diagnostic est le temps écoulé entre le début de la symptomatologie clinique et le diagnostic.

Le délai de révélation de la maladie est toujours précoce du fait de l'évolutivité rapide des gliosarcomes, plus de la moitié des patients consultent dans un délai ne dépassant pas 3 mois [77].

3.2. Mode de révélation :

Le mode de révélation est l'ensemble de signes fonctionnels avec lesquels le patient se présente.

Comme prévu, les manifestations et symptômes rapportés sont compatibles avec ceux d'une tumeur intracrânienne à expansion rapide, y compris aphasie, céphalées, hémiparésie, crises d'épilepsie, etc. L'hémiparésie, les crises d'épilepsie et le déclin cognitif, doivent tenir compte de sa localisation.

Les similitudes cliniques avec les GBM ont conduit de nombreux auteurs à déduire que ces tumeurs sont cliniquement semblables aux GBM. [78][79], faisant intervenir deux mécanismes : une infiltration tumorale du parenchyme cérébral, et des phénomènes de compaction relatifs à l'œdème péri-lésionnel, à la compression veineuse ou au blocage des canaux du LCR.

Ainsi, la symptomatologie clinique est polymorphe en fonction de la zone atteinte. Néanmoins, elle reste dominée par le syndrome d’HTIC, le déficit moteur et les convulsions. Des cas de gliosarcome ont été découverts au stade de métastase [80][81].

❖ **Signes neurologiques directement liés à la lésion :**

Les localisations corticales et cortico-sous-corticales peuvent entraîner des phénomènes épileptiques et/ou déficitaires dont la sémiologie dépend de la localisation lésionnelle (Tableau 9).

Les gliosarcomes profonds des hémisphères cérébraux provoquent des syndromes déficitaires moteurs, sensoriels et cognitifs [82].

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, Hémiaparésie proportionnelle
Cérébelleuse	Syndrome cérébelleux statique (vermis), ou cinétique (hémisphères cérébelleux)
Tronc cérébral	Atteinte des paires crâniennes (nystagmus, tétraparésie, hypoesthésie, dysarthrie, troubles de déglutition...

Tableau 9: principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale [83].

❖ 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.

Les signes essentiels de l'HTIC qui sont les **céphalées** (Fréquente le matin, bilatérale, pulsatile et paroxystique, aggravée par les excès alimentaires, la toux, l'expectoration et les éternuements).

L'ensemble du tableau clinique peut être accompagné de nausées et de **vomissements** (Ils sont associés fréquemment aux céphalées ; classiquement décrits tel survenant en jet, sans nausées). **Troubles visuels** (Les plus fréquents sont en rapport avec une diplopie horizontale due à une paralysie uni- ou bilatérale du VIe nerf crânien qui n'a aucune valeur localisatrice). Éventuellement un œdème papillaire au fond d'œil.

Une fois l'hypertension décompensée, des désordres de la conscience se déclenchent, allant de la simple obnubilation au coma profond [84].

❖ Signes de dysfonctionnement général :

Ils sont notés par une asthénie, des faibles capacités à poursuivre des tâches nécessitant une concentration prolongée, une perte de l'élan vital (**une perte d'intérêt et du plaisir à l'égard des activités quotidiennes**), une diminution de la libido, et des réactions anxieuses exagérées. Ces symptômes sont plus souvent notés par l'entourage du patient que par le patient lui-même [80][85].

4. Biologie :

Les tests biologiques classiques n'ont pas de valeur diagnostique, mais doivent être pratiqués dans le cadre du bilan pré-opératoire, étant donné qu'ils sont susceptibles d'avoir un effet sur l'opérabilité du patient [86].

Ainsi Un bilan au minimum sera effectué. :

- Un hémogramme ;
- Un bilan d'hémostase (TP, TCA) ;
- Un bilan rénal ;
- Une glycémie ;
- Un groupage sanguin.

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

5. Apport de l'imagerie :

Les tumeurs cérébrales sont généralement détectées par tomодensitométrie et IRM crâniennes. Cette dernière est généralement considérée comme supérieure à la première, car elle permet de visualiser l'emplacement, la taille, la forme, les limites, la densité et les caractéristiques de signal et de rehaussement de toute lésion [87].

L'imagerie est une étape essentielle dans le diagnostic des gliosarcomes et en particulier dans l'évaluation des options thérapeutiques et dans le suivi de ces tumeurs. En général l'imagerie décrit un aspect similaire de glioblastome et de gliosarcome. Le gliosarcome se caractérise par une exception dans les cas où une extension extra crânienne de la tumeur est observée [88].

Dans la phase post-opératoire, elle est utilisée pour évaluer la qualité de la chirurgie elle-même et pour planifier les traitements pertinents. Dans la phase de suivi, l'imagerie est utilisée pour évaluer la réponse aux différents traitements proposés et les complications potentielles de ces traitements.

Actuellement, l'examen le plus accessible est l'encéphalographie. Elle est souvent réalisée comme test initial en présence d'un syndrome HTIC, et une imagerie par résonance magnétique (IRM) supplémentaire est souvent nécessaire pour caractériser complètement la lésion.

L'IRM est considérée comme l'examen de choix pour le diagnostic et le suivi des tumeurs cérébrales. Les techniques d'imagerie de diffusion, de perfusion et de spectroscopie, qui sont disponibles avec les équipements d'imagerie modernes, peuvent être facilement réalisées en pratique clinique. Elles fournissent des informations différentes et complémentaires de l'imagerie morphologique, ce qui est particulièrement intéressant pour le diagnostic et le suivi de ces tumeurs.

Les objectifs de l'imagerie sont les suivants :

- ✓ Diagnostiquer les tumeurs cérébrales et éliminer les lésions non tumorales ;
- ✓ Préciser la localisation de la tumeur par rapport au parenchyme cérébral (intra- ou extra-parenchymateuse, ou intraventriculaire) ;
- ✓ Décrire les caractéristiques morphologiques de la lésion (structure, limites, volume, expansion) ;
- ✓ Décrire l'effet de la lésion sur les structures du cerveau ;
- ✓ Apprécier les complications radiologiques de la structure (effet de masse, engagements, hydrocéphalie) ;
- ✓ Démontrer la nature de la maladie et tenter d'évaluer la malignité de la lésion ;

- ✓ Guidez les indications et le plan de la chirurgie (biopsie ou résection), si nécessaire ;
- ✓ Assurer le suivi post-traitement [89].

5.1 Tomodensitométrie (TDM) cérébrale :

5.1.1 Technique :

La tomographie assistée par ordinateur est encore largement utilisée en raison de son faible coût et de sa plus grande disponibilité. Ayant en outre l'avantage de caractériser les petites calcifications qui ne sont pas visibles à l'IRM, et de mieux analyser des structures osseuses.

Chez les patients présentant des contre-indications à l'IRM, le scanner hélicoïdal permet des reconstructions multiplanaires utiles pour l'évaluation de la localisation et des limites de la tumeur [89].

5.1.2 Caractéristiques scanographiques :

Les gliosarcomes sont généralement situés dans le lobe temporal, pariétal, frontal ou occipital (par ordre décroissant de fréquence) du cerveau [90]. Cependant, certaines études suggèrent que le lobe frontal est l'emplacement le plus fréquent dans le cerveau [91], et cette divergence peut s'expliquer par des différences dans la taille des échantillons. Le site le plus fréquent dans notre étude était lobe temporal, suivi du lobe frontal puis pariétale et occipitale. En revanche, les gliosarcomes infratentoriels et intraventriculaires sont généralement rares [92][93][94].

La localisation multifocale est éventuellement très rare. Seuls 3 gliosarcomes multifocaux ont été décrits précédemment dans la littérature [95].

Nous avons également constaté que la plupart des gliosarcomes sont localisés en superficie avec une base durale. En outre la plupart des études confirme la localisation périphérique de ces tumeurs a été la plupart des études publiées, et cette tendance peut être utilisée pour différencier les gliosarcomes des glioblastomes [94][95].

Les résultats de l'imagerie sont étroitement liés aux changements pathologiques. Sur les tomodensitogrammes sans contraste, le gliosarcome se présente principalement comme des masses de densité mixte isodense et hypodense [96].

Chez d'autres patients, la tumeur apparaît sur le scanner comme une masse hyperdense avec des marges bien définies et un rehaussement de contraste homogène ; cet aspect scanographique, qui peut mimer celui d'un méningiome, correspond à un aspect chirurgical plutôt bien délimité et à la prévalence d'une composante sarcomateuse [97]. En outre de la composante sarcomateuse, l'hyperdensité sans contraste et le rehaussement homogène post-contraste peut être également dû à la prolifération vasculaire élevée et/ou l'hypercellularité de l'élément gliomateux anaplasique. Cependant, aucun artériogramme pré-chirurgical n'a révélé une éventuelle corrélation angiographique [96].

Les hypodensités traduit en général la présence de zones nécrotique de la composante sarcomateuse. Mais souvent les hypodensités sont rares [96].

Cependant, certaines peuvent présenter des tumeurs aux limites floues et aux formes irrégulières, une dégénérescence kystique, une nécrose et des saignements. Sur un scanner rehaussé, le gliosarcome présente un rehaussement uniforme (principalement périphérique), avec la partie solide de la tumeur clairement rehaussée, un rehaussement de la paroi kystique et aucun rehaussement dans les zones de dégénérescence kystique et de nécrose [96].

Les gliosarcomes doivent être différenciés des tumeurs neuroectodermiques primitives, des abcès cérébraux et des méningiomes. Il est difficile de différencier les gliosarcomes des glioblastomes en utilisant uniquement des images radiologiques. En effet, un gliosarcome localisé superficiellement près de la table interne peut mimer un méningiome.

Cependant, une observation plus attentive avec des réglages osseux appropriés révélera que la tumeur n'a pas une base large en contact avec la table interne du calvaire, et aucune modification destructive ou réactive du calvaire n'est notée (Figure 16).

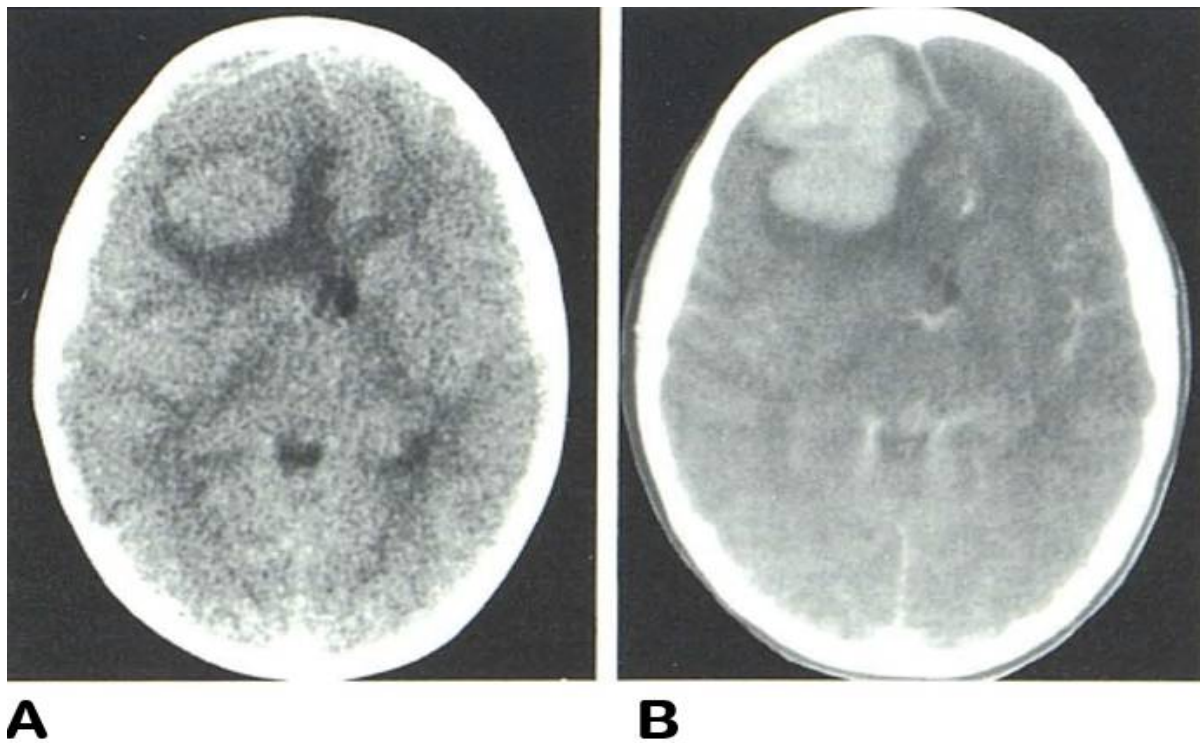


Figure 16: A, Scanner non contrasté : Grande masse légèrement hyperdense dans le lobe frontal droit avec œdème péri-tumoral et déplacement de la ligne médiane. B, scanner avec contraste dans une fenêtre plus large et à un niveau plus élevé. Le calvaire adjacent est intact sans destruction ni hyperostose. Fort contraste homogène d'une masse bien délimitée, et lobulée [96].

5-2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

5.2.1 Technique :

On ne peut plus ignorer le fait que l'IRM permet d'acquérir des images en coupe dans tous les plans de l'espace et qu'elle a une sensibilité beaucoup plus élevée dans l'évaluation des gliomes. En outre, l'IRM permet d'examiner l'ensemble du tube neural.

L'IRM permet d'observer l'ensemble du tube neural, ce qui est nécessaire pour l'évaluation des tumeurs qui ont tendance à métastaser dans les méninges ou la moelle épinière.

Le scanner est moins efficace que l'IRM dans les tumeurs isodense, tumeurs de la fosse postérieure, tumeurs de la ligne médiane et l'extension des tumeurs.[89]

5.2.2 Aspect IRM :

Les chercheurs décrivent le gliosarcome comme une tumeur supratentorielle avec des composants solides et kystiques, située en périphérique et invasive de la dure-mère ou de la faux du cerveau.

Souvent une lésion bien définie avec un œdème péri tumoral léger à modéré d'œdème péri tumoral léger à modéré.

Les images pondérées en T1 et T2 étaient généralement hétérogènes. La tumeur est apparue hypo intense sur les images pondérées en T1 et hyper intense sur les images pondérées en T2 sur les images pondérées en T2[98][99].

Dans la plupart de temps le gliosarcome se présente comme une lésion unique, seuls deux gliosarcomes multifocaux ont été décrits à ce jour [100][101].

Les gliosarcomes ont tendance à métastaser à des sites extracrâniens et intraxiaux que les glioblastomas [102][103]. Cette tendance a atteint jusqu'à 15% dans certaines études [96][104].

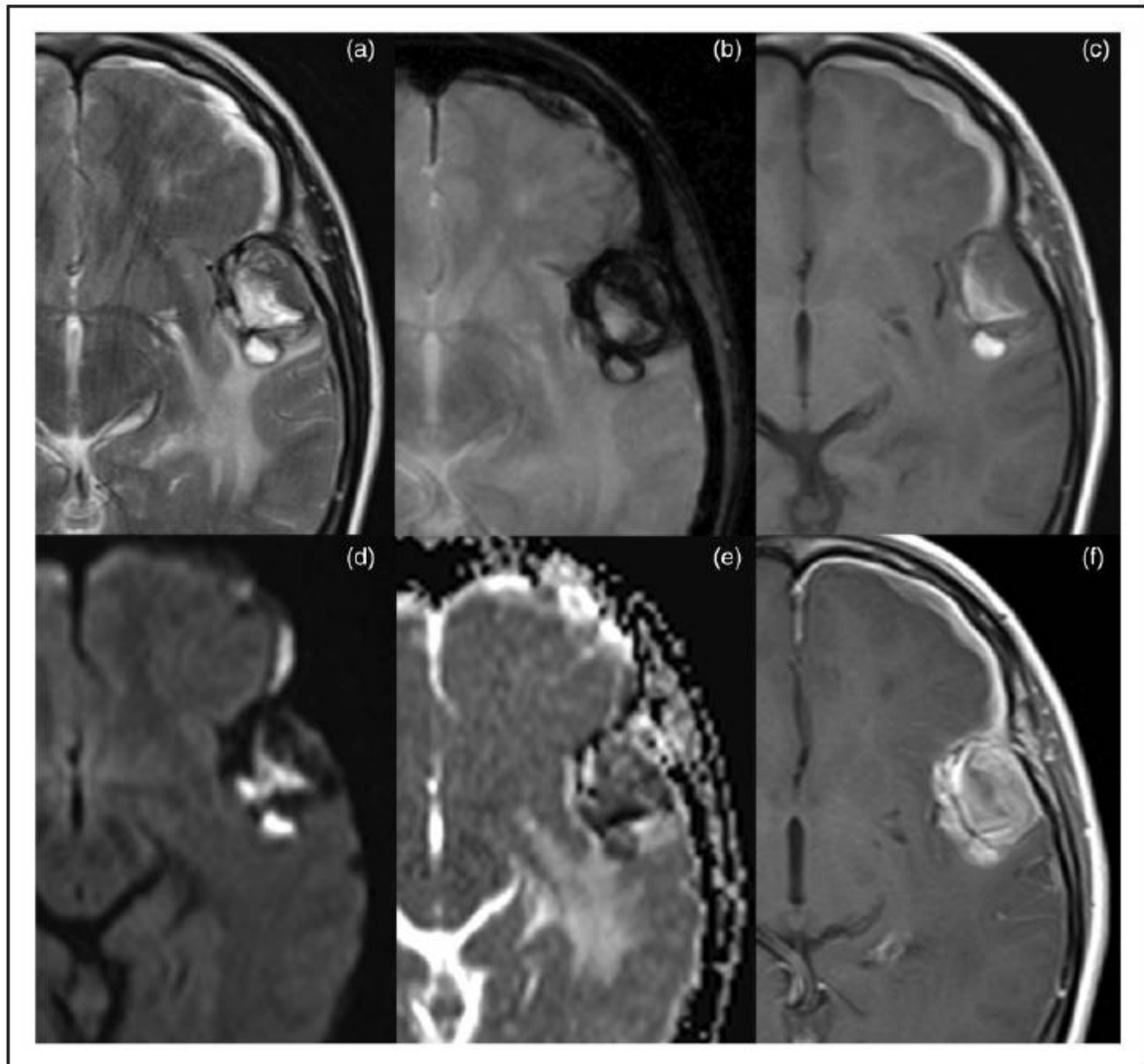


Figure 17: IRM cérébrale. Lésion dans le temporal gauche avec un signal hétérogène en imagerie pondérée en T2 (a) et un rehaussement (f) ; la lésion a pris un signal élevé en imagerie pondérée T1 (c) compatible avec un contenu hémorragique et présente un bord périphérique de faible signal en T2* (b) suggérant un dépôt d'hémosidérine. L'imagerie pondérée en diffusion et la carte du coefficient de diffusion apparent en (d et e) montrent un signal hétérogène dû à la présence de produits sanguins [99].

5-3. Angiographie cérébrale :

L'angiographie cérébrale est un examen radiologique permettant de différencier un gliosarcome d'un glioblastome ou méningiome, mais cet examen demeure non systématique pour le diagnostic positif.

Les résultats angiographiques du gliosarcome n'ont pas été décrites précédemment dans la littérature radiologique. Morantz et al.[102] ont noté une tache tumorale avec des veines drainantes précoces sans d'autres détails, comme prévu, les manifestations angiographiques du gliosarcome sont similaires à celles du glioblastome multiforme car ils sont étroitement liés sur le plan histologique [105][106].

Des vaisseaux tumoraux irréguliers, une coloration transitoire non homogène, et des veines de drainage précoce sont des caractéristiques communément observées avec les deux tumeurs. De plus, une minorité des deux tumeurs sont avasculaires à l'angiographie [107]. Cependant, nous avons couramment trouvé plusieurs caractéristiques dans les gliosarcomes vasculaires à l'angiographie qui sont rares dans les glioblastomes.

Premier lieu, dans 80 % des gliosarcomes, le drainage veineux est périphérique, alors que les glioblastomes ne sont pas concernés se drainent généralement dans le système profond via les veines médullaires [107][108].

En deuxième lieu, un apport vasculaire mixte dural et pial est présent dans près de la moitié des gliosarcomes et est rare dans les glioblastomes [107][108].

Ces deux observations peuvent s'expliquer par la tendance des gliosarcomes à se localiser en périphérique alors que les glioblastomes sont généralement localisés dans la substance blanche [106].

Le gliosarcome possède souvent une vascularisation mixte durale et pie-mérienne ce qui n'est pas le cas du glioblastome [96] [108][110].

En dernier lieu, la coloration vasculaire d'un gliosarcome est plus enclin à former une marge tumorale bien définie (en particulier avec une configuration en anneau) car la composante sarcomateuse de la tumeur forme une capsule dure et bien définie. Pour cette raison, ces tumeurs sont souvent confondues avec des méningiomes lors de la chirurgie. En revanche, la capsule des glioblastomes est généralement molle, friable, ou inexistante à l'inspection macroscopique [96] [105][111].

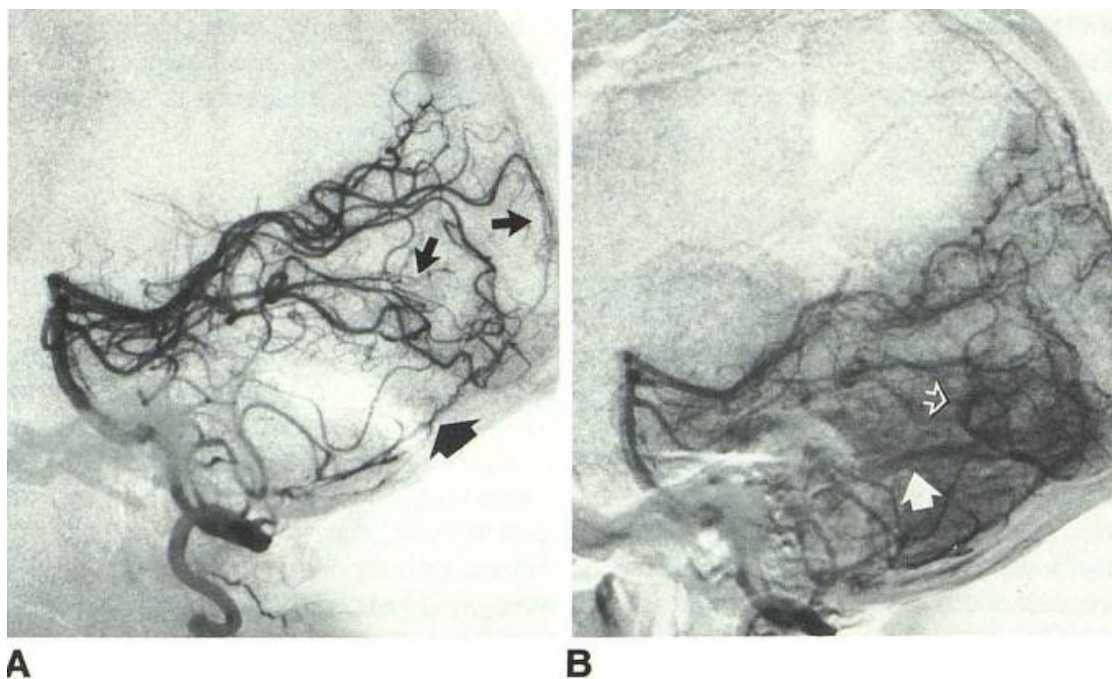


Figure 18: Gliosarcome montrant un apport artériel mixte équilibré, dural et pial. A, vue latérale, injection vertébrale gauche, phase mi-artérielle. Phase artérielle. L'artère méningée postérieure hypertrophiée (flèche large) fournit une alimentation durale à une tumeur occipitale gauche. L'apport pial provient des branches calcarine et temporale postérieure (petites flèches). B, vue latérale, phase artérielle tardive. Le site est bien défini d'une partie du bord de la tumeur (rangée de flèches ouvertes) drainage veineux précoce dans le sinus transverse (flèche pleine) [106].

5.4. Scintigraphie cérébrale :

La scintigraphie au thallium-201 est la méthode d'imagerie utilisée pour la détection de diverses tumeurs, y compris le glioblastome [112]. L'imagerie SPECT ou a révélé une forte absorption de thallium-201 dans la tumeur qui était en étroite corrélation avec le rehaussement de contraste sur l'IRM [113]. Ainsi le SPET au ^{201}Tl fournit des informations supplémentaires qui aident au diagnostic différentiel des tumeurs cérébrales et d'élucider la relation entre la captation tumorale au ^{201}Tl et le degré de renforcement du contraste à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) [114].

Le gliosarcome fixe le thallium-201[115]. On a constaté que l'intensité de la captation était corrélée au degré de prolifération cellulaire et à l'étendue du rehaussement tumoral à l'IRM [114] de sorte que la scintigraphie peut être un indicateur de l'activité et de la viabilité de la tumeur.

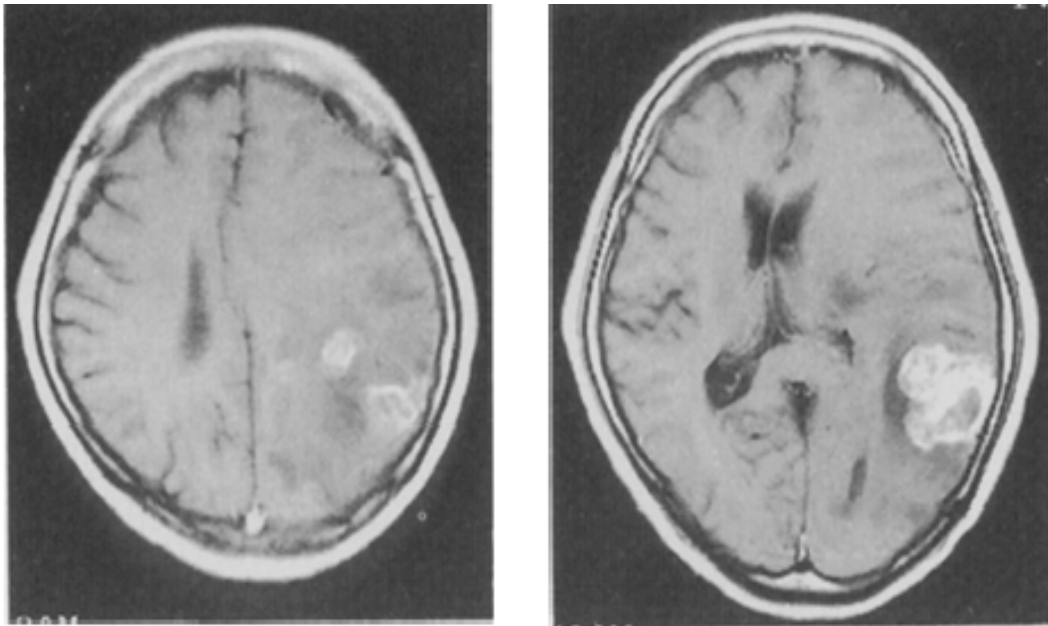


Figure 19: l'IRM sur des images renforcées pondérées TI révèle une tumeur irrégulière dans le lobe temporo-pariétal gauche [113].

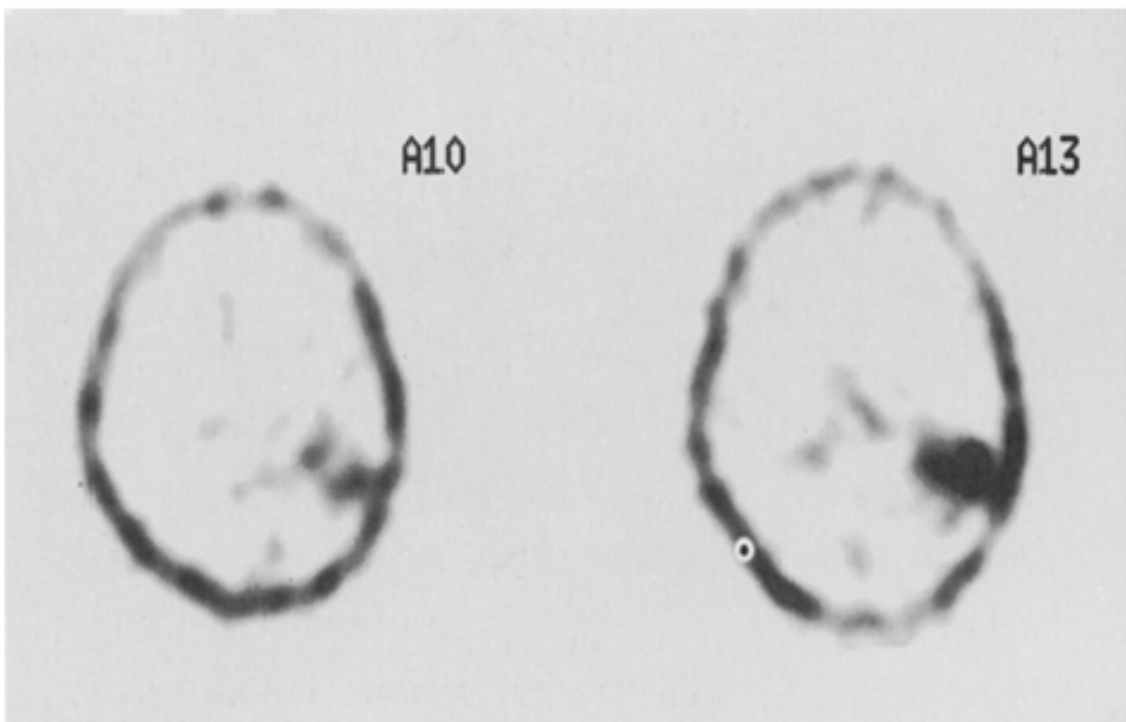


Figure 20: Coupe transversale à la scintigraphie cérébrale d'un gliosarcome temporo-pariétal gauche montrant une tumeur hyperfixante [113].

6. Confirmation diagnostic :

6.1 Objectif :

Les prélèvements histopathologiques sont systématiques, il permet de :

- ✓ Poser le diagnostic positif de gliosarcome en se basant sur ; la classification et le grading recommandés sont ceux de l’OMS [116][94] ;
- ✓ Evaluer le pronostic quand cela est possible ;
- ✓ 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.

6.2 Conditions préalables 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 gliosarcome, des prélèvements multiples sont nécessaires [117].

6.3 Place de l’étude extemporanée :

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 [117].

6.4 Données histologiques :

6.4.1 Macroscopie :

Macroscopiquement le gliosarcome se présente comme une tumeur ferme, lobulée, bien circonscrite. Il présente deux composantes : une portion sarcomateuse dure et bien circonscrite alors que l'autre composante est gliale bien diffuse et de consistance plus molle lieu des remaniements hémorragiques et nécrotiques [118].

Cet aspect stimule parfois une métastase ou, d'un méningiome s'il est lié à la dure mère [109][119].

6.4.2 Microscopie :

La composante mésenchymateuse des GS peut présenter une différenciation selon les lignées fibroblastique, ostéogénique, chondrogénique, adipogénique, musculosquelettiques et lisses, selon l'apparence morphologique et l'expression des marqueurs spécifiques [120][121].

La composante sarcomateuse des gliosarcomes présente des signes de transformation maligne, tels que des atypies nucléaires, une activité mitotique, et des signes d'infection atypies nucléaires, l'activité mitotique et la nécrose [120][121].

L'invasion de la dure-mère, des leptoméninges et des vaisseaux sanguins hyperplasiques ou hypertrophiés par les cellules gliales malignes rend particulièrement difficile l'interprétation des colorations H&E et à la réticuline, D'où l'importance de la coloration immunohistochimique [122].

6.5 Place d l'immunohistochimie :

***La coloration de la protéine de l'acide fibrillaire gliale (GFAP) et protéine S-100 :**

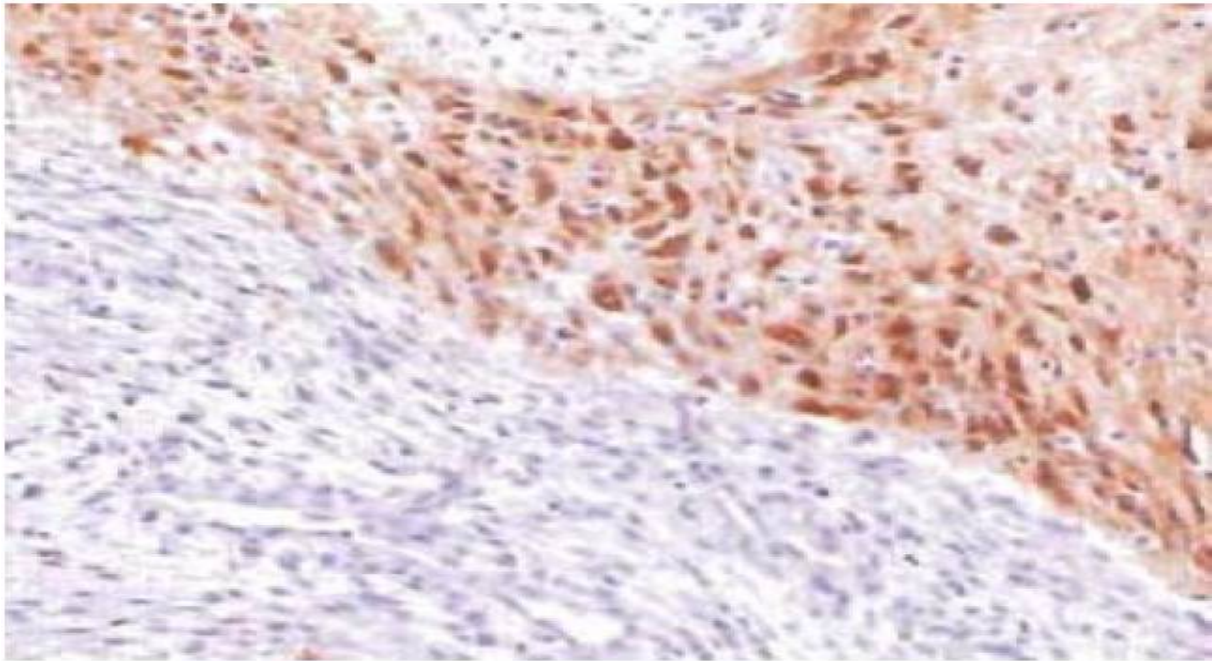
Les premières colorations par anticorps largement utilisées en neuropathologie chirurgicale ont été celles de la GFAP [123][124][125][126][127].

Cette protéine représente le principal composant des filaments intermédiaires des astrocytes et apparaît également dans de nombreuses cellules épendymaires. Elle n'est pas couramment rencontrée dans les oligodendrocytes matures et n'est pas exprimée dans les neurones, les cellules endothéliales, les microglies/macrophages, les cellules méningothéliales, les cellules de Schwann matures ou d'autres types de cellules que l'on peut rencontrer dans les tissus du système nerveux central contrairement à la PS100 [128].

La coloration de la protéine de l'acide fibrillaire gliale (GFAP) est particulièrement utile au pathologiste pour poser le bon diagnostic. La GFAP est une protéine biochimique et immunologiquement distincte spécifique des cellules dérivées de la glie, qui peut être détectée par immunohistochimie [96].

Les éléments gliomateux de la tumeur présentent une réaction positive tandis que les parties sarcomateuses restent négatives. Un échantillonnage adéquat des tissus lors de la biopsie ou de la résection, la familiarité du pathologiste avec toutes les entités décrites ci-dessus, et l'utilisation de la coloration GFAP sont tous utiles pour diagnostic correct, comme l'ont montré [96].

A :



B :

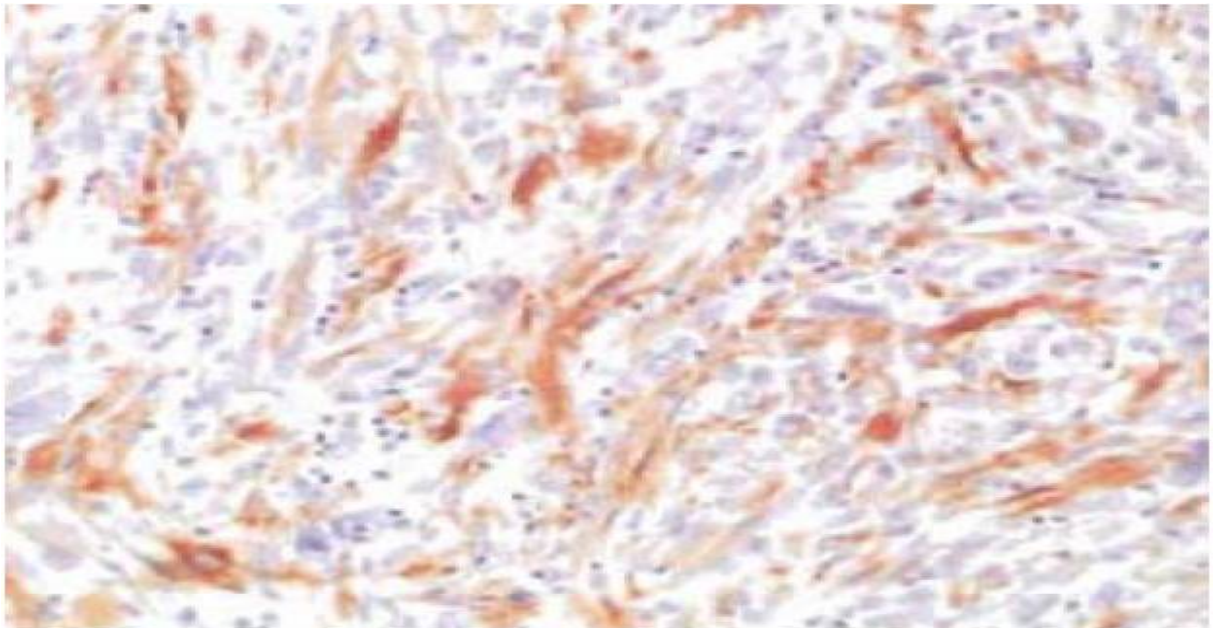


Figure 21: Gliosarcome : La composante gliale exprime fortement la GFAP et peut être géographiquement séparée (A) ou entremêlée (B) à la composante sarcomateuse. [119].

La composante gliale des gliosarcomes était fortement colorée par la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) et la plupart par la protéine S-100, tandis que les zones sarcomateuses n'étaient colorées par aucun de ces antigènes. Il en résulte une coloration marmoréenne bimorphe caractéristique [122].

***vimentine :**

Celle-ci est exprimée le plus fortement dans les composants sarcomateux à cellules fusiformes des tumeurs [129]. Elle était également présente dans les proliférations sarcomateuses périvasculaires, de façon focale dans les cellules endothéliales et dans certains éléments gliomateux où il y avait coexpression de la GFAP et de la vimentine.

Des cellules positives à la vimentine ont été trouvées à la fois dans la partie glioblastomateuse et dans la partie fibrosarcomateuse, tandis que des cellules positives à la GFAP ont été trouvées uniquement dans la partie glioblastomateuse. Les cellules positives à la vimentine étaient dispersées de manière diffuse dans les coupes de tissus, tandis que les cellules positives à la GFAP avaient tendance à former des groupes [122][130].

Antibody	Specificity	Dilution	Source/Reference
GFAP	55-KDa IF protein	1 :250	DAKO
Vimentin	57-KDa IF protein	1 :20	DAKO
Desmin	50-KDa IF protein	1 :10	Amersham
Neurofilament Protein	68-KDa IF protein	1 :100	Monosan
Factor 8-related antigen	Precipitating antigen of F8	1 :500	DAKO
Ulex europeus agglutinin-1	1-Fucose molecules	1 :10	E.Y.Labs
Fibronectin	Cell adhesion protein	1 :1	Institute of Pathology, Zurich
Alpha-1-antitrypsin	Intracellular antiprotease	1 :500	DAKO
Alpha-1-antichymotrypsin	Intracellular antiprotease	1 :1000	DAKO
MAC 387	Monocytes/macrophages	1 :4000	DAKO
GFAP : Glial fibrillary acidic protein ; IF : intermediate filament			

Tableau 10: Les différents antigènes utilisés en Immunohistochimie pour détecter les gliosarcomes [129].

Un spectre de cytokératines, le facteur VIII, la desmine et le neurofilament n'ont pas été détectés dans le GS ou le GBM.

L'actine, le Leu 7 et l'alpha-1-antichymotrypsine ont été trouvés de manière focale et incohérente dans le GS et le GBM [122].

En résumé les proliférations de cellules fusiformes périthéliales et les cellules fusiformes intramuraux à l'intérieur des vaisseaux à parois épaisses étaient marqués par la GFAP, la protéine S-100 et/ou la vimentine. Ces études immunohistochimiques confirment que le GS est un véritable néoplasme biphasique qui ne peut souvent pas être distingué du GBM pilocytique ou fusiforme lors d'un examen histologique de routine. [129][122].

6.6 Place de la cytogénétique :

La cytogénétique interphase (CI) est l'application de l'hybridation in situ non isotopique avec des chromosomes spécifiques avec des sondes d'ADN spécifiques des chromosomes aux noyaux en interphase. En conséquence, une tache nucléaire par copie de chromosome est généralement détectable permettant l'identification des pertes et des gains chromosomiques gains chromosomiques [131][132].

Le degré croissant de malignité des gliomes est lié à l'élévation de la concentration d'ADN et du rapport entre la DNase I et la DNase II. Par conséquent il indique une augmentation des éléments à faible teneur cytoplasmique et à forte teneur nucléaire ou en ADN (Tempel et al. 1975).

Une autre étude a montré une immun réactivité pour la protéine p53, indiquant vraisemblablement des mutations du gène suppresseur de tumeur p53 sur le chromosome 17p, à la fois dans les éléments de gliome et de sarcome, et a suggéré une origine des deux composants à partir d'un progéniteur commun [133]. Cependant, d'autres auteurs ont souligné que les tumeurs présentant une

transdifférenciation mésoenchymateuse des cellules de gliome devraient être désignées comme des glioblastomes desmoplastiques ou des gliofibromes malins, tandis que le terme gliosarcome ("tumeur de Feigin") devrait être limité aux tumeurs composites avec une participation de véritables éléments mésoenchymateux dans le processus néoplasique [132][134].

7. Traitement :

Les données sur la prise en charge thérapeutique du Gliosarcome sont rares, et elles sont extrapolées à partir du GBM. Plusieurs études ont été menées pour étudier l'effet du traitement multimodal sur le GSM.

Dans l'étude de Castelli, 75 patients âgés de 23 à 79 ans ont été traités par une combinaison d'interventions chirurgicales (66 patients), radiothérapie (72 patients) et chimiothérapie (58 patients). Deux ans ont été atteints chez 12% des patients et la médiane de la SG était de 13 mois [135].

De même, l'étude épidémiologique de Kozak et al. a démontré le résultat positif du traitement multimodal : la résection de la tumeur (et non la biopsie seulement) a été corrélée à une augmentation de la SG [136].

De la sorte la prise en charge thérapeutique a comme but d'atteindre un bon contrôle local avec un minimum de complications, aussi limité le risque de rechute et influencé la survie.

7.1 Traitement médical symptomatique :

Le traitement médical joue un rôle primordial dans :

- La diminution de l'hypertension intracrânienne ainsi d'éviter sa complication la plus néfaste qui est l'engagement cérébral ;
- La lutte contre la récurrence des crises paroxystique convulsive ;
- La mise en condition du patient pour le stabiliser, et le préparer pour une éventuelle prise en charge chirurgicale.

7.1.1 Lutte contre l'HTIC :

Il faut savoir qu'il existe deux formes d'œdème cérébral, vasogénique et cytotoxique, l'œdème péri lésionnel détectable sur l'imagerie médicale en cas de tumeur cérébrale en général et en GS plus précisément est un œdème vasogénique.

Cet œdème est à l'origine de l'hypertension intracrânienne par l'augmentation du contenu en eau et en sodium entraînant une augmentation du volume du tissu cérébral.

La lutte contre cet œdème consiste à administrer les corticoïdes, les diurétiques et les solutés hypertoniques

A. Les Anti-inflammatoires stéroïdien :

L'œdème vasogénique, répond principalement aux corticoïdes, en restaurant la barrière hémato-encéphalique.

La prednisone, la dexaméthasone et la méthylprednisolone ont été administrées dans différentes études avec des résultats semblables [137]. Des doses de charges de 120 mg de méthylprednisolone sont couramment utilisées en cas de déficit focal ou d'hypertension intracrânienne mais les nouvelles recommandations stipulent le recours à la dexaméthasone à 1mg/kg ou plus si cela est nécessaire en vertu de l'état clinique du patient [140].

Les effets secondaires du traitement par corticoïde devront être maîtrisés et surveillés, et toute interruption du traitement maintenu plus de 2 semaines doit être progressif.

B. Agent osmotique :

Le mannitol est un éliminateur de radicaux libres et agent osmotique capable de réduire l'œdème, entraîne un appel d'eau du milieu extracellulaire vers le sang, favorisant ainsi la résorption de l'œdème. Alors Il est utilisé en plus des corticoïdes dans le but de diminuer l'hypertension intra crânienne par la création d'un gradient osmotique trans-capillaire permettant une réduction de la teneur en eau du parenchyme cérébral [137].

NB : Le mannitol est d'utilisation délicate en cas d'urgence extrême, par exemple en cas d'engagement.

C. Les diurétiques :

Ils renforcent l'action des corticoïdes. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Acétazolamide) qui inhibent la sécrétion du LCR et les diurétiques de l'anse (Furosémide) qui provoque, en plus de la baisse de sécrétion du LCR, une résorption transépendymaire de l'œdème, sont les plus couramment utilisés.

7.1.2 Antiépileptique :

Un traitement antiépileptique est constamment indiqué en cas de crise et en période péri opératoire en vue de la prévention [138]. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont la Carbamazépine (Tégrétol®) et l'acide valproïque (Dépakine®). Des nouvelles recommandations suggèrent le levotiracetam en évitant si possible les médicaments inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Valproate de Sodium et Phénitoïne) vu le risque d'interaction avec les molécules de chimiothérapie [140].

7.1.3 Anticoagulant :

En matière de risques de complications thromboemboliques (30 % des gliomes malins). L'héparine est administrée en péri opératoire à des fins prophylactiques. Le risque de saignement intra tumoral a été rapporté mais est difficile à apprécier et paraît minime [139].

7.1.4 Antalgiques :

Utilisable pratiquement dans la phase palliative de la maladie. Le fait d'avoir recours à des analgésiques de niveau III est alors fréquent (avec une référence d'administration selon les paliers antalgique de l'OMS) [61].

7.1.5 Autres :

Une protection gastrique par anti-H2 ou IPP est préconisé en péri opératoire [61].

Une Rééducation qui vise à améliorer la mobilité du patient et à réduire la spasticité.

Une antibiothérapie vu le risque infectieux élevé lors des crâniotomies et à la suite des dérivations ventriculaires externes. Les facteurs favorisant sont l'urgence, l'ouverture des sinus, la présence de corps étrangers et les interventions de plus de cinq heures.

7.2 Traitement spécifique :

A. Le traitement chirurgical :

Une évaluation préopératoire de l'état général et de l'état neurologique du patient est cruciale avant la chirurgie afin d'identifier les risques et de prévenir les complications.

Le médecin anesthésiste procède donc à une consultation avant l'anesthésie afin de pouvoir fournir des soins optimaux et donner toutes les informations importantes pour le jour de l'opération et la période qui suit.

Le jour de l'acte chirurgical, la neuro-anesthésie doit répondre à quatre objectifs fondamentaux :

- ❖ Le Maintien de l'autorégulation du débit sanguin cérébral en parallèle avec la vasoréactivité cérébrale au CO₂ et la pression artérielle moyenne ;
- ❖ La Protection des zones non endommagées du cerveau durant l'intervention en garantissant la stabilité hémodynamique et la préservation cérébrale ;
- ❖ Garantir un réveil précoce ;
- ❖ Obtenir un soulagement cérébrale optimale.

Après l'anesthésie la chirurgie est bien souvent la première étape du traitement. Son importance est résumée dans :

- ✓ La confirmation du diagnostic histologique ;
- ✓ La diminution de l'effet de masse et donc les symptômes ;
- ✓ Réduire le besoin en corticothérapie, et en contrepartie augmenter l'effet de la chimiothérapie [144].

Ainsi La chirurgie s'entend selon deux modalités : l'une à visée diagnostique, correspondant aux divers types de biopsies, et l'autre à des fins thérapeutiques, correspondant à l'ablation de la tumeur.

Faut-il biopsier ?

La valeur du diagnostic histologique n'est plus à démontrer, d'autant plus que la radiothérapie ou la chimiothérapie ne peuvent plus être effectuées sans confirmation diagnostique. La biopsie offre l'avantage de pouvoir redresser le diagnostic, même en cas de pathologie tumoral ou non tumoral (parasitose, abcès ...).


La biopsie garde elle aussi sa place en raison du manque de finesse des informations apportées par l'IRM morphologique [141].

Comment biopsier ?

La biopsie doit être :

- ✓ De très bonne qualité (comportant du tissu non altéré, ni coagulé, ni broyé) ;
- ✓ Assez représentative de la tumeur (du fait de l'aspect hétérogène de la tumeur) ;
- ✓ Quantitativement suffisantes pour réaliser les examens histologiques, cytogénétiques et moléculaires conventionnels, mais également pour être stockées dans une tumorotheque[143].

La biopsie peut être pratiquée à :

 **Ciel ouvert** : L'objectif de ce type de chirurgie est de réaliser l'exérèse la plus complète possible de la lésion, en se basant sur et les données fonctionnelles la topographie de la lésion. Les modalités d'exérèse varient d'une équipe à l'autre et reposent essentiellement sur des paramètres individuels, dont le terrain, l'âge, le volume de la tumeur, et la localisation.

✚ **Par stéréotaxie :** La biopsie stéréotaxique est destinée aux patients inopérables. La stéréotaxie avec un cadre était encore récemment largement utilisée.

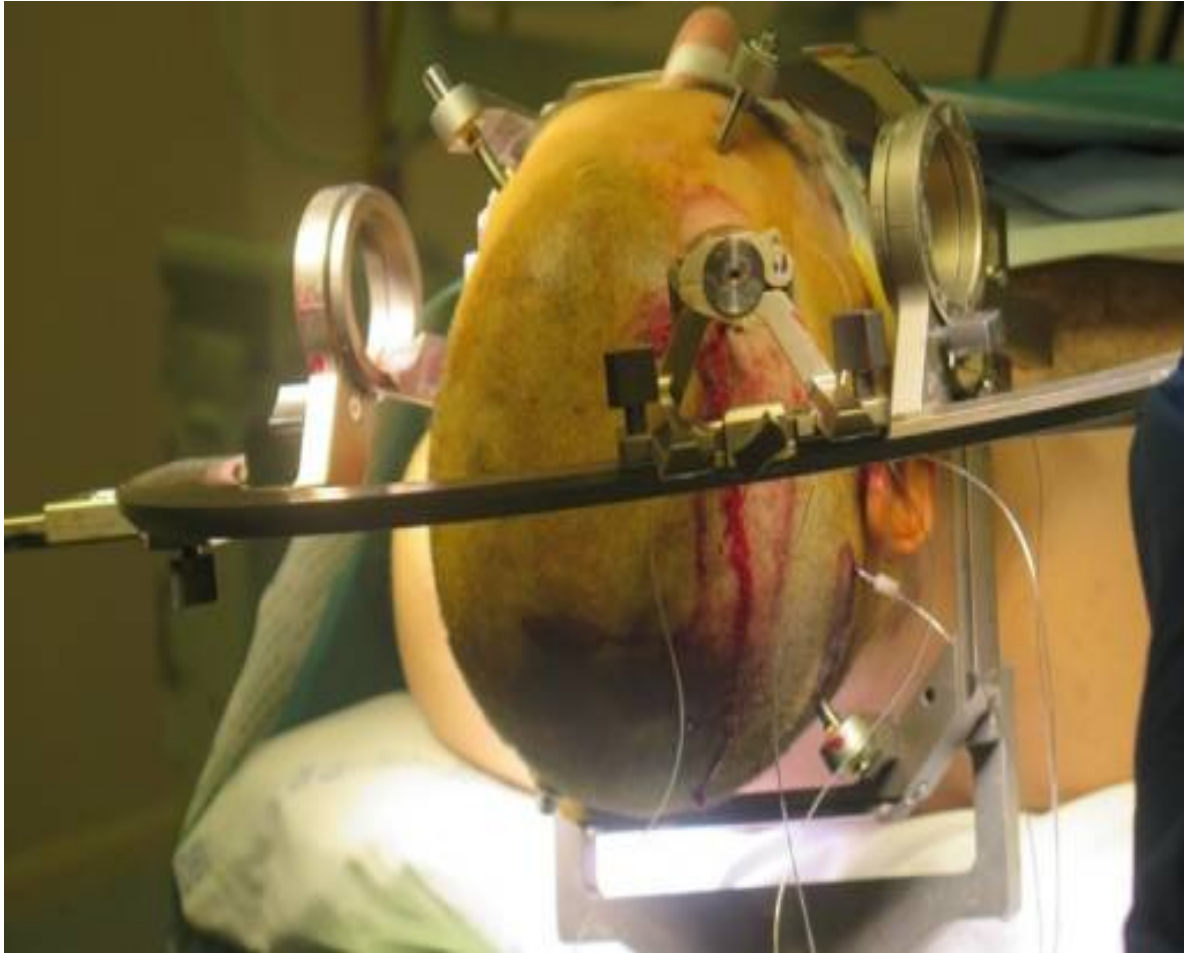


Figure 22: Technique de la biopsie stéréotaxique [142].

Tout de même, une étude randomisée a été menée dans une population spécifique de plus de 65 ans (biopsie stéréotaxique vs résection chirurgicale), qui a indiqué un résultat positif de la résection avec un multipliée de 2,7 [141].

Une biopsie (stéréotaxique, ouverte) est envisagée quand exérèse chirurgicale n'est pas maintenue.

La résection macroscopiquement complète est-elle utile ?

Si le rôle de la chirurgie a pour but de confirmer le diagnostic histologique, atténuer l'effet de masse et par conséquent les symptômes, la nécessité d'une résection totale reste toujours à discuter.

Pourrions-nous nous satisfaire d'une simple réduction de la tumeur ou devrions-nous nous battre et courir le risque d'une éventuelle résection complète ? En d'autres termes, quel est le poids de l'étendue de la résection de la tumeur sur la survie des malades ?

La résection complète est définie comme l'impression que tout le tissu tumoral a été enlevé et que les marges de résection sont composées de tissu cérébral macroscopiquement normal. Bien que largement utilisée, cette définition est trop subjective et conduit généralement à une surestimation du taux de résection complète. Cette surestimation a été concrétisée par un essai clinique réalisé dans le contexte des taux de résections incomplètes vs complètes appréciés par les neurochirurgiens étaient respectivement de 16% vs 84% [144].

L'exérèse complète doit être validée par une scintigraphie Tl 201 postopératoire (ou, plus couramment, une IRM) avec injection de gadolinium, qui met en évidence la neutralisation de tous les contrastes. L'imagerie postopératoire immédiate (dans les 48 heures) est optimale, bien qu'elle soit difficile à obtenir dans la pratique.

Une étude randomisée a été capable de démontrer que la chirurgie sous guidage fluorescent accroît le pourcentage de résections complètes de 36% à 65% [145]. Ces données sont certainement raisonnables, et il faut au moins penser à la façon dont nous pouvons progresser [141].

Il n'y a pas de seuil de résection à partir duquel le pronostic est meilleur (une étude a suggéré un seuil de 98% de résection [146], la différence notable se fait uniquement entre résection complète vs. résection partielle et par conséquent, une résection complète doit être envisagée dans tous les cas où elle est normalement possible, en utilisant au mieux les avancées technologiques, et l'IRM postopératoire est un facteur de pronostic essentiel mais non pris en compte dans la plupart des essais cliniques [141].

En règle générale, la résection est partielle si la tumeur est mal limitée et infiltrante. Dans les cas de formes corticales ou avec attachement dural ressemblant à un méningiome, la résection est totale. [47]

Quels sont les techniques chirurgicales ?

Il n'y a jamais eu d'étude prospective randomisée comparant les techniques chirurgicales possibles, lobectomie réglée, ou tumorectomie « en bloc », tumorectomie par l'intérieur à l'aspiration ultrasonique. Seule une vieille étude rétrospective a comparé lobectomie vs tumorectomie complète ne montrant pas de différence en termes de survie [147].

Aux vues des données actuelles sur l'intérêt de la résection, des techniques d'aspiration ultrasonique et du respect maximum des fonctions cérébrales, la lobectomie réglée doit être abandonnée au profit de la tumorectomie à l'aspiration ultrasonique, à l'exception des tumeurs exclusivement fronto- ou temporopolaires.

La question des GB dans les zones éloquentes a rarement été développée, parce que l'on considère d'emblée qu'il n'est pas acceptable d'opérer ces tumeurs en raison du risque fonctionnel, alors la question qui doit se poser, c'est au vu des connaissances anatomiques et de l'imagerie fonctionnelle, quelles sont les fonctions cérébrales localisées autour de la tumeur ?

Les zones classiquement définies comme éloquentes sont l'aire motrice et le faisceau corticospinal, les aires périsylviennes du langage et leurs voies de connections dans l'hémisphère dominant. On voit bien que la lésion de ces aires entraîne des symptômes visibles (hémiplégie, aphasie) socialement non tolérés, retentissant sur la qualité de vie.

Paradoxalement, sont considérées comme non éloquentes les aires pariéto-temporales de l'hémisphère mineur ou les régions frontopolaires, alors qu'une héli-négligence ou des troubles cognitifs sévères sont tout aussi délétères pour la qualité de vie mais il faut remarquer qu'ils sont moins « visibles ».

Quels sont les aides techniques à la résection ?

Les aides techniques ont comme objectifs, d'apprécier les limites de la tumeur (neuronavigation, échographie peropératoire, IRM peropératoire, chirurgie en fluorescence), de repérer le cortex éloquent et les faisceaux blancs adjacents (et donc d'épargner les fonctions cérébrales adjacentes) : cartographie corticale, neuronavigation fonctionnelle.

Si l'intérêt d'une exérèse complète n'a été démontré que récemment, les progrès techniques qui le facilitent ont paradoxalement progressé très rapidement et parmi les techniques permettant de préciser les limites de la tumeur, seule la chirurgie guidée par fluorescence a été validée [145]. Une étude (chirurgie sous fluorescence vs chirurgie conventionnelle) incluant 270 patients a montré très clairement l'impact sur la qualité de résection : disparition de toute prise de contraste tumorale sur l'IRM à 72 heures chez 65 % des patients opérés sous fluorescence vs 36 % en chirurgie conventionnelle. Une augmentation significative de la survie sans progression à six mois, ainsi que de la médiane de survie a été observée parallèlement.

La neuronavigation a montré ses limites en raison du shift cérébral, pourtant la neuronavigation combinée à l'IRM fonctionnelle et à la tractographie a considérablement progressé mais reste toujours limitée par le shift cérébral (Une intéressante étude prospective randomisée sur 238 patients, gliomes de tout grade à proximité du faisceau corticospinal, a comparé neuronavigation vs neuronavigation combinée à une tractographie. Dans ce dernier groupe, le taux d'exérèse était plus important (74 vs 33 %) et le pourcentage de détérioration motrice postopératoire moins important (15 vs 32 %) [148].

Imagerie post opératoire et qualité de la chirurgie.

Nous avons vu que l'IRM postopératoire précoce (dans les 48 heures) est un facteur pronostique essentiel. C'est le seul examen qui permette d'analyser volumiquement la qualité d'exérèse et de différencier plus tard la réapparition d'un nodule tumoral, de la réévolution d'un reliquat tumoral [149].

L'existence de récidives et de progressions précoces (avant l'instauration du traitement adjuvant rend cette imagerie postopératoire immédiate impérative dans la prise en charge des GB.

Complications de la chirurgie :

➤ Les complications infectieuses :

- Infection de la plaie chirurgicale : c'est une complication précoce. Elle rétablit sous simple antibiothérapie, elle est la cause d'un lâchage des sutures avec un retard de cicatrisation.

- Méningites : suite à une infection de la plaie opératoire, après la pose d'une dérivation interne de LCR.... (etc)

➤ **Les complications non infectieuses :**

- Les complications thromboemboliques : à cause de l'hypercoagulabilité généralisé chez les patients ayant un GSM le risque de développer une TVP est toujours présent ce risque augmente plus en post opératoire. Il y'a un autre risque de thrombose veineuse profonde en rapport avec l'immobilisation postopératoire.

- Hématomes sous duraux : la levée du blocage de la circulation du LCR, Les ventricules se vident abruptement et le cerveau en collapsant, remanie alors certaines veines cortico-durales, l'hématome est alors créé.

- L'hydrocéphalie : due à la diffusion de carcinomatose leptoméningée ou à la baisse de la résorption du LCR. C'est une complication relativement peu fréquente qui peut survenir un mois après la chirurgie.

➤ **La mortalité :**

La probabilité de mortalité opératoire était autour de 25 % dans les années 1965-1970. Elle est ensuite descendue à 5 % dans les années 1980 et à une valeur inférieure à 2 % dans les dernières séries modernes [150].

B. La radiothérapie :

La radiothérapie est l'utilisation de radiations (également appelées rayons lumineux ou radiations) dans le but de détruire les cellules cancéreuses en inhibant leur capacité à se développer tout en préservant autant que possible les tissus sains et les organes environnants.

Le plus souvent, les traitements sont effectués à partir d'un accélérateur linéaire d'électrons qui travaille en mode photon ou en mode électron. Dans la plupart des cas, les électrons sont utilisés pour émettre des photons (rayons X).

Les sources radioactives, telles que les bombes au cobalt du passé, ont été remplacées par des accélérateurs de particules, qui permettent d'affiner et d'ajuster l'énergie du rayonnement. L'énergie du rayonnement peut être réglée et dirigée avec précision. En variant l'angle du bras de l'accélérateur. En regroupant différents angles d'attaque, les faisceaux peuvent être mieux focalisés sur la tumeur.

Les photons irradient tout ce qui se trouve sur leur passage, à l'extérieur et en dessous de la tumeur à traiter. L'art de la radiothérapie réside dans la capacité à concentrer le rayonnement sur la tumeur et à préserver les organes à risque (OAR) et les autres tissus sains qui l'entourent. Dans cette perspective, les logiciels les plus modernes offrent une possibilité de calculer la distribution précise de l'énergie de rayonnement en fonction de l'image radiographique de la tumeur.

La radiothérapie moderne exige une préparation rigoureuse en plusieurs étapes. Volumes à traiter et organes à risque doivent être précisément localisés dans l'espace à l'aide de l'imagerie de positionnement. Le même positionnement précis du patient entre la phase d'imagerie de positionnement et les séances de radiothérapie elles-mêmes doit être garanti par l'utilisation de dispositifs de marquage et de contention. Par conséquent, le traitement doit être programmé avant chaque séance de radiothérapie. Au cours du processus de planification, et sur la base des données d'un scanner dosimétrique il faut évaluer les doses à recevoir dans l'espace et circonscrire les volumes cibles et les volumes à risque.

Pour la radiothérapie, la dose est calculée en Gray (Gy), l'unité de dose absorbée : une dose de 1Gy équivaut à une énergie de 1 Joule absorbée dans une masse de 1 kg. Ces doses peuvent aller de quelques Gy à plusieurs dizaines de Gy.

- **Le mode d'action :**

Les rayonnements ionisants entrent en interaction avec la matière vivante en provoquant des réactions physico-chimiques. Les effets nuisibles des rayonnements ionisants sur l'homme ont été élaborés rapidement après la découverte des rayons X et de la radioactivité, cela a mené au développement de la radiothérapie, qui est une technique qui a pour but de neutraliser les cellules cancéreuses par de fortes doses ciblées sur les cellules cancéreuses.

En effet, en radiothérapie, les photons ou les rayons X vont permettre de détruire les cellules cancéreuses en fragmentant leur ADN. On constate ensuite une activation et une modification structurelle et/ou fonctionnelle des cellules irradiées.

Les cellules ne peuvent plus se reproduire et finissent par mourir. Cette destruction ne se produit pas immédiatement, mais lorsque les cellules sont incitées à se diviser.

C'est en raison de ces caractéristiques que les rayonnements ionisants sont utilisés dans les stratégies de traitement thérapeutique du cancer à des fins thérapeutiques.

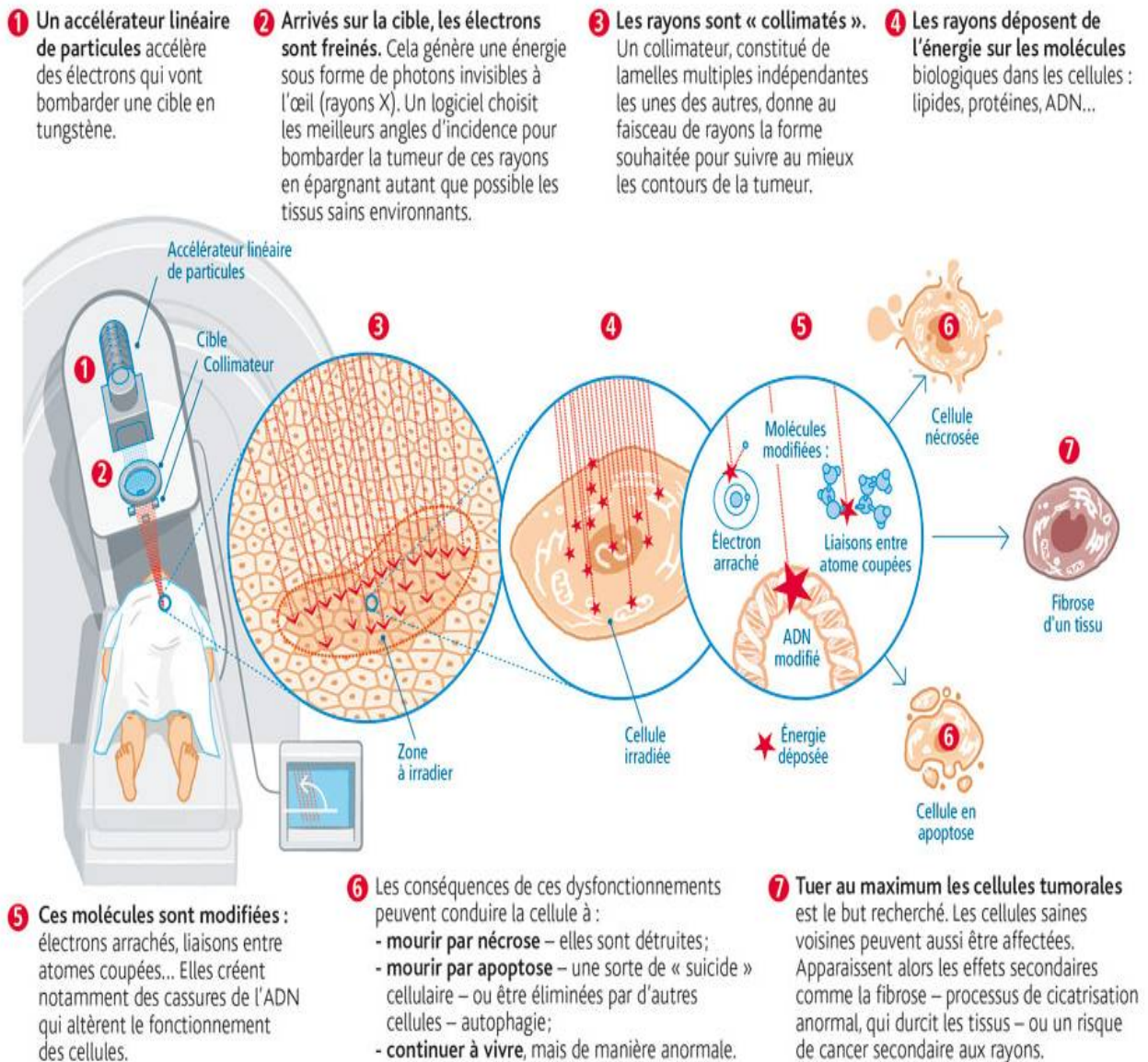


Figure 23: L'action des rayonnements ionisants en radiothérapie [151].

Dans le cas de Gliosarcome La radiothérapie doit être commencer dans un délai de 2 à 6 semaines après la chirurgie sous réserve de cicatrisation du scalp, comme Elle peut être débutée plus rapidement depuis la 2 semaines en cas de simple biopsie.

L'influence du temps écoulé entre l'intervention chirurgicale et le début de la radiothérapie sur la survie est controversée. Un retard trop important serait nuisible, ou sans influence, ou même bénéfique [152][153][154][155].

Dans la pratique, cette fourchette devrait se situer entre 4 et 6 semaines, une fourchette plus longue ou plus courte n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation, et afin d'éviter tout retard dans le traitement, le rendez-vous avec le radiothérapeute doit être prévu dès l'intervention [156].

La radiothérapie doit être précédée d'un bilan biologique récent, d'un compte rendu anatomopathologique et opératoire et d'un bilan radiologique (scanner ou IRM postopératoire) [157].

- **Préparation du traitement :**

Le Scanner de dosimétrie et IRM FLAIR avec T1 Gadolinium sont réalisé au moment du centrage pour permettre l'enregistrement de l'image. L'imagerie peut dans certains cas révéler une récurrence précoce par rapport à l'IRM postopératoire immédiate.

- Une imagerie DICOM compatible avec un TPS de radiothérapie doit être effectuée ;
- La totalité du crâne doit être étudiée, et pas seulement les zones supposées intéressantes ;

- Au minimum SPGR (facilite les reconstructions 3D), séquence FLAIR, séquence T1 avec gadolinium ;
- Dans le cas de l'IRM pour la dosimétrie, le scanner est pratiqué sans injection de produit de contraste, avec des coupes de 2,5 mm.

Dans le cas d'une association de radiothérapie et de chimiothérapie, la chimiothérapie démarre le premier jour de la radiothérapie et se termine le dernier jour de la radiothérapie en cas de bonne tolérance, digestive, cutanée et biologique. La chimiothérapie est également entreprise le week-end [158].

- **Le contourage :**

Grâce au scanner-IRM, le radio-oncologue peut identifier les volumes cibles et les organes à risque (l'hypophyse, les nerfs crâniens, la rétine, le cristallin, le chiasma et le tronc cérébral).

Les principes de contourage sont décrits dans l'article de Noël et Guillevin [159] :

Le GTV (Gross Tumor Volume) est le volume de la tumeur rehaussé par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou le lit opératoire (Cependant, elle sous-évalue toujours la véritable extension de la tumeur).

Le CTV (Clinical Target Volume) est le volume cible clinique auquel on ajoute une marge pour prendre en compte les éventuelles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume est ajusté pour chaque patient en tenant compte de la localisation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque et aux structures avoisinantes et en tenant également compte des barrières anatomiques et des voies d'extension possibles.

Le CTV est défini comme le GTV + 10 mm.

Le CTV est modifié, si besoin est, pour se conformer aux critères suivants :

- ✓ $CTV = CTV \text{ flair} + CTV \text{ gado}$
- ✓ $CTV \text{ flair} = \text{flair} = \text{la totalité de l'œdème péri tumoral (IRM T2 flair)}$
- ✓ $CTV \text{ gado} = GTV + 10 \text{ mm}$

NB : le CTV est circonscrit aux limites anatomiques (faux cerveau, sillon interhémisphérique, etc.) si elles ne sont pas dépassées par la tumeur.

En dernier lieu, un volume cible de planification (PTV) est calculé en prenant en compte l'incertitude du repositionnement entre chaque séance de radiothérapie et le mouvement interne de l'organe, Il est de l'ordre de 3 à 5 mm.

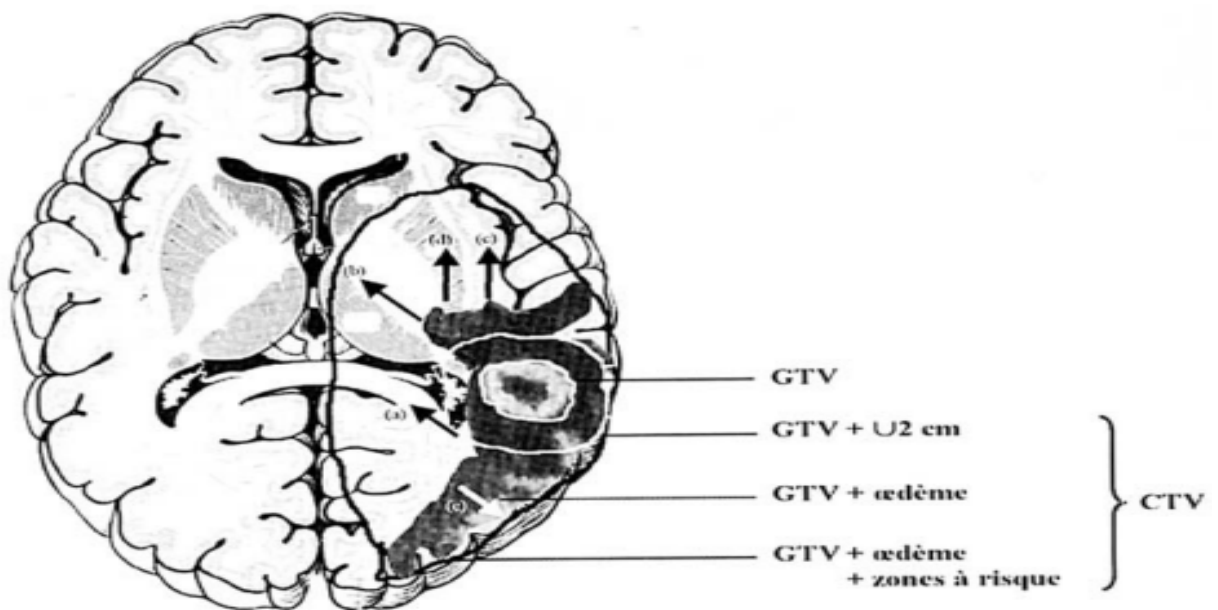


Figure 24: Délimitation du volume-cible en radiothérapie pour la tumeur maligne cérébrale [160]

- **La dosimétrie :**

La dose indiquée est de 60 Gy en 30 fractions (2 Gy par jour), 5 jours par semaine.[161]

Chez les patients avec un status OMS < 2 ou avec un âge plus de 70 ans différents schémas peuvent être envisagés :

- ✓ 34 Gy en 10 fractions soit 3,4 Gy par jour, 5 jours par semaine [162].
- ✓ 50,4 Gy en 28 fractions soit 1,8 Gy par jour, 5 jours par semaines [163].
- ✓ 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine [164].

La dose délivrée doit prendre en compte les OAR et la dose d'irradiation ne doit pas excéder une dose maximale de 54Gy pour le tronc cérébral, les nerfs optiques, chiasma ; 45 Gy pour la rétine, l'hypophyse et 7 Gy pour le cristallin.

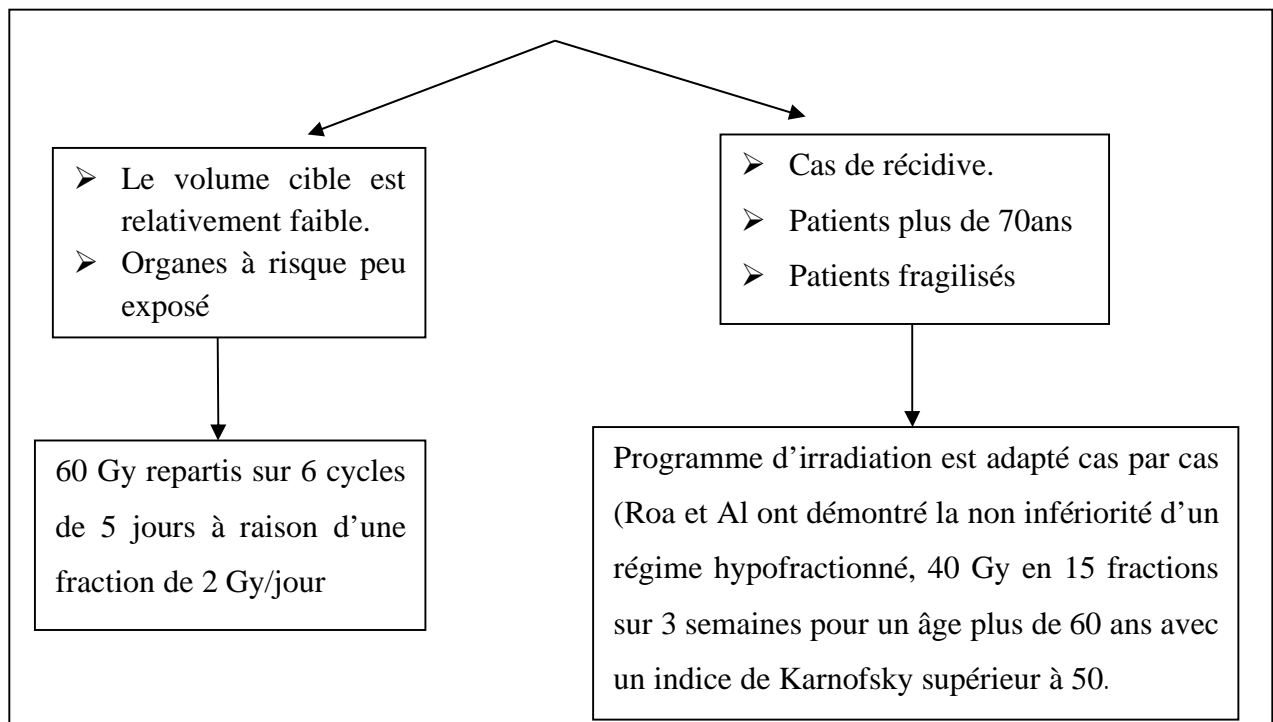


Figure 25: Dosimétrie de la radiothérapie en cas de gliosarcome.

- **La planification du traitement :**

- ✚ Les malades et ses proches sont informés des différentes étapes de la préparation et de la conduite du traitement.
- ✚ Des informations appropriées sont fournies sur la raison d'être du traitement et sur ses effets secondaires immédiats et retardés attendus.
- ✚ La technique principale de la radiothérapie est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.
- ✚ La position du traitement est en décubitus dorsal.
- ✚ La contention : masque thermoformé.



Figure 26: Patient en décubitus dorsal avec une contention par un masque thermoformé [165].

- # L'obtention des données anatomiques avec aide scanographie, potentiellement avec injection de produit de contraste, et avec des coupes de 3 mm.
- # L'importance d'une acquisition de la totalité des volumes d'intérêt, et une reconstitution des volumes par rapport à un repère tridimensionnel matérialisé sur la contention ou sur le malade, qui a pu être préalablement établie au simulateur.
- # La précision du contourage GTV, CTV, PTV, OAR ainsi que les marges de sécurité.

Pour l'étude dosimétrique et balistique :

- # Une protection des organes à risque par collimateur multi-lames ou caches personnalisés.
- # Choisir une énergie des photons allant de 4 à 10 MV.
- # La trajectoire balistique est optimisée en tenant compte des contraintes de dose du OAR et de la dose du volume à irradier.
- # Bien déterminé les faisceaux orthogonaux de positionnement.

Pour l'étude dosimétrique et la représentation graphique des doses :

- # Détermination et représentation de la distribution de la dose obtenue par le système de planification de traitement (TPS) dans au moins trois plans principaux orthogonaux.
- # Il est souhaitable de calculer les histogrammes dose-volume
- # Un double calcul des unités moniteur par deux méthodes indépendantes est suggéré.

- **La mise en place du traitement :**

Le positionnement du patient sous l'appareil de traitement comprend l'utilisation du dispositif de maintien utilisé pour la préparation du traitement et l'utilisation du système de coordonnées assurant la localisation et le positionnement sous l'appareil (X/Y/Z, distance axe source/peau), ainsi que la validation de l'identité du patient et des paramètres d'irradiation.

Le positionnement correct de l'iso-centre et du patient est généralement évalué en prenant une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la 1^{ère} semaine, puis une fois par semaine et à chaque traitement ultérieur et chaque variation du traitement. Ces vérifications s'accompagnent du repérage du laser et du renouvellement des marques de repérage en cas de risque de disparition.

La conformité des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.

Le contrôle de la position de l'iso-centre et du patient se fait principalement à base de deux images orthogonales ainsi des structures de référence sont déterminées pour mesurer l'écart par rapport au plan de référence. La radiothérapie guidée par l'imagerie est graduellement incluse pour la maîtrise du repositionnement.

La dosimétrie in vivo est recommandée au départ du traitement pour chaque faisceau mesurable et à chaque changement de faisceau.

Les informations relatives à la délivrance du traitement sont enregistrées à chaque traitement sur un système informatisé d'enregistrement et de vérification.

- **Surveillance du malade :**

Le patient est vu en consultation par son médecin chaque semaine pendant son traitement.

Une surveillance clinico-biologique (poids, NFS, bilan hépatique) une fois par semaine, et une corticothérapie avec une dose minimale est recommandée (pour prévenir l'infection à pneumocystis jirovec) aux patients sous Témazolomide.

La toxicité aigüe implique une modification de la dose totale et de l'étalement selon la toxicité et la réponse tumorale.

Une IRM de surveillance à 3 mois après l'irradiation est largement satisfaisante.

Une IRM effectuée 1 mois après la radiochimiothérapie devrait être la référence, sous réserve que les limites soient définies avant la demande, pour pouvoir comparer les résultats à 3 mois. Dans 10 à 30 % des cas, l'IRM faite dans le 1^{er} mois suivant la radiothérapie associée à la témozolomide révèle une extension de la lésion sur le gado T1, qui peut se corriger si le traitement au témozolomide est poursuivi. Ce phénomène a été défini sous le nom de "pseudo-progression" ainsi les variations de la prise de contraste dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie ne doivent pas être prises en compte comme une progression de la tumeur, excepté dans les cas où de nouvelles lésions surviennent en dehors des zones correspondant à 80 % de l'isodose de radiothérapie [166].

- **Les complications de la radiothérapie :**

3 stades de complication sont décrits :

- ❖ **Les complications aiguës** survenant au cours de la première semaine suivant le début du traitement, y compris le risque élevé de poussées œdémateuses menaçant le pronostic vital après l'irradiation de grandes masses tumorales, dont le mécanisme est mal compris, transitoire et disparaît sous l'effet d'une corticothérapie [167][168].

- ❖ **Les complications semi-précoces** qui apparaissent dans les 3 premiers mois, notamment une détérioration neurologique avec état de somnolence, des céphalées qui disparaissent vers la 6ème semaine mais qui font souvent craindre une récurrence [168].

- ❖ **Les complications tardives** sont multiples :

- La radionécrose cérébrale : son incidence est de 1% après une irradiation classique paraît plus élevée en association avec une chimiothérapie [169], elle apparaît après de fortes doses d'irradiation avec un délai allant de 6 à 18 mois. Le diagnostic est posé sur un faisceau d'arguments radiologiques ; IRM avec séquence de diffusion, de perfusion et spectroscopie ou mieux TEP scanner au 18 FDG [170]. Le rehaussement est décrit après injection de Gadolinium, il s'agit le plus souvent d'un aspect en feuille de fougère ou festonné, non hypointense ou hyperperfusé en séquence de diffusion, l'hypointensité en T2 ou en Flair entoure cette image sans spécificité notable et en spectrométrie, le pic lipidique est peu important. Le traitement est fondé sur une alliance de corticostéroïdes et d'anticoagulants. [171].

- L'atrophie cérébrale et les calcifications tissulaire se révèlent par une dégradation intellectuelle et des désordres post-rolandiques et, à l'IRM par une atrophie cérébrale, une dilatation ventriculaire importante et une hypodensité de la substance blanche périventriculaire. [172].
- Les troubles endocriniens sont des troubles hypothalamo-hypophysaires constatés surtout chez l'enfant [172].

C. Chimiothérapie :

C.1 Généralité :

La chimiothérapie est intégrée à la panoplie thérapeutique des tumeurs cérébrales ces dernières décennies et vise à optimiser le pronostic en raison de son efficacité dans d'autres pathologies cancéreuses.

Son intérêt réside dans la réduction des indications de la radiothérapie, des volumes à irradier et des doses délivrées, améliorant ainsi la qualité de survie et le taux de guérison.

L'évaluation est basée sur plusieurs critères cliniques (taux de réponse objective de survie) et radiologiques, en règle apprécié par la prise de contraste (réponse complète, partielle, stabilisation)

Le choix des médicaments potentiels efficaces demeure restreint (agents méthylants, agents alkylants) et le recours à une polychimiothérapie ne s'est pas encore imposé par opposition à une thérapie mono thérapeutique [173].

La concomitance de la radiothérapie et de la chimiothérapie repose sur les éléments suivants :

- La synergie entre l'effet local de la radiothérapie et l'effet systémique de la chimiothérapie de manière à pouvoir atteindre toutes les cellules tumorales résiduelles ;

- Un effet anti tumoral additif pour accroître l'efficacité du traitement sans en aggraver la toxicité ;
- L'emploi de divers mécanismes de destruction pour limiter les voies de la résistance cellulaire.

C.2 Chimiothérapie des GSM :

Le gliome malin a été considéré comme résistant à la chimiothérapie et aux radiations. Récemment, la radiochimiothérapie concomitante est devenue le traitement standard du glioblastome nouvellement diagnostiqué [174].

La chimiothérapie des GSM est administrée conformément aux mêmes protocoles que pour le glioblastome [176].

Les agents de chimiothérapie qui sont actifs sur le sarcome des tissus mous pourraient être efficaces aussi sur les gliosarcomes, Cependant, son bénéfice reste incertain [175].

Divers agents de chimiothérapie sont utilisés, comme le misonidazole, dacarbazine [31], les nitrosourées (carmustine, lomustine, fotémustine) [46] [48], l'amétophtérine et la thalidomide [102], et l'acide acétylsalicylique [168].

Le Gliosarcome est considéré comme une tumeur chimio-résistante mais la littérature suggère que l'utilisation du Temozolamide en même temps que la radiothérapie (75mg/m²) par jour 1h avant la radiothérapie et les weekends puis en adjuvant 150mg/m² en 5cycles (selon le protocole stupp), améliore la survie malgré son caractère chimiorésistant.

Le témzolamide (temodal) reste la molécule la plus utilisée en concomitant à la radiothérapie encéphalique puis en adjuvant [177], il est utilisé depuis les années 2000, et semble être prometteur pour le traitement des tumeurs gliales de haut grade y compris les gliosarcomes. Elle a apporté le plus de survie dans ce type des tumeurs [95][178][179].

Pour une étude faite par Stupp sur des patients atteints d'un glioblastome, et qui ont été répartis au hasard pour recevoir une radiothérapie seule, ou une radiothérapie plus du témozolomide quotidien continu. Le critère de jugement principal était la survie globale. À un suivi médian de 28 mois, la survie médiane était de 14,6 mois avec la radiothérapie associée au témozolomide et de 12,1 mois avec la radiothérapie seule. Le rapport de risque non ajusté de décès dans le groupe radiothérapie plus témozolomide était de 0,63. Le taux de survie à deux ans était de 26,5 % avec la radiothérapie plus témozolomide et de 10,4 % avec la radiothérapie seule [181].

Stupp et al. Ont décrit un protocole standard de traitement, comme suit : [180]

✓ Pour une durée de 6 semaines, une dose totale de 60 Gy de radiothérapie conventionnelle est fractionnée en 2 Gy/jour pendant 5 jours par semaine, plus une prise journalière de temozolomide par voie orale de 75 mg/m²/j, 7 jours par semaine pendant toute la durée du protocole d'irradiation.

(**NB** : Le TMZ doit être administré environ 1 heure avant la radiothérapie).

✓ Dans la phase d'entretien (chimiothérapie adjuvante), il est pris à jeun, à la dose de 150 mg/m²/jour durant 5 jours pour la première cure. La dose est portée à 200 mg/m²/jour pendant 5 jours lors de la 2ème cure si la tolérance hématologique est bonne. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée totale de 6 cycles.

Complication de la chimiothérapie :

On peut classer les effets secondaires de la chimiothérapie par TMZ en 2 classes :

❖ Hématologique : notamment, une lymphopénie, une thrombopénie, une anémie et une neutropénie. Il y'a un risque grave mais

heureusement rare qui est l'aplasie médullaire grave et prolongée. Tout cela impose une surveillance biologique pendant toute la durée du traitement ;

- ❖ Non hématologique : résumé dans l'éruption cutanée qui oblige l'arrêt transitoire ou définitif du témozolomide selon son étendu.

7.3 Nouvelles approches thérapeutiques :

Peu de données concernant la réponse des Gliosarcomes aux nouvelles thérapies qui sont développées, de ce fait le rôle des nouvelles thérapies dans la gestion de Gliosarcome est difficile à analyser :

7.3.1 Les thérapies ciblées :

Les glioblastomes sont des tumeurs très vascularisées, ce qui justifie l'utilisation d'agents inhibiteurs de l'angiogénèse.

Le bevacizumab (Avastin®) est le médicament de thérapie ciblée le plus utilisé à ce jour en association avec le traitement standard. C'est un anticorps monoclonal humanisé IgG1 qui se fixe de manière spécifique au VEGF, très fortement exprimé dans les GBM, et prévient l'activation du VEGFR et ainsi l'angiogénèse.

Vredenburgh et al. ont réalisé la première étude visant à évaluer l'efficacité du bevacizumab , Cette étude a mis en évidence une PFS-6 de 36% , Toutefois, la validité de l'irinotécan en combinaison avec le bevacizumab a été remise en question . Les résultats de l'imagerie médicale sont encourageants (Figure 27) [182].

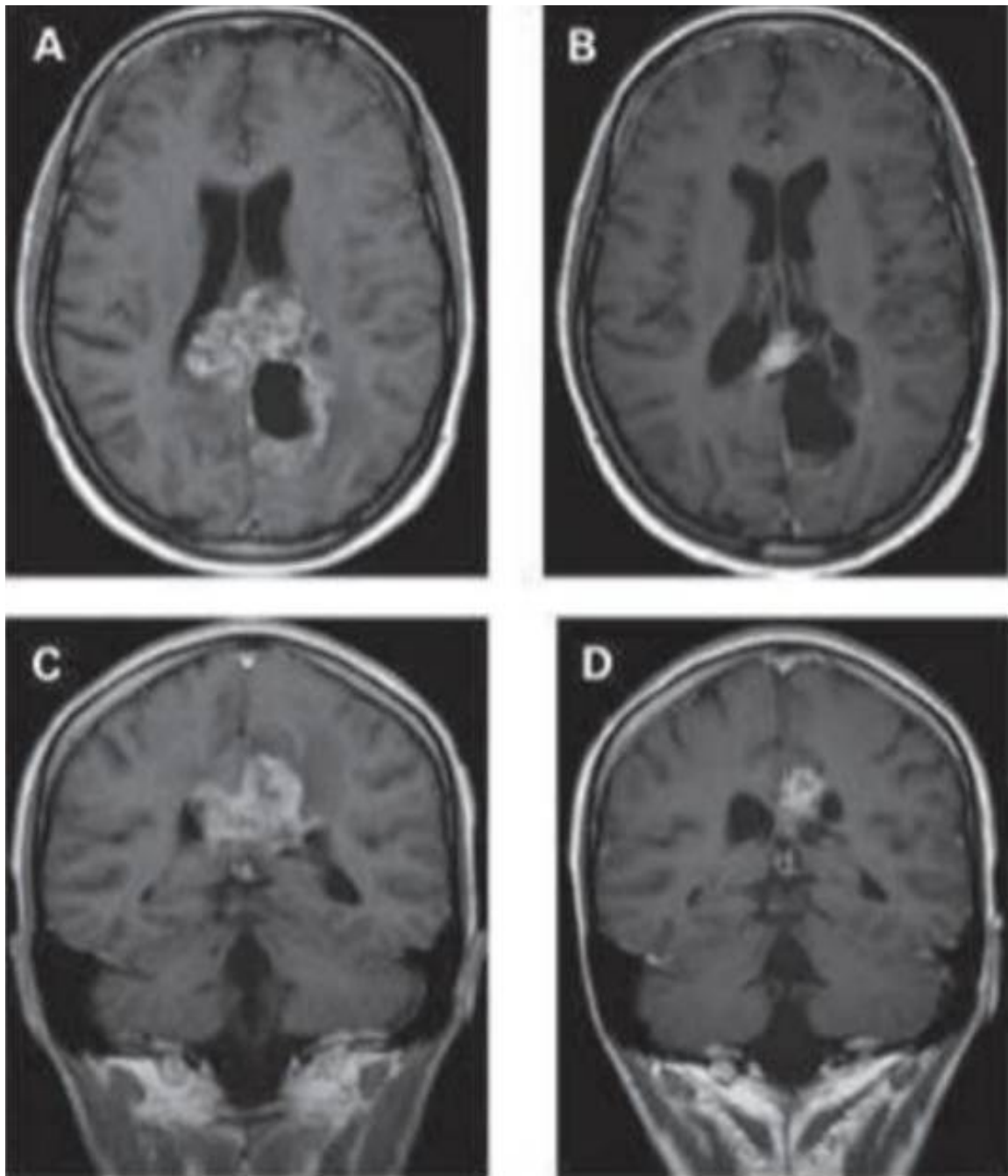


Figure 27: IRM d'un patient atteint d'un glioblastome multiforme et traité par bévaccizumab et irinotécan. IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste avant traitement (A et C) et après 4 cycles de traitement (B et D) [195].

Le bévacizumab est généralement bien toléré, cependant il existe quelques complications :

- ✓ Epistaxis bénignes sont fréquentes ;
- ✓ Une hémorragie intra-tumorale est redoutable mais quasi nul ;
- ✓ Thromboses veineuses ;
- ✓ Une leuco-encéphalopathie postérieure.

7.3.2 La Thérapie génique :

La thérapie génique vise à injecter du matériel génétique dans les cellules afin de traiter une pathologie. Au départ, cette méthode était prévue pour substituer un gène défectueux dans le cas d'une maladie monogénique (c'est-à-dire liée au dysfonctionnement d'un seul gène), mais au cours des deux dernières décennies, la rapide évolution des connaissances et des technologies a rendu possible la multiplication des stratégies possibles et a permis d'étendre leur utilisation à un grand nombre d'indications, dont certains cancers.

Plusieurs stratégies de thérapie génique ont été conçues pour traitement du cancer. L'injection intra-tumorale d'adénovirus exprimant des enzymes de conversion de médicaments est l'une de ces stratégies. Bien que l'efficacité de ces thérapies ait été testée dans des modèles animaux, peu de travaux ont été consacrés à la détermination des variables critiques pour le succès de ces thérapies [183].

Une étude faite par Bourbeaou, D. qui évalue et caractérise l'activité antitumorale d'un adénovirus exprimant le gène de fusion composé de la cytosine désaminase (CD) et de la l'uracile phosphoribosyl transférase (UPRT) dans des glioblastomes humains qui diffèrent par leur statut p53.

NB : Il faut noter que les glioblastomes sont souvent porteurs de mutations du gène suppresseur de tumeur p53 [4][5]. Le gène p53 peut être inactivé par plusieurs mécanismes tels que la perte d'allèle, les mutations ponctuelles, parfois des mutations négatives dominantes, des délétions, et l'inactivation par d'autres produits génétiques [4]. C'est la raison pour laquelle p53 a été ciblée dans thérapie génique [8][10] ; dont plusieurs font l'objet d'essais sont actuellement testées dans le cadre d'essais cliniques [11]. L'inactivation p53 empêche les cellules de subir l'apoptose en réponse aux en réponse à des lésions de l'ADN et, par conséquent, peut entraîner une chimiorésistance à des traitements tels que le 5-fluorouracil (5FU) [27].

L'étude a conclu un AdV de première génération exprimant le CD::UPRT suicide à partir du puissant promoteur CMV5. Elle a confirmé la supériorité de la fusion CD : UPRT par rapport à la CD seule.

L'étude a attribué aussi cette amélioration à l'activité de l'UPRT, également elle a démontré, pour la première fois, la pertinence d'utiliser le modèle sphéroïde comme modèle in vitro pour la thérapie génique suicide. Ce modèle a mis en évidence la nécessité d'améliorer encore l'activité du transgène.

Enfin, et surtout, elle a montré que le génotype de la tumeur p53 affectait la sensibilité à cette approche de thérapie génique suicidaire. La sensibilité à cette approche de thérapie génique suicidaire, exigeant soit des vecteurs ou une co-transduction avec un vecteur restaurateur de p53.

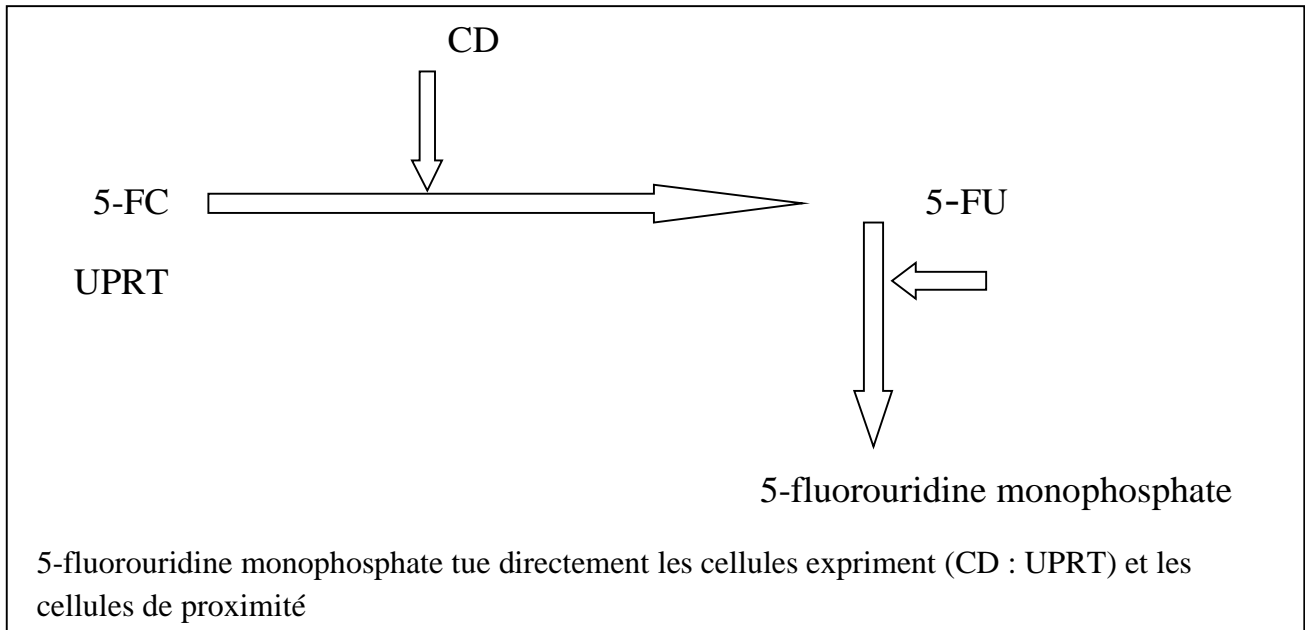


Figure 28: Schéma explicatif de la Pharmacocinétique et effet de proximité dans la thérapie bi-génique CD : UPRT/5-FC du gliome.

7.3.3 Immunothérapie :

Comme définition l'immunothérapie est une approche thérapeutique qui agit sur le système immunitaire d'un patient pour lutter contre sa maladie. Dans notre cadre L'immunothérapie du cancer vise à surmonter l'immuno-résistance des cellules tumorales afin de promouvoir l'éradication de la tumeur. Cette stratégie s'est révélée très prometteuse ces dernières années, en particulier depuis le développement d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICIs). Ces derniers sont une caractéristique intrinsèque du système immunitaire conçu pour maintenir l'auto-tolérance, ce sont des anticorps monoclonaux qui bloquent les voies de contrôle immunitaire et empêchent les tumeurs de réagir [184].

L'application de l'immunothérapie au glioblastome en général suscite de l'intérêt car cette modalité a montré des améliorations remarquables dans la gestion de plusieurs tumeurs solides, notamment le mélanome, le carcinome à

cellules rénales et le cancer du poumon non à petites cellules. Ainsi, il existe un effort pour établir une synergie entre les immunothérapies et les autres traitements de base.

La caractérisation du GBM comme étant hautement immunosuppresseif avec de multiples mécanismes d'évasion immunitaire suggère que le ciblage d'une seule voie immunosuppressive pourrait ne pas améliorer la qualité de vie des patients. Ainsi, les récentes stratégies d'immunothérapie mettent l'accent sur des stratégies combinatoires qui peuvent agir en synergie pour surmonter l'immuno-résistance du GBM. Les ICI sont de plus en plus étudiés dans un contexte combinatoire avec d'autres thérapies.[185]

CheckMate 143 incluait un groupe de patients, qui ont reçu une thérapie combinée anti-PD-1 et anti-CTLA-4, toutefois, la toxicité était plus importante avec la thérapie combinée, et ce groupe a été abandonné par la suite [186]

Divers essais de phase I évaluent le profil d'innocuité de diverses combinaisons de deux ICI pour les patients atteints de GBM. La phase I de l'essai NCT02311920 teste l'utilisation d'anti-CTLA-4 et/ou d'antiPD-1 en association avec le témozolomide chez des patients ayant le GBM ou de gliosarcome nouvellement diagnostiqués. L'essai de phase I NCT02794883 vise à évaluer la sécurité de l'anticorps anti-CTLA-4 et de l'anticorps anti-PD-L1 chez des patients atteints d'un GBM récurrent.

CD-27 est un autre checkpoint immunitaire. Chahlavi et al. ont démontré que le GBM entraîne l'apoptose des cellules T par la fixation du ligand CD70 sur la tumeur (ligand CD70 des cellules tumorales au récepteur CD27 des cellules T) [187] . Par conséquent, l'étude de phase I/II d'escalade de dose NCT02335918 évalue la combinaison de l'anti-CD-27 et anti-PD-1 chez des patients atteints de diverses tumeurs solides avancées, y compris le GBM.

LAG-3 est un point de contrôle immunitaire de contrôle immunitaire typique des cellules T épuisées [188]. L'essai clinique de phase I NCT02658981 évalue l'anti-LAG-3 seul et en combinaison avec l'anti-PD-1 chez des patients avec un GBM récurrent.

En plus de cela, l'IDO a également été caractérisée comme un point de contrôle immunitaire. Il a été prouvé que l'IDO jouait un rôle dans l'augmentation des cellules LTreg dans le microenvironnement tumoral [189].

Dans un cadre préclinique de GBM, il a été démontré que l'anti-IDO, en combinaison avec anti-CTLA-4 et anti-PD-1 est plus efficace pour éradiquer les GBM que la monothérapie seule [190].

Ces essais cliniques sont résumés ci-dessous dans le tableau :

Les essais	Modes de traitement	Primaire ou récurrente
NCT02311920	-Anti-CTLA-4+TMZ -Anti-PD-1+TMZ -AntiCTLA-4+anti-PD1+TMZ	Primaire
NCT02794883	Anti-CTLA-4 only - anti-PD-1 only - AntiCTLA-4+anti-PD-1+TMZ	Récurrent
NCT02335918	Anti-CD-27+anti-PD-1	Récurrent
NCT02327078	Anti-IDO+anti-PD1	Les deux
NCT02658981	-Anti-LAG-3 seul - Anti-LAG-3+anti-PD1	Récurrent

Tableau 11: Essais de phase 1 évaluant l'innocuité des combinaisons doubles d'ICI dans le GBM.

Une stratégie d'immunothérapie novatrice est en cours d'exploration. C'est la combinaison d'une monothérapie anti-PD-1 néoadjuvante et adjuvante avec une résection chirurgicale. Cloughesy a étudié la possibilité d'administrer des anti-PD-1 en néoadjuvant et/ou en adjuvant à 35 patients souffrant d'un GBM

récidivant et résécable par voie chirurgicale [191]. Ils ont conclu que les patients ayant reçu des anti-PD-1 en néoadjuvant et en adjuvant avaient une meilleure survie globale que les patients n'ayant reçu que des anti-PD-1 en adjuvant.

8. Surveillance post thérapeutique :

8.1 Surveillance clinique :

Il manque un protocole consensuel sur les rythmes et les modalités de la surveillance clinique après traitement initial. Une appréciation clinique au minimum un mois après la fin de la radiothérapie est préconisée et va nous servir pour le suivi ultérieur.

L'IRM à un stade précoce est particulièrement utile en cas de détérioration clinique pour permettre de différencier entre une vraie et une fausse progression tumorale, pourtant Il faut avoir à l'esprit que toutes les manifestations neurologiques ne sont pas toujours synonyme de progression tumorale. Elles devraient amener à rechercher une éventuelle complication post-radiation ou d'une comorbidité.[192][193].

8.2 Surveillance Radiologique :

L'IRM est à préférer au scanner elle doit être pratiquée sans et avec injection de contraste dans les 48 heures suivant le geste opératoire pour apprécier le volume du résidu tumoral, rechercher des complications hémorragiques, guider l'irradiation, et pour constituer une référence avant la deuxième IRM pratiquée au moment du centrage de la radiothérapie, pour établir le diagnostic des tumeurs à évolution rapide [194].

Après la fin de la radiothérapie L'IRM est réalisée 2 à 6 semaines [194]. Elle a comme objectif la détection des complications post radiques (la sténose vasculaire, la radionécrose) et même les récurrences tumorales [195].

9. Evolution et pronostique :

Des études menées récemment ont permis de constater que les glioblastomes et les gliosarcomes primaires et secondaires ont un pronostic presque similaire [196]. En règle générale le pronostic est défavorable, avec une survie médiane de 04 mois chez les patients non traités , chez les patients traités, la survie se situe entre 6,25 et 11,5 mois [45] , toute en sachant que de nombreux biais influencent ces résultats se sont les facteurs pronostique qui influencent l'attitude thérapeutique qui sera adaptée en fonction du contexte clinique, et conditionnent de façon significative la qualité et la durée de survie (âge , l'état fonctionnel clinique , circonstances de découverte , localisation et volume tumoral , facteurs liées au traitement , facteurs génétique ...).

9.1 Facteurs pronostique liés aux patients :

A. Age :

C'est un lien très significatif associé à la survie, au-delà des facteurs de risque cardiovasculaire ou respiratoire.

Il peut limiter le traitement chirurgical, la tolérance et la capacité de résister aux médicaments, et à la récupération neurologique.

L'âge est en corrélation inverse avec la survie médiane ainsi Les jeunes patients (<50ans) ont un pronostique de survie meilleure, l'âge est en corrélation inverse avec la survie médiane [197][198][199][200].

B. Etat fonctionnel :

Il reflète l'état physiologique du patient au moment de la découverte de la tumeur, calculé par un score de référence dit score fonctionnel ou Score de Karnovsky (Tableau 12), qui évalue le degré de dépendance et d'autonomie du patient, aussi sélectionne les patients pour leur proposer le traitement adéquat.

Un score supérieur à KPS>70 est de bon pronostique [201].

Karnovsky	Description
100	Asymptomatique, activité normale
80-90	Symptomatique mais ambulateur
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

Tableau 12: tableau présentant le score de Karnovsky [202].

C. Circonstance de découverte :

L'intervalle entre l'apparition de la symptomatologie et la découverte de la lésion joue un rôle pronostique très important.

En général plus le délai de diagnostic est prolongé, plus la perspective de survie est élevée cela est prouvé par des études qui ont prouvé qu'un glioblastome secondaire par exemple est de meilleur pronostic que celui d'un glioblastome de novo [203][204].

9.2 Facteurs pronostique liés à la tumeur :

A. La taille tumorale :

Le volume tumoral avant la chirurgie est un élément difficile à appréhender. Le gliosarcome en gros est une tumeur infiltrante, ses limites vont bien au-delà de la zone de contraste [61].

B. Aspect histologique de la tumeur :

Certains auteurs ont pu rapporter une meilleure survie pour les tumeurs qui sont bien macroscopiquement circonscrites, avec un contingent sarcomateux qui prédomine [205][206].

9.3 Facteurs pronostique liés au traitement :

A. Chirurgie :

Les résultats de la chirurgie complète sont admis par tous. En contrepartie, pour une chirurgie partielle, la question est plus ouverte. Certes, la résection complète est globalement liée à une survie nettement plus élevée que la résection partielle de la tumeur.

Les adeptes estiment que la levée de l'hypertension intracrânienne combinée à la limitation du volume tumoral contribue au moins à améliorer la qualité de la survie et à préparer le terrain pour la radio-chimiothérapie. Néanmoins, il n'a pas été prouvé à ce jour que les patients qui ont eu recours à une chirurgie partielle restent en vie plus longtemps que les autres patients.[192][208][209].

Cependant, la qualité de la résection tumorale demeure elle-aussi un facteur pronostique considérable [207].

B. Radiothérapie :

Dans une étude portant sur 25 patients atteint de GSM, la radiothérapie adjuvante a augmenté la SG (survie globale) par rapport à la chirurgie seule (46 contre 13 semaines, $p = 0,025$) [210]. Dans la plus grande série publiée, l'ablation chirurgicale associée à une radiothérapie adjuvante a été associée à une amélioration significative de la SG par rapport à une prise en charge sans radiothérapie [211].

Généralement, l'augmentation de la durée de survie chez les patients atteints de glioblastomes est proportionnelle à la dose délivrée et le gain est estimé à 150% pour une dose délivrée de 55 à 60Gy [192][212][213].

C. Chimiothérapie :

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie, plus précisément du Témzolomide est affirmé, or son bénéfice n'est pas clair.

Une étude portant sur 46 patients atteints de gliosarcome a montré une augmentation de la SG à 2 ans de 10,2 à 20 % pour les patients traités sans TMZ ou avec TMZ respectivement, mais la différence n'était pas significative [214]. Dans une autre série de 11 patients, la médiane de la SG était de 16 mois chez les patients traités par radiothérapie et TMZ, légèrement différente de celle de 14,5 mois obtenus chez les patients traités par radiothérapie seule [215].



Conclusion



V. Conclusion

Le gliosarcome est une tumeur rare du système nerveux central, représente 1,8 à 8% de l'ensemble des tumeurs gliales, pourtant demeure un problème capital de santé publique en vertu de leur sévérité et les problèmes de traitement qu'ils posent.

C'est une tumeur maligne bi-phasique associant un contingent glial, et un contingent mésenchymateux sacromateux.

Les démarches diagnostiques cliniques et neuroradiologiques sont bien déterminées et performantes. Toutefois, seules les données histologiques et immunohistochimique permettent de poser un diagnostic de certitude.

Sur le plan thérapeutique, la chirurgie garde une place prépondérante, et le volet radio-chimiothérapeutique est indispensable, de même que les nouvelles possibilités de la thérapie ciblée, la thérapie génique et l'immunothérapie ouvrent de nombreux champs d'investigation permettant d'espérer de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans le cadre de notre travail, les particularités sont liées au manque de suivi, et d'évaluation pronostique, en dépit le pronostic quant à lui reste péjoratif malgré les connaissances issues de la recherche fondamentale.



Résumé



VI. Résumé

Titre: Gliosarcome du Système Nerveux Central (A propos de 4 cas avec revue de la littérature).

Auteur: MESSAOUD Mohammed Amine

Mots clés: Tumeur cérébrale ‘Gliosarcome , Traitement

Le gliosarcome (GS) est une tumeur maligne peu fréquente du système nerveux central, il représentant 2 % de tous les glioblastomes et 0,59-0,76 % de toutes les autres tumeurs cérébrales. C'est une tumeur gliale issue d'une double prolifération qui combine deux entités distinctes ; l'une gliale de haut grade et l'autre mésoenchymateuse.

L'amalgame de l'imagerie, l'histologie et de l'immunohistochimie a permis de faciliter le diagnostic.

Dans notre étude on a rapporté 4 cas de gliosarcome pris en charge aux services de Neurochirurgie et de Radiothérapie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Med V de Rabat (HMIMV).

La tumeur était de siège temporal dans les 4 cas, et le recours à l'exérèse Chirurgicale associée à la radio-chimiothérapie était le principal traitement réalisé au sein de l'HMIMV, qui représente le gold en thérapeutique. Le pronostic était sombre avec une survie qui ne dépassait pas 1an (avec un patient perdu de vu).

A la base de ces quatre observations et d'une revue de la littérature, nous allons discuter les caractéristiques cliniques, diagnostics, et les modalités thérapeutiques et évolutives de cette tumeur maligne.

Abstract

Title: Gliosarcoma of the central nervous system (about 4 cases) with review of the literature

Author: MESSAOUD Mohammed Amine

Key words: Brain tumor , Gliosarcoma , Treatment

Gliosarcoma (GS) is an uncommon malignant tumor of the central nervous system, it accounting for 2% of all glioblastomas and 0.59-0.76%, of all other brain tumors. It is a glial tumor resulting from a double proliferation that combines two distinct entities; one high-grade glial and the other mesenchymal.

The association of medical imaging, histology and immunohistochemistry has made it possible to facilitate the diagnosis.

In our study we reported 4 cases of gliosarcoma managed at the Neurosurgery and Radiotherapy departments of the Mohamed V Military Hospital, Rabat, Morocco (HMIMV).

The tumor was located in the temporal region in all 4 cases, the use of surgical excision associated with radio-chemotherapy was the main treatment performed at the HMIMV, ,which represents the gold standard in therapeutics . The prognosis was poor with a survival rate of less than 1 year (with one patient lost to follow-up).

On the basis of these four observations and a review of the literature, we will discuss the clinical and diagnostic characteristics, as well as the therapeutic and evolution of this malignant tumor.

ملخص

العنوان: الساركوما الدبقية للجهاز العصبي المركزي (حوالي 4 حالات) مع مراجعة الأدبيات

المؤلف: مسعود محمد أمين

الكلمات الأساسية: ورم في المخ ، الساركوما الدبقية ، العلاج

الساركوما الدبقية هي ورم خبيث غير شائع يصيب الجهاز العصبي المركزي، ويمثل 2٪ من جميع الأورام الأرومية الدبقية و0.59-0.76٪ من إجمالي أورام المخ الأخرى. إنه ورم دقيقي ناتج عن تكاثر مزدوج يجمع بين وحدتين منفصلتين الأولى الدبقية عالية الدرجة والأخرى للحممة المتوسطة.

سمح الجمع بين التصوير الطبي وعلم الأنسجة والكيمياء المناعية من تسهيل التشخيص.

في دراستنا، نستعرض 4 حالات من الساركومة الدبقية تمت معاينتهم في أقسام جراحة المخ والأعصاب والعلاج الإشعاعي بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط (HMIMV).

كان تموضع الورم صدغي في الحالات الأربعة واللجوء إلى الجراحة الإستأصلية مرفوقة بالعلاج الإشعاعي والكيميائي هو العلاج الرئيسي الذي أجري بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط. يبقى التنبؤ سيئا حيث معدل امد الحياة لم يتجاوز سنة واحدة لثلاثة مرضى مع فقدان الإتصال بالمرضى الرابع.

على أساس هذه الملاحظات الأربعة ومراجعة النصوص الطبية، سناقش مختلف

الخصائص السريرية التشخيصية والطرائق العلاجية والتطورية لهذا الورم الخبيث.



Références bibliographiques



VII. Références bibliographiques :

- [1] **Z. Alami, T. Bouhafa, F. Farhane, A. Elmazghi, et K. Hassouni,** « Gliosarcome : tumeur rare du système nerveux central présentation de deux cas », *Pan Afr Med J*, vol. 22, 2015, doi: 10.11604/pamj.2015.22.305.7852.
- [2] **Han SJ, Yang I, Otero JJ, Ahn BJ, Tihan T, McDermott MW et al.** Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma: clinical experience with 30 consecutive patients. *J Neurosurg.* 2010 May; 112(5), pp. 990-6.
- [3] **Kleihues P, Burger PC, Aldape KD.** Gliosarcoma. In ; Louis Dn, OhgakiH, Wiestler Od, Cavenee Wk, eds, *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System.* 4th ed. Lyon, France : IARC Press. 2007; pp. 48- 49.
- [4] **Pardoa J, Murcia M, García F, Alvarado A.** Gliosarcoma: a rare primary CNS tumor Presentation of two cases. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2010 Jul; 15(4): 98–102.
- [5] **Han SJ, Yang I, Tihan T, Chang SM, Parsa AT.** Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis. *J Neurosurg* 2010; 112: 26-32 .
- [6] **Ross et Wilson,** *Anatomie et physiologie normales et pathologique,* traduction de la 12eme édition originale, pp. 154,155, 160, 166.
- [7] **Leslie P.gartner , james L. Hiatt ,** *Atlas en couleur d’histologie ,* nouvelle traduction et adaptation françaises sus la direction de Jean-François Bernaudin , 43p .

- [8] **Kleihues P, Burger Pc, Aldape Kd.** Gliosarcoma. **In; Louis Dn, Ohgaki H, Wiestler Od, Cavenee Wk, eds,** World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2007:pp.48–49.
- [9] **Feigin Ih, Gross Sw.** Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am J Pathol.* 1955;31:633-53.
- [10] **S. Taillibert, M. Pedretti, M. Sanson** Classification actuelle des gliomes Edition Masson, paris 2001, Vol.33, N°18, pp.1274-1277.
- [11] **D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wistler, W.K. Cavenee** WHO classification of tumours of the central nervous systeme IARC: Lyon 2007, pp. 9-49.
- [12] **Stroebe H** Ueber Entstehung und Bau der Hirngliome. *Zieglers Beiträge.* 1895. Bd XVIII 3.
- [13] **Feigin I, Allen LB, Lipkin L, Gross SW (1958) :** The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels with brain tumors, and its sarcomatous transformation. *Cancer* 11 : pp 264–277.
- [14] **Paulus W, Bayas A, Ott G, Roggendorf W (1994) :** Interphase cytogenetics of glioblastoma and gliosarcoma. *Acta Neuropathol* 88 : pp.420–425.
- [15] **Agale SV, Bhatia VO, D’Costa GF, Velho V, Domkundwar S, Mandal S** Gliosarcoma Arising in Anaplastic Ependymoma with Heterologous Sarcomatous Component: A Rare Phenomenon. *Spine Neurosurg.*

- [16] **Banerjee AK, Sharma BS, Kak VK, Ghatak NR (1989)** Gliosarcoma with cartilage formation. *Cancer* 63 : pp.518–523.
- [17] **Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME (1995)** Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 54 : pp. 651–656.
- [18] **Han SJ, Yang I, Ahn BJ, Otero JJ, Tihan T, McDermott MW, Berger MS, Prados MD, Parsa AT (2010)** : Clinical characteristics and outcomes for a modern series of primary gliosarcoma patients. *Cancer* 116 : pp.1358–1366.
- [19] **Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ (1995)** Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. *Cancer* 75 : pp2910–2918.
- [20] **Meis JM, Martz KL, Nelson JS (1991)** Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 radiation therapy oncology group cases. *Cancer* 67 : pp. 2342–2349.
- [21] **Acton B, Cobbers JM, Buschges R, Wolter M, Knobbe CB, Lichter P, Reifenberger G, Weber RG (2002)** Comprehensive analysis of genomic alterations in gliosarcoma and its two tissue components. *Genes Chromosomes Cancer* 34 : 416–427.
- [22] **Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant JW, Kleihues P, Hegi ME (1995)** Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells. *J Neuropathol Exp Neurol* 54 : pp.651–656.

- [23] **31. Reis RM, Konu-Lebleblicioglu D, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H (2000)** Genetic profile of gliosarcomas. *Am J Pathol* 156 : pp. 425–432.
- [24] **Barnard RO, Bradford R, Scott T, Thomas DG (1986)** Gliomyosarcoma. Report of a case of rhabdomyosarcoma arising in a malignant glioma. *Acta Neuropathol* 69 : 23–27.
- [25] **Acton B, Cobbers JM, Buschges R, Wolter M, Knobbe CB, Lichter P, Reifenberger G, Weber RG (2002)** : Comprehensive analysis of genomic alterations in gliosarcoma and its two tissue components. *Genes Chromosomes Cancer* 34 : pp.416–427.
- [26] **Boerman RH, Anderl K, Herath J, Borell T, Johnson N, Schaeffer-Klein J, Kirchhof A, Raap AK, Scheithauer BW, Jenkins RB (1996)** : The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations. *J Neuropathol Exp Neurol* 55 :973–981.
- [27] **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, World Health O** Centre international de recherche sur le C. Classification OMS des tumeurs du système nerveux central. Genève : Presse (2016).
- [28] **Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS.** Gliosarcome adulte : épidémiologie, histoire naturelle et facteurs associés à l'issue. *Neuro Oncol.* (2009) 11 : 183–91.
- [29] **Singh G, Das KK, Sharma P, Guruprasad B, Jaiswal S, Mehrotra A, et al.** Gliosarcome cérébral : analyse de 16 patients et revue de la littérature. *Asiatique J Neurochirurgie* (2015) 10 : pp. 195–202.

- [30] **Morantz RA, Feigin I, Ransohoff J III.** Etude clinique et anatomopathologique de 24 cas de gliosarcome. *J Neurochirurgie.* (1976) 45 : pp.398–408.
- [31] **Banerjee AK, Sharma BS, Kak VK, Ghatak NR.** Gliosarcome avec formation de cartilage. *Cancer* (1989) 63 : 518–23.
- [32] **Schittenhelm J, Erdmann T, Maennlin S, Will BE, Beschorner R, Bornemann A, et al.** Gliosarcome à différenciation chondroïde et osseuse. *Neuropathologie.* (2007) 27 : 90–4.
- [33] **Hayashi K, Ohara N, Jeon HJ, Akagi S, Takahashi K, Akagi T, et al.** Gliosarcome avec des caractéristiques d'ostéosarcome chondroblastique. *Cancer,* (1993) 72 : 850–5.
- [34] **Haddad SF, Moore SA, Schelper RL, Goeken JA.** Le muscle lisse peut comprendre la composante sarcomateuse des gliosarcomes. *J Neuropathol Exp Neurol.* (1992) 51 :493–8.
- [35] **Acteur B, Cobbers JM, Buschges R, Wolter M, Knobbe CB, Lichter P, et al.** Analyse complète des altérations génomiques du gliosarcome et de ses deux composants tissulaires. *Gènes Chromosomes Cancer.* (2002) 34 : 416–27.
- [36] **Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ.** Caractéristiques clinicopathologiques du gliosarcome cérébral primaire et postirradiation. *Cancer.* (1995) 75 : 2910–8.
- [37] **Kleihues P, Burger Pc, Aldape Kd.** Gliosarcoma. **In; Louis Dn, Ohgaki H, Wiestler Od, Cavenee Wk,eds.** *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System.* 4th ed. Lyon,France: IARC Press; 2007: 48–9.

- [38] **D. Figarella-Branger, C. Colin, B. Coulibaly, B. Quilichini, A. Maues De Paula, C. Fernandez, C. Bouvier**, Classification histologique et moléculaire des gliomes *Revue neurologique* 164 ; 2008 ; 505–515.
- [39] **Louis, D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K.** WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2016).
- [40] **Ohba, S., Kuwahara, K., Yamada, S., Abe, M. & Hirose, Y.** Correlation between IDH, ATRX, and TERT promoter mutations in glioma. *Brain Tumor Pathol.* 37, 33–40 (2020).
- [41] **Komori, T.** Updating the grading criteria for adult diffuse gliomas: beyond the WHO2016CNS classification. *Brain Tumor Pathol.* 37, 1–4 (2020)
- [42] **Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W.** The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–820.
- [43] **Komori T.** Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Lab Invest.* févr 2022;102(2):126-33.
- [44] **Woo SY.** The brain and spinal cord. In: Cox JD, Ang K, editors. *Radiation oncology. Rationale, technique, results.* Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2010; p835-71. Google Scholar **orantz Ra, Feigin I, Ransohoff J.** Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg.* 1976; 45: 398-408.

- [45] **Morantz Ra, Feigin I, Ransohoff J.** Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg.* 1976; 45: 398-408
- [46] **Meis Jm, Martz Kl, Nelson Js.** Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 radiation therapy oncology group cases. *Cancer* 1991; 67: 2342- 9.
- [47] **Sarkar C., Sharma Mc., Sudha K., Gaikwad S., Varma A.** Clinocopathological study of 29 cases of gliosarcoma with special reference to two uniques variants. *Indian j Med Res,* 1997; 100 : 229-35.
- [48] **Galanis E., Buckner Jc., Dinapoli Rp., Scheithauer Bw., Jenkins Rb., Wang Ch. Et Al.** Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Results. *J Neurosurg,* 1998 ; 89 : 425–30.
- [49] **Dr.MOSTAPHA HABIB ALLAH ,**thèse' LES GLIOBLASTOMES : ASPECTS PATHOGENIQUES, ANATOMOPATHOLOGIQUES ET EVOLUTIFS' faculté de medecine et de pharmacie de MARRAKECH , publié en 2008.
- [50] **Han SJ, Yang I, Otero JJ, Ahn BJ, Tihan T, McDermott MW, et al.** Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma: clinical experience with 30 consecutive patients. *J Neurosurg* 2010;112:990-6.
- [51] **Salvati M, Lenzi J, Brogna C et al.** Childhoods gliosarcomas:pathological and therapeutical considerations on three cases and critical review of the literature. *Childs Nerv Syst .* 2006 ; 22: 1301-6

- [52] **GRAY F, POIRIER J.** Classifications et grading des tumeurs cérébrales. Tumeurs cérébrales du diagnostic au traitement, Edition Masson, Paris 2004. Chap 2. pp. 7-15.
- [53] **Kleihues P, Burger Pc, Aldape Kd.** Gliosarcoma. In; Louis Dn, Ohgaki H, Wiestler Od, Cavenee Wk, eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2007: 48–9.
- [54] **Parekh Hc., O donovan Dg., Sharma Rr., Keogh Aj.** Primary Cerebral Gliosarcoma : Report Of 17 Cases. Br J Neurosurg, 1995; 9: 171–178.
- [55] **Galanis E., Buckner Jc., Dinapoli Rp., Scheithauer Bw., Jenkins Rb., Wang Ch. Et Al.** Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group Results. J Neurosurg, 1998 ; 89 : 425–30.
- [56] **Mr kettani oussama,** thèse de gliosarcome a propos de 2 cas avec revue de littérature 2015 , faculté de medecine et de pharmavie de fès , page 10, 15.
- [57] **Zhang.B-Y., Chen,H.,Geng,D.Y., Yen, B., Li,Y-X., Zhong,P.,Wang, X-Q. 2011.**Computed Tomography and Magnetic Resonance Features of Gliosarcoma. Journal of Computer Assisted Tomography, 35(6), 667–673.
- [58] **Zampieri,P,Meneghini,F,Grigoletto,F,Gerosa,M.,Licata,C., Casentini,L.,... Mingrino,S(1994).**Risk factors for cerebral glioma in adults: a case-control study in an Italian population. Journal of Neuro-Oncology, 19(1), 61–67.

- [59] **Hochberg F, Toniolo E Cole P:** Head trauma and seizures as risk factors of glioblastoma. *Neurology* 34: 1511-1514, 1984.
- [60] **Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, di Patre PL, et al.** Genetic pathways of glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004 Oct 1;64(19):68929. [Google Scholar].
- [61] **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.** Recommendations 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)
- [62] **H. Ohgaki, A. Vital, P. Kleihues, P. Hainaut Li-Frumenni** syndrome and TP53 germline mutations. *World Health organization classification of tumours, pathology and genetics* Lyon: IARC, 2000, p. 231-234.
- [63] **A. Von Demling, R. Foster, W. Krane** Neurofibromatosis type 1. *World Health organization classification of tumours; pathology and genetics* Lyon, IARC, 2000, p. 216-218 .
- [64] **C. Cavenee** Turcot syndrome. In: *World Health organization classification of tumours. Pathology and genetics* Lyon: IARC, 2000, p. 238-239.
- [65] **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.

- [66] **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.** Recoomandations 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).
- [67] **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.
- [68] **M. Wrensch, M.L. Bondy, J. Wiencke, M. Yost** Environmental risk factors for primary malignant brain tumors J. Neurooncol. 1993, 17(1), p.47-64
- [69] **Hochberg F, Toniolo E Cole P:** Head trauma and seizures as risk factors of glioblastoma. Neurology 34: 1511-1514, 1984.
- [70] **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 .
- [71] **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.
- [72] **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.

- [73] **M. Wrensch, M.L. Bondy, J. Wiencke, M. Yost** Environmental risk factors for primary malignant brain tumors J. Neurooncol. 1993, 17(1), p.47-64.
- [74] **P.D. Inskip, R.E. Tarone, E.E. Hatch, T.C.Wilcosky, W.R. Shapiro, R.G. Selker** Cellular telephone use and brain tumors N.Engl.J.Med 2001, 344(2), p.79-86 .
- [75] **S. Chatti, F. Debbabi, H. Guesmi, O. EL Maalel, N. Baccouche, H. Krifa, N. Mrizak** Etude del'exposition professionnelle chez les patients atteints de tumeurs cérébrales primitives malignes. Arch.Mal.Prof.Env. 2007, 68, p.572-578.
- [76] **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.
- [77] **Smith Dr., Hardman Jm., Earle Km.** Contiguous Glioblastoma Multiforme And Fibrosarcoma With Extracranial Metastasis. Cancer, 1969 ; 24: 270–76.
- [78] **Perry J, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ (1995)** Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. Cancer 75:2910–2918.
- [79] **Machuca T, Prevedello DM, Pope LZ, Haratz SS, Araujo JC, Torres LF (2004)** Gliosarcoma: report of four cases with immunohistochemical findings. Arq Neuropsiquiatr 62:608–612 .
- [80] **Chanalet S, Lebrun-Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M.** Clinical symptoms and imaging study diagnosis of intracranial tumours. Neurologie. Jan 2004; 1(1): 91-122. Google Scholar.

- [81] **Biernat W, Aguzzi A, Sure U, Grant Jw, Kleihues P, Hegi Me.** Identical Mutations Of The P53 Tumor Suppressor Gene In The Gliomatous And The Sarcomatous Components Of Gliosarcomas Suggest A Common Origin From Glial Cells. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995 Sep; 54(5): 651- 6. PubMed |Google Scholar.
- [82] **Vecchio F., Giordano R., De Zanche L., De Caro R., Maggioni F., Zanchin G.** Intracranial Sarcoma With Reactive Glioma: A Clinicopathological Case Report. *Eur Neurol*,1988; 28 : 301–5.
- [83] **A. Nicolas, Vick.** Tumeurs intra-crâniennes et modification de la pression intra- crânienne, *Traité de médecine interne, Médecine, Science-Flammarion* 1997, p.2125-2132.
- [84] **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.
- [85] **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.
- [86] **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 .
- [87] **Fan H, Yu Y, Du J, Liu L, Luo Y, Yu H, et al.** Computed Tomography,Magnetic Resonance Imaging, and Pathological Features of Gliosarcoma *Neuropsychiatr Dis Treat.* 4 nov 2022;18:2577-89.

- [88] **Peckham ME, Osborn AG, Palmer CA, Tsai A, Salzman KL.** Gliosarcoma: Neuroimaging and Immunohistochemical Findings. *J Neuroimaging.* 2019;29(1):126-32.
- [89] **Chanalet S, Lebrun-Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M.** Symptomatology clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. *EMC - Neurol.* 1 janv 2004;1(1):91-122.
- [90] **Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A.** Gliosarcoma: a clinical study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* Oct 2001;61(1):57-64.
- [91] **Buhl R, Stark AM, Hugo HH, Rohr A, Mehdorn HM.** Gliosarcoma: clinical experiences and additional information with MR spectroscopy. *Neurol Res.* oct 2009;31(8):873-7.
- [92] **Moon SK, Kim EJ, Choi WS, Ryu CW, Park BJ, Lee J.** Gliosarcoma of the cerebellar hemisphere: a case report and review of the literature. *Korean J Radiol.* 2010;11(5):566-70.
- [93] **Moiyadi A, Sridhar E, Jalali R.** Intraventricular gliosarcoma: unusual location of an uncommon tumor. *J Neurooncol.* janv 2010;96(2):291-4.
- [94] **Zhang BY, Chen H, Geng DY, Yin B, Li YX, Zhong P, et al.** Computed Tomography and Magnetic Resonance Features of Gliosarcoma: A Study of 54 Cases. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(6):667-73.
- [95] **Han L, Zhang X, Qiu S, Li X, Xiong W, Zhang Y, et al.** Magnetic resonance imaging of primary cerebral gliosarcoma: a report of 15 cases. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. nov 2008;49(9):1058-67.

- [96] **Lee YY, Castillo M, Nauert C, Moser RP.** Computed tomography of gliosarcoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1985;6(4):527-31.
- [97] **Maiuri F, Stella L, Benvenuti D, Giamundo A, Pettinato G.** Cerebral gliosarcomas: correlation of computed tomographic findings, surgical aspect, pathological features, and prognosis. *Neurosurgery.* Févr 1990;26(2):261-7.
- [98] **Han L, Zhang X, Qiu S, Li X, Xiong W, Zhang Y, et al.** Magnetic resonance imaging of primary cerebral gliosarcoma: a report of 15 cases. *Acta Radiol.* nov 2008;49(9):1058-67.
- [99] **Sampaio L, Linhares P, Fonseca J.** Detailed magnetic resonance imaging features of a case series of primary gliosarcoma. *Neuroradiol J.* 1 déc 2017;30(6):546-53.
- [100] Multi-focal gliosarcoma: a case report and review of the literature - PubMed [Internet]. [cité 24 févr 2023]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086111/>
- [101] **Ozolek JA, Finkelstein SD, Couce ME.** Gliosarcoma with epithelial differentiation: immunohistochemical and molecular characterization. A case report and review of the literature. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* juin 2004;17(6):739-45.
- [102] **Morantz RA, Feigin I, Ransohoff J.** Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. *J Neurosurg.* oct 1976;45(4):398-408.
- [103] **Witwer BP, Salamat MS, Resnick DK.** Gliosarcoma metastatic to the cervical spinal cord: case report and review of the literature. *Surg Neurol.* nov 2000;54(5):373-8; discussion 378-379.

- [104] **Beaumont TL, Kupsy WJ, Barger GR, Sloan AE.** Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature. *J Neurooncol.* mai 2007;83(1):39-46.
- [105] **Esiri M.** Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the nervous system. Sixth edition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Avr 2000;68(4):538D.
- [106] **Jack CR, Bhansali DT, Chason JL, Boulos RS, Mehta BA, Patel SC, et al.** Angiographic features of gliosarcoma. *Am J Neuroradiol.* 1 janv 1987;8(1):117-22.
- [107] **Newton TH, Potts G.** Radiology of the skull and brain. St. Louis: Mosby, 1971 :2257-2258 - Recherche Google [Internet]. [cité 25 févr 2023].
- [108] **Joyce P, Bentson J, Takahashi M, Winter J, Wilson G, Byrd S.** The accuracy of predicting histologic grades of supratentorial astrocytomas on the basis of computerized tomography and cerebral angiography. *Neuroradiology.* 1 déc 1978;16(1):346-8.
- [109] **Hc P, Dg O, Rr S, Aj K.** Primary cerebral gliosarcoma: report of 17 cases. *Br J Neurosurg* [Internet]. avr 1995 [cité 25 févr 2023];9(2).Disponible sur:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7632363/>
- [110] **Kim KT, Black KL, Marciano D, Mazziotta JC, Guze BH, Grafton S, et al.** Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* Juin 1990;31(6):965-9.
- [111] **Schweitzer T, Vince GH, Herbold C, Roosen K, Tonn JC.** Extraneural Metastases of Primary Brain Tumors. *J Neurooncol.* 1 juin 2001;53(2):107-14.

- [112] **Oriuchi N, Tomiyoshi K, Inoue T, Ahmad K, Sarwar M, Tokunaga M, et al.** Independent thallium- 201 accumulation and fluorine-18-fluorodeoxyglucose metabolism in glioma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 1996;37(3):457-62.
- [113] **Watanabe N, Okada E, Shimizu M, Noguchi K, Endo S, Futatsuya R, et al.** Gliosarcoma with thallium-201 SPECT. *Ann Nucl Med.* 1 oct 2000;14(5):391-3.
- [114] **Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Kobayashi K, Ohashi M, Ito S, et al.** 201Tl SPET in the differential diagnosis of brain tumours. *Nucl Med Commun.* juill 1999;20(7):637-45.
- [115] **N W, E O, M S, K N, S E, R F, et al.** Gliosarcoma with thallium-201 SPECT. *Ann Nucl Med [Internet].* oct 2000 [cité 25 févr 2023];14(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11108172/>
- [116] **Figarella-Branger D, Appay R, Metais A, Tauziède-Espariat A, Colin C, Rousseau A, et al.** [The 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system]. *Ann Pathol.* Oct 2022;42(5):367-82.
- [117] **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* -Recherche Google [Internet]. [cité 28 févr 2023].
- [118] **Ohgaki H, Kleihues P.** Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol.* mai 2007;170(5):1445-53.
- [119] **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al.** The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl).* Août 2007;114(2):97-109.

- [120] The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System - PMC [Internet]. [cité 26 févr 2023].
- [121] **De Carvalho AC, Nelson K, Lemke N, Lehman NL, Arbab AS, Kalkanis S, et al.** Gliosarcoma Stem Cells Undergo Glial and Mesenchymal Differentiation In Vivo. *Stem Cells*. 1 févr 2010;28(2):181-90.
- [122] **Meis JM, Ho KL, Nelson JS.** Gliosarcoma: a histologic and immunohistochemical reaffirmation. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. janv 1990;3(1):19-24.
- [123] **Deck JH, Eng LF, Bigbee J, Woodcock SM.** The role of glial fibrillary acidic protein in the diagnosis of central nervous system tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. 30 juin 1978;42(3):183-90.
- [124] **Duffy PE, Graf L, Rapport MM.** Identification of glial fibrillary acidic protein by the immunoperoxidase method in human brain tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. Juill 1977;36(4):645-52.
- [125] **Eng LF, Rubinstein LJ.** Contribution of immunohistochemistry to diagnostic problems of human cerebral tumors. *J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc*. juill 1978;26(7):513-22.
- [126] Immunohistochemistry of central nervous system tumors in: *Journal of Neurosurgery Volume 60 Issue 6 (1984) Journals* [Internet]. [cité 27 févr 2023].
- [127] **Meulen JDMVD, Houthoff HJ, Ebels EJ.** Glial Fibrillary Acidic Protein in Human Gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1978;4(3):177-90.

- [128] **Kleinman GM, Zagzag D, Miller DC.** Diagnostic use of Immunohistochemistry in Neuropathology. *Neurosurg Clin N Am.* 1 janv 1994;5(1):97-126.
- [129] **Grant JW, Steart PV, Aguzzi A, Jones DB, Gallagher PJ.** Gliosarcoma: An immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 déc 1989;79(3):305-9.
- [130] **Yung WKA, Luna M, Borit A.** Vimentin and glial fibrillary acidic protein in human brain tumors. *J Neurooncol.* 1 mars 1985;3(1):35-8.
- [131] Interphase cytogenetic analysis in the diagnosis and study of neoplastic disorders – PubMed [Internet]. [cité 27 févr 2023]
- [132] **Paulus W, Bayas A, Ott G, Roggendorf W.** Interphase cytogenetics of glioblastoma and gliosarcoma. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 nov 1994;88(5):420-5.
- [133] **Albrecht S, Connelly JH, Bruner JM.** Distribution of p53 protein expression in gliosarcomas: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 janv 1993 ;85(2):222-6.
- [134] **Cerda-Nicolas M, Kepes JJ.** Gliofibromas (including malignant forms), and gliosarcomas: a comparative study and review of the literature. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 juill 1993;85(4):349-61.
- [135] **Castelli J, Feuvret L, Haoming QC, Biau J, Jouglar E, Berger A, et al.** Prognostic and therapeutic factors of gliosarcoma from a multi-institutional series. *J Neurooncol.* Août 2016;129(1):85-92.
- [136] **Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS (2009)** Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro Oncol* 11:183–191.

- [137] **L. Abdennour, L. Puybasset** Anesthésie et traitement péri opératoire Tumeurs cérébrales du diagnostic au traitement. Edition Masson, paris 2004, chap.7, p.65-75
- [138] **TAILLIBERT S, PEDRETTI M, SANSON M.** Stratégies et perspectives thérapeutiques des gliomes. Presse Méd 2004 ; 83, 18.
- [139] **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 .
- [140] **PAQUIS P, MENEI P.** Conclusions – Les glioblastomes. Standards, options, recommandations. Neurochirurgie 2010 ; 56(6) : 503-7.
- [141] **Scott, J.N., Brasher, P.M., Sevick, R.J., Rewcastle, N.B., Forsyth, P.A., 2002.** How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant a population study. Neu-rology 59 (6), 947–949.
- [142] **Céline Bréhier HUG, STEREOTAXIE : le casse-tête du retraitement,** bienne 19-20 juin 2019 , page 19 /51.
- [143] **Bauchet, L., Mathieu-Daudé, H., Fabbro-Peray, P., Rigau, V., Fabbro, M., Chinot, O., et al., 2010.** Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004. Neuro. Oncol. (Epub ahead of print).
- [144] **Menei, P., Capelle, L., Guyotat, J., Fuentes, S., Assaker, R., Bataille, B., Franc, ois, P., Dorwling- Carter, D., Paquis, P., Bauchet, L., Parker, F., Sabatier, J., Faisant, N., Benoit, J.P., 2005.** Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from bio-degradable microspheres for the radiosensitization of malignant glioma: arandomized phase II trial. Neurosurgery 56 (2), 242–248.

- [145] **Stummer, W., Pichlmeier, U., Meinel, T., Wiestler, O.D., Zanella, F., Reulen, H.J., ALA-Glioma Study Group, 2006.** Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 7 (5), 392–401.
- [146] **Lacroix, M., Abi-Said, D., Fournay, D.R., Gokaslan, Z.L., Shi, W., DeMonte, F., Lang, F.F., McCutcheon, I.E., Hassenbusch, S.J., Holland, E., Hess, K., Michael, C., Miller, D., Sawaya, R., 2001.** A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J. Neurosurg.*
- [147] **Höllerhage, H.G., Zumkeller, M., Becker, M., Dietz, H., 1991.** Influence of type and extent of surgery on early results and survival time in glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir. (Wien)* 113 (1–2), 31–37.
- [148] **Wu, J.S., Zhou, L.F., Tang, W.J., Mao, Y., Hu, J., Song, Y.Y., Hong, X.N., Du, H., 2007.** Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 61 (5), 935–948.
- [149] **Pirzkall, A., McGue, C., Saraswathy, S., Cha, S., Liu, R., Vandenberg, S., et al., 2009.** Tumor regrowth between surgery and initiation of adjuvant therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neuro. Oncol.* 11 (6), 842–852.
- [150] **MENEI P, METELLUS P.** Traitement chirurgical des glioblastomes. *Neurochirurgie* 2010, 56(6) : 477-82.

- [151] Les principes de la radiothérapie | IRSN [Internet]. [Cité 16 mars 2023]. Disponible sur : <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/principes-radiotherapie>
- [152] Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D. Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol.* 2007;85:339-43.
- [153] **Lawrence Y, Blumenthal D, Matcyevesky D, Kanner A, et al.** Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma : how important is it to push to the front (or the back) of the line? *J Neurooncol.* 2011; published online.
- [154] **Noel G, Huchet A, Feuvret L, Maire JP, Verrelle P, Le Rhun E, Aumont M, Thillays F, Sunyach MP, Henzen C, Missohou F, de Crevoisier R, Bondiau PY, Collin P, Durando X, Truc G, Kerr C, Bernier V, Clavier JB, Atlani D, D39;Hombres A, Vinchon-Petit S, Lagrange JL, Taillandier L.** Waiting times before initiation of radiotherapy might not affect outcomes for patients with glioblastoma: a French retrospective analysis of patients treated in the era of concomitant temozolomide and radiotherapy. *J Neurooncol.* 2012 Aug ;109(1) :167-75.
- [155] **Louvel G, Metellus P, Noel G, Peeters S, Guyotat J, Duntze J, Le Reste PJ, Dam Hieu P, Faillot T, Litre F, Desse N, Petit A, Emery E, Voirin J, Peltier J, Caire F, Vignes JR, Barat JL, Langlois O, Menei P, Dumont SN, Zanella M, Dezamis E, Dhermain F, Pallud J ; Club de Neuro-Oncologie of Société Française de Neurochirurgie.** Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients., *Radiother Oncol.* 2016 Jan ;118(1) : 9-15.

- [156] **Chauffert B, Bauchet L, Noel G, Faillot T, Guillevin R, Benoach Amiel A et al.** Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte 2012. http://www.chu-rouen.fr/page/doc/DOC_7617. Consulté le 03/04/2023.
- [157] **Bondiau PY, Mazon JJ.** Guide des Procédures de Radiothérapie Externe 2007 www.has-sante.fr/portail/jcms/c/guide-de-radiotherapie-des-tumeursjanvier,02. Consulté le 03/04/2023.
- [158] **Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, et al.** European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- [159] **Noel G, Guillevin R.** Delineation of glioblastoma, simplicity to complexity, the contribution of imaging. *Cancer Radiother.*2011;15(6-7):484-94.
- [160] **Kantor G, Loiseau H.** Volumes-cibles anatomocliniques (GTV et CTV) des tumeurs gliales. *Cancer/Radiothérapie.* juin 2005;9(4):230-9.
- [161] **Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, et al.** European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
- [162] **Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, et al.** Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-26.

- [163] **Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S et al.** Association of FrenchSpeaking NeuroOncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-35.
- [164] **Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, et al.** Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme : a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004 ;22(9) :1583-8.
- [165] Institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau. Le CLCC Nantes Atlantique René Gauducheau dispose l'un des trois premiers accélérateurs de tomothérapie en France http://www.centregauducheau.fr/article.php3?id_article=338.
- [166] **Wen PY, Macdonald D, Reardon D, Cloughesy T, et al.** Updated response assessment criteria for high-grade gliomas : response assessment in neuro- oncology working group. *J Clin Oncol* 28 :1963-1972. 2010.
- [167] **Lonser RR, Walbridge S, Vortmeyer AO, Pack SD, Nguyen TT, Gogate N** Induction of glioblastoma multiforme in non human primates after therapeutic doses of fractionated whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg* 2002 ; 97 : 1378-89.
- [168] **HERY M, BENSADOUN R.J, COURDI A, BONDIAN P.Y.** Radiothérapie des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. *Encycl Méd Chir*, 2000 ; 17-235-A-10.
- [169] **Barajas RF Jr, Chang JS, Segal MR, Parsa AT, McDermott MW, Berger MS, et al.** Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging *Radiology.* 2009 Nov ;253(2) : 486-96.

- [170] **Lamy-Lhullier C, Dubois F, Blond S, Lecouffe P, Steinling M.** Importance of cerebral tomoscintigraphy using technetium-labeled sestamibi in the differential diagnosis of current tumor vs. radiation necrosis in subtentorial glial tumors in the adult Neurochirurgie. 1999 May;45(2):110-7.
- [171] **Ozkan M, Altinbas M, Er O, Kaplan B, Coskun HS, Karahacioglu E** Postoperative sequential chemoradiotherapy in high-grade cerebral gliomas with fotemustine. J Chemother 2004 ; 16(3) : 298-302.
- [172] **Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, Yamamoto T, Takano S, Oshiro Y, et al.** Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme.
- [173] **MULLER HL FRUHWALD MC, SCHEUBECK M et al.** A possible role for somatostatin receptor scintigraphy in the diagnosis and follow up of children with medulloblastoma. J .Neuro orcol 1998, 38(1) : 27-40 .
- [174] **Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, Chakravarti A.** Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions. J Clin Oncol. 10 sept 2007;25(26):4127-36.
- [175] **Jellinger K., Kothbauer P., Volc D, Vollmer R, Weiss R.** Combination chemotherapy (COMP protocol) and radiotherapy of anaplastic supratentorial gliomas. Acta Neurochir (Wien), 1979; 51: 1–13.
- [176] **Schutte J, Kellner R, Seeber S.** Ifosfamide in the treatment of soft-tissue sarcomas: experience at the West Germany Tumour Center, Essen. Cancer Chemother Pharmacol , 31: (Suppl 2) 194–8, 1993.

- [177] **Stupp R et al.** Changing paradigms-an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *Oncologist*. 2006; 11(2):165-80. PubMed | Google Scholar
- [178] **Rodriguez F, Scheithauer BW, Jenkins R, Burger PC, Rudzinskiy P, Vlodavsky E, Schooley A, Landolfi J.** Gliosarcoma arising in oligodendroglial tumors (“oligosarcoma”): a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol*, 31 : 351–62 (2007).
- [179] **Gary V. Walker, Mark R. Gilbert, Sujit S. Prabhu, Paul D. Brown, Mary Frances McAleer.** Temozolomide use in adult patients with gliosarcoma: an evolving clinical practice .*J Neurooncol*, (2013) 112 : 83–89.
- [180] **Stupp R.,VendenBent MJ., hegi ME.** Optimal role of temozolomid in the treatment of malignant glioma . *curr Neurol Neurosci Rep*, 2005; 3: 198-206.
- [181] **Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al.** Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
- [182] **Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS.** Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25:4722-9.

- [183] **Bourbeau, D., Lavoie, G., Nalbantoglu, J., & Massie, B. (2004).** Suicide gene therapy with an adenovirus expressing the fusion gene CD::UPRT in human glioblastomas: different sensitivities correlate with p53 status. *The Journal of Gene Medicine*, 6(12), 1320–1332.
- [184] **Pardoll DM (2012)** The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Can*.
- [185] **Les principes de la radiothérapie | IRSN [Internet]. [Cité 16 mars 2023].** Disponible sur : <https://www.irsn.fr/savoir-comprendre/sante/principes-radiotherapie>.
- [186] **Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, Voloschin A, Ramkissoon SH, Ligon KL, Latek R, Zwirter R, Strauss L, Paliwal P, Harbison CT, Reardon DA, Sampson JH (2018)** Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncol* 20(5):674–686.
- [187] **Chahlavi A, Rayman P, Richmond AL, Biswas K, Zhang R, Vogelbaum M, Tannenbaum C, Barnett G, Finke JH (2005)** Glioblastomas induce T-lymphocyte death by two distinct pathways involving gangliosides and CD70. *Can Res* 65(12):5428–5438.
- [188] **Woroniccka K, Chongsathidkiet P, Rhodin K, Kemeny H, Dechant C, Farber SH, Elsamadicy AA, Cui X, Koyama S, Jackson C, Hansen LJ, Johanns TM, Sanchez-Perez L, Chandramohan V, Yu YA, Bigner DD, Giles A, Healy P, Dranof G, Weinhold KJ, Dunn GP, Fecci PE (2018)** T-cell exhaustion signatures vary with tumor type and are severe in glioblastoma. *Clin Cancer Res: Of J Am Assoc Cancer Res* 24(17):4175–4186.

- [189] **Wainwright DA, Balyasnikova IV, Chang AL, Ahmed AU, Moon K-S, Aufnger B, Tobias AL, Han Y, Lesniak MS (2012)** IDO Expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival. *Clin Cancer Res* 18(22):6110–6121.
- [190] **Wainwright DA, Chang AL, Dey M, Balyasnikova IV, Kim CK, Tobias A, Cheng Y, Kim JW, Qiao J, Zhang L, Han Y, Lesniak MS (2014)** Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res: Of J Am Assoc Cancer Res* 20(20):5290–5301.
- [191] **Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, Hugo W, Lee AH, Davidson TB, Wang AC, Ellingson BM, Rytlewski JA, Sanders CM, Kawaguchi ES, Du L, Li G, Yong WH, Gafey SC, Cohen AL, Mellinshof IK, Lee EQ, Reardon DA, O’Brien BJ, Butowski NA, Nghiemphu PL, Clarke JL, Arrillaga-Romany IC, Colman H, Kaley TJ, de Groot JF, Liau LM, Wen PY, Prins RM (2019)** Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma. *Nat Med* 25(3) : 477–486.
- [192] **J-F. Mineo, I. Quintin-Roue, B. Lucas, V. Buburuson, G. Besson** Les glioblastomes : étude clinique et recherche de facteurs pronostiques. Masson, paris 2002, *Neurochirurgie* 2002, 48, n°6, p.500-509.
- [193] **J-F. MINEO, M., BORONOU, C., RAMIREZ, F., DUBOIS, S., Blond, P.,** Facteurs pronostiques pour la survie dans le glioblastome : analyse multivariée de 340 malades. Masson, paris 2006, *Neurochir.* 2006, 52, n°5, p.478-481.

- [194] **S. Ammari, F. Bidault, Rana, F. Dhermain, J. Domont, C. Dromain.** Méthodes d'évaluation de la réponse tumorale des glioblastomes - Société française de radiologie, Congrès 2013.
- [195] **Barres Ba, Hart Ik, Coles Hsr, Et Al.** Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage. *Cell*, 1992 ; 70 : 31-46.
- [196] **Han SJ, Yang I, Otero JJ, Ahn BJ, Tihan T, McDermott MW et al.** Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma : clinical experience with 30 consecutive patients. *Neurosurg.* 2010 May ; 112(5) : 990-6.
- [197] **Linassier, H. Loiseau, P. Meinei, M. Sanson, M.P, Sunyach.** Recoomandations 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 glioblastome.
- [198] **J-F. Mineo, I. Quintin-Roue, B. Lucas, V. Buburuson, G. Besson** Les glioblastomes : étude clinique et recherche de facteurs pronostiques. Masson, paris 2002, *Neurochirurgie* 2002, 48, n°6, p.500-50.
- [199] **H. Ohgaki, P. Kleihues** Population based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 64, pp.479-489.
- [200] **Kevin R. Kozak, Anand Mahadevan, and John S. Moody.** Adult gliosarcoma : epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro-Oncology*, 11, 183–91, 2009.

- [201] **Lutterbach J, Guttenberger R, Pagenstecher A.** Gliosarcoma: a clinical study. *Radiother Oncol.* 2001; 61: 57-64.
- [202] **J. Bampoe, N. Perrire, M. Pintiue,** 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.
- [203] **K. Chandler, M. Prados, M. Malec, C. Wilson** Long term survival in patients with glioblastoma multiforme *Neurosurgery* 1993, 32, p.716-720.
- [204] **H. FUJISAWA, R.M. REIS, M., NAKAMURA, S., COLELLA, Y., YNEKAWA, P., KLEIHUES, H.,** 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.
- [205] **Cervoni L, Celli P.** Cerebral Gliosarcoma: Prognostic Factors. *Neurosurg Rev,* 1996 ; 12: 93-6.
- [206] **Salvati M, Caroli E, Raco A, Giangaspero F, Delfini R, Ferrante L, et al.** Analysis of 11 cases do two sub-types exist *Neurooncol,* 2005 ; 74 : 59-63.
- [207] **El Malki M, Lakhdar A, Badre L, Elatta H, Naja A, Sami A, Et Al.** Gliosarcome à propos d'un cas. *Neurochirurgie* 2005 ; N 51 : 179-82.
- [208] **M. Hulshof, R. Koot, E. Schimmel, F. Dekker, D. Bosch, D. Gonzales** Prognosis factors in glioblastoma multiforme. *Strahenther, onkol* 2001, 177, p.283-290.
- [209] **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.

- [210] **Perry JR, Ang LC, Bilbao JM, Muller PJ (1995)** Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma. *Cancer* 75:2910–2918.
- [211] **Kozak KR, Mahadevan A, Moody JS (2009)** Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome. *Neuro Oncol* 11:183–191.
- [212] **J-M. Simon, T. Toubiana, P. Lang, S. Taillibert, J-J. Mazon** Radiothérapie des glioblastomes : de la radiobiologie à la chimiothérapie concomitante. *Cancer/Radiothérapie* 9 (2005), pp.322-331.
- [213] **Ph ; Paquis, J-Ph. Pignol, N. Breteau** : Radiothérapie des gliomes de haut grade. Masson, paris 2000, *Neurochirurgie* 2000, 46, 23p.
- [214] **Walker GV, Gilbert MR, Prabhu SS, Brown PD, McAleer MF (2013)** Temozolomide use in adult patients with gliosarcoma: an evolving clinical practice. *J Neurooncol* 112 : 83–89.
- [215] **Salvati M, Caroli E, Raco A, Giangaspero F, Delfini R, Ferrante L (2005)** Gliosarcomas: analysis of 11 cases do two subtypes exist? *J Neurooncol* 74: pp.59–63.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 161

سنة: 2023

الساركوما الدبقية للجهاز العصبي المركزي (حوالي 4 حالات مع مراجعة الأدبيات)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023/ /

من طرف

السيد محمد أمين مسعود

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل دبلوم

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: ورم في المخ؛ الساركوما الدبقية؛ العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد الطيب الكبداني
مدير الأطروحة	أستاذ في أمراض السرطان والعلاج بالأشعة
عضو	السيد خالد حدادي
عضو	أستاذ في طب الأورام والعلاج بالأشعة
عضو	السيد محمد المرجاني
عضو	أستاذ في طب الأورام والعلاج بالأشعة
عضو	السيد محمد أوقبلي
عضو	أستاذ في علم التشريح الدقيق
عضو	السيد عباد الشريف الكتاني
عضو	أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب