

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE FERHAT ABBAS SETIF 1**  
**FACULTE DE MEDECINE**



**THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**

**GLIOMES DIFFUS DE L'ADULTE:**

*Epidémiologie, aspects anatomocliniques et  
classification histomoléculaire*

Présentée par:

**Docteur OUHIDA Soraya**

Maître-assistante en Anatomie et Cytologie Pathologiques

**Membres du jury**

**Professeur BENAHSENE Karima**  
**Professeur BENSACI Sabah**  
**Professeur BOUSSOUF Nadir**  
**Professeur HAMDOUCHE Souad**  
**Professeur TABET Nasser**

**Présidente**  
**Directrice**  
**Examineur**  
**Examineur**  
**Examineur**

**Faculté de médecine de Constantine**  
**Faculté de médecine de Constantine**

**Soutenue le 24/02/2019**

## **DEDICACES**

*A Mes chers parents ! Vous étiez toujours là pour me soutenir et m'encourager, dans les bons moments comme dans les moments difficiles. Merci pour votre amour, votre patience et votre soutien précieux au quotidien, c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Que Dieu vous préserve et vous accorde longue vie.*

*A mon adorable sœur Sofia, heureusement que tu es là dans ma vie dans le bon et le mauvais depuis toujours et encore aujourd'hui. Merci pour ton amour et ton soutien inestimables.*

*A mes frères Chouki, Sofiane et Achref, vous m'avez toujours soutenu dans mes rêves et mes réalisations, votre présence est essentielle à mon équilibre. Merci pour avoir été un soutien moral sans faille, de m'avoir accompagnée et d'avoir été là tout simplement.*

*A mes petits anges : Djihene, Marihène, Anis, Ahmed et Nayer.*

*A mes belles-sœurs et mon beau-frère*

*A tous ceux qui comptent pour moi et qui sont soulagés de savoir que j'ai fini ce travail ...*

*Je dédie particulièrement cette Thèse*

## **REMERCIEMENTS**

*Je remercie Allah le tout puissant, qui m'a soutenu et m'a donné le courage pour la réalisation de ce travail.*

### **Madame le Professeur BENSACI Sabah**

*Vos qualités humaines et professionnelles forcent l'admiration. La confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral et l'immense liberté que vous m'avez donnée m'ont été fort précieuses.*

*Le travail est aujourd'hui réalisé grâce à votre patience, vos précieux conseils et votre disponibilité qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pu être mené au bon port.*

*Veillez trouver chère maître, dans ce travail un hommage vivant à votre haute personnalité.*

### **Madame le Professeur BENAHSENE Karima**

*Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury, d'examiner et de juger ce travail et de l'enrichir par votre expérience et vos compétences.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon estime, et le témoignage de mon admiration et mon profond respect.*

### **Monsieur le Professeur BOUSSOUF Nadir**

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, et pour avoir accepté d'examiner cette thèse. J'ai toujours admiré l'ampleur de vos connaissances, votre modestie et vos qualités humaines.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.*

### **Madame le Professeur HAMDOUCHE Souad**

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de cette thèse.*

*Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.*

*Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude et mon profond respect.*

***Monsieur le Professeur TABET Nasser***

*C'est avec un grand plaisir que nous vous comptons parmi ce jury. La neurochirurgie était la base de mon travail. Votre humilité et votre gentillesse sont exemplaires. Soyez certain, cher professeur, de ma profonde gratitude.*

***Monsieur le Professeur ABDELLOUCHE Djamel***

*Merci pour votre générosité infaillible et votre soutien. Votre rigueur scientifique, vos qualités humaines et vos conseils pertinents m'ont été d'un apport capital pour achever ce travail. Je vous prie de recevoir toute ma sincère gratitude.*

***Monsieur le Professeur HALLACI Azzedine***

*Vous étiez un partenaire incontournable. Je vous remercie pour votre aide pour la réalisation de ce travail. Vous n'avez fourni aucun effort pour me fournir tout le nécessaire. Vous étiez tout le temps à l'écoute. Sans vos prélèvements qui sont nos outils de travail, l'anatomopathologie n'a pas de sens. J'ai beaucoup appris à vos côtés.*

***Madame le professeur Catherine GODFRAIND***

*Vous m'avez accueilli dans votre laboratoire à Clermont Ferrand. Sans vous, rien de tout cela ne serait peut-être possible. Merci pour votre réconfort dans les périodes de doute. Merci infiniment pour votre inaltérable gentillesse. Vos critiques constructives et vos conseils m'étaient d'une grande utilité dans l'accomplissement de mes tâches. Vos qualités humaines sans égal, votre esprit très ouvert, votre sympathie couronnée d'une énorme modestie. Merci pour les invitations et les sorties, bref pour votre hospitalité.*

***Aux secrétaires et techniciens du laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU Sétif, particulièrement Youcef, Safia et Saida, merci pour votre aide dans la réalisation des coupes histologiques et des techniques d'immunohistochimie.***

***A Hocine Kaarouche et hocine Djabi, merci pour vos encouragements.***

***A l'ensemble des médecins du laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU Sétif.***

*Au personnel du laboratoire d'Anatomie Pathologique CHU Gabriel Montpied Clermont Ferrand France, merci pour votre chaleureux accueil au sein du laboratoire. Merci pour les conseils et l'assistance technique qui m'a permis de faire un bon travail d'immunohistochimie et biologie moléculaire.*

*Au personnel du service de neurochirurgie, je vous remercie pour votre aide, particulièrement Dr Mahdaoui et Meriem pour leur disponibilité.*

*Dr CHABI et Dr BENNAJI, merci pour votre aide.*

*Sihem, merci pour ton soutien durant les moments difficiles.*

*Souad, merci pour tes conseils pertinents et pour ton soutien permanent.*

*Nouria, merci pour ton soutien et pour tes conseils. Je n'oublierai jamais les moments qu'on a passé ensemble en France.*

*Houda, ta compagnie était un grand soulagement pour éviter la solitude de longues heures devant l'ordinateur. Merci pour tes conseils pratiques.*

*A mes amies Samiha, Wafa, Imène, Hasna et Nawel merci pour vos encouragements*

*Abdelhalim KHENCHOUCHE, merci pour tes conseils et tes encouragements. Merci pour ta lecture critique.*

*Monsieur ROUABEH maître de conférences à la faculté des sciences de la nature et la vie, merci pour vos conseils et votre aide pour le traitement logistique des données.*

*Madame le Professeur ZAIDI, merci pour les documents que vous m'avez fourni et pour vos conseils.*

*Enfin la difficulté tient plutôt dans le fait de n'oublier personne dans mes remerciements. C'est peut-être la tâche la plus difficile. J'exprime toute ma gratitude envers les personnes dont le nom n'apparaîtrait pas dans cette page et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre. Ils se reconnaîtront : merci à tous et pour tout !*

---

# SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des annexes

## **CHAPITRE I: INTRODUCTION**

1	INTRODUCTION .....	1
1-1	PROBLEMATIQUE .....	3
1-2	OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	5

## **CHAPITRE II: REVUE DE LA LITTERATURE**

1	EPIDEMIOLOGIE .....	6
1-1	Facteurs de risque .....	8
2	CLINIQUE .....	11
3	RADIOLOGIE .....	12
4	HISTORIQUE DES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES .....	13
4-1	Classification de l'hôpital Sainte-Anne .....	13
4-2	Classification de l'OMS 2007 .....	15
4-3	Classification de l'OMS 2016 .....	16
5	PRINCIPALES ALTERATIONS MOLECULAIRES .....	18
5-1	Isocitrate déhydrogénase et gliomagenèse .....	18
5-2	Histones et gliomes de la ligne médiane .....	23
5-3	Codélétion 1p/19q .....	24
5-4	Mutation de l'ATRX .....	26
5-5	Mutation P53 .....	27
5-6	Amplification de l'EGFR (epithelial growth factor receptor) .....	27
6	VOIES DE LA GLIOMAGENESE .....	29

**CHAPITRE III: MATERIEL ET METHODES**

<b>1</b>	Type de l'étude.....	32
<b>2</b>	Population de l'étude .....	32
	<b>2-1</b> Critères d'illigibilité.....	32
	<b>2-1-1</b> Critères d'inclusion.....	32
	<b>2-1-2</b> Critères de non inclusion.....	32
	<b>2-1-3</b> Critères d'exclusion .....	33
	<b>2-2</b> Caractéristiques de la population d'étude .....	33
<b>3</b>	Méthodes .....	33
	<b>3-1</b> Recueil et traitement des données.....	33
	<b>3-2</b> Analyse statistique.....	34
<b>4</b>	Etapes techniques.....	34
	<b>4-1</b> Fixation .....	34
	<b>4-2</b> Etape macroscopique.....	34
	<b>4-3</b> Etape de déshydratation .....	35
	<b>4-4</b> Inclusion en paraffine.....	35
	<b>4-5</b> Confection des coupes.....	35
	<b>4-6</b> Coloration standard .....	35
	<b>4-7</b> Colorations spéciales .....	35
	<b>4-8</b> Montage des lames .....	35
	<b>4-9</b> Lecture des lames .....	35
<b>5</b>	Technique immunohistochimique .....	36
	<b>5-1</b> Règles d'interprétation.....	37
	<b>5-1-1</b> Glial fibrillary acidic protein (GFAP).....	37
	<b>5-1-2</b> Oligodendrocyte Transcription Factor 2 (Olig2) .....	37
	<b>5-1-3</b> Isocitrate déshydrogénase (IDH).....	37
	<b>5-1-4</b> Vimentine.....	38
	<b>5-1-5</b> Internexine alpha (INA).....	38
	<b>5-1-6</b> Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX) .....	38
	<b>5-1-7</b> H3K27M .....	39
	<b>5-1-8</b> P53.....	39
	<b>5-1-9</b> Ki67.....	39
	<b>5-1-10</b> Epithelial growth factor receptor (EGFR) .....	39
<b>6</b>	Techniques de biologie moléculaire.....	40

6-1	L'hybridation insitu fluorescente (FISH) .....	40
6-2	Polymerase chain reaction (PCR).....	40
7	Classification moléculaire .....	40
7-1	Critères morphologiques .....	41
7-2	Diagnostic intégré .....	42
7-2-1	Astrocytomes diffus et anaplasiques .....	42
7-2-2	Glioblastomes.....	43
7-2-3	Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M mut .....	44
7-2-4	Oligodendrogliomes et oligodendrogliomes anaplasiques, IDHm et 1p/19q codéleté .....	44
7-2-5	Oligoastrocytomes, NOS .....	45

#### **CHAPITRE IV: RESULTATS**

1	ETUDE DESCRIPTIVE .....	47
1-1	Données épidémiologiques .....	47
1-1-1	Fréquence des gliomes diffus .....	47
1-1-2	Répartition des gliomes selon le sexe.....	48
1-1-3	Répartition des gliomes selon l'âge de survenue .....	48
1-1-4	Répartition de l'âge de survenue des gliomes selon le sexe .....	49
1-1-5	Répartition des gliomes selon la nature du prélèvement.....	49
1-1-6	Répartition des gliomes en fonction de la taille .....	50
1-1-7	Répartition des gliomes en fonction du côté atteint.....	50
1-1-8	Répartition des gliomes en fonction de la localisation.....	51
1-1-9	Répartition des gliomes en fonction de la localisation unique ou multiple .....	51
1-1-10	Répartition de la localisation des gliomes en fonction du côté atteint.....	53
1-1-11	Répartition des gliomes en fonction des signes cliniques.....	54
1-1-12	Pathologies associées aux gliomes .....	54
1-2	Données anatomopathologiques .....	55
1-2-1	Répartition des gliomes en fonction du type histologique.....	55
1-2-2	Répartition des gliomes en fonction du grade.....	56
1-2-3	Répartition des gliomes en fonction du type histologique et du grade.....	57
1-2-4	Répartition des types histologiques des gliomes en fonction des classes d'âge .....	58
1-2-5	Répartition du type histologique des gliomes en fonction du sexe .....	60

---

1-2-6	Répartition du grade des gliomes en fonction de l'âge .....	61
1-2-7	Répartition du grade des gliomes en fonction du sexe.....	61
1-3	Données de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire .....	62
1-3-1	Répartition des gliomes en fonction de la mutation IDH .....	62
1-3-2	Répartition de la mutation IDH en fonction du type histologique .....	63
1-3-3	Répartition des gliomes en fonction de l'expression de l'INA.....	64
1-3-4	Répartition des gliomes en fonction de la mutation ATRX.....	64
1-3-5	Répartition des gliomes en fonction de la mutation P53 .....	65
1-3-6	Répartition des gliomes en fonction de la surexpression de l'EGFR .....	65
1-3-7	Répartition des gliomes de ligne médiane en fonction de la mutation H3K27M .....	66
1-3-8	Répartition des gliomes en fonction de l'expression de la vimentine .....	67
1-3-9	Répartition des gliomes en fonction de la présence de codéletion 1p/19q .....	67
1-4	Récidive tumorale .....	68
<b>2</b>	<b>ETUDE ANALYTIQUE .....</b>	<b>69</b>
2-1	Corrélation entre le type histologique des gliomes et le sexe .....	69
2-2	Corrélation entre le type histologique et l'âge de survenue des gliomes .....	70
2-3	Corrélation entre le type histologique des gliomes et la localisation .....	71
2-4	Corrélation entre le grade des gliomes et la localisation .....	71
2-5	Corrélation entre le grade des gliomes et l'âge de survenue .....	72
2-6	Corrélation entre la présence de mutation IDH et le type histologique .....	72
2-7	Corrélation entre la présence de mutation IDH et le grade.....	73
2-8	Corrélation entre la présence de mutation IDH et l'âge de survenue .....	73
2-9	Corrélation entre la présence de mutation IDH et le sexe.....	74
2-10	Corrélation entre la présence de mutation IDH et la localisation.....	74
2-11	Corrélation entre la présence des mutations IDH et ATRX .....	75
2-12	Corrélation entre la présence des mutations IDH et P53 .....	75
2-13	Corrélation en fonction de la mutation IDH et la surexpression EGFR.....	76
2-14	Corrélation entre la mutation ATRX et le type histologique .....	76
2-15	Corrélation entre la mutation ATRX et le grade.....	77
2-16	Corrélation entre les mutations ATRX et P53 .....	77
2-17	Corrélation entre les mutations ATRX et P53 dans les gliomes IDH muté .....	78
2-18	Corrélation entre l'expression de P53 et le type histologique .....	78
2-19	Corrélation entre l'expression du P53 et le grade.....	79
2-20	Corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le type histologique .....	79

<b>2-21</b>	Corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le grade .....	80
<b>2-22</b>	Corrélation entre la mutation P53 et la surexpression l'EGFR .....	80
<b>2-23</b>	Corrélation entre la mutation P53 et la surexpression l'EGFR dans les gliomes IDH muté .....	81
<b>2-24</b>	Corrélation entre l'expression de l'INA et le type histologique.....	81
<b>2-25</b>	Corrélation entre la positivité de la vimentine et le type histologique.....	82
<b>2-26</b>	Etude Comparative entre les astrocytomes IDH muté et IDHwt .....	83
<b>CHAPITRE V: ICONOGRAPHIE.....</b>		<b>85</b>
<b>CHAPITRE VI: DISCUSSION</b>		
<b>1</b>	Etude des caractéristiques cliniques et histologiques .....	101
<b>1-1</b>	Sexe .....	101
<b>1-2</b>	Age .....	102
<b>1-3</b>	Types histologiques .....	104
<b>1-4</b>	Grade .....	112
<b>1-5</b>	Localisation .....	113
<b>2</b>	Etude des caractéristiques moléculaires .....	114
<b>2-1</b>	Statut mutationnel IDH1/2 .....	114
<b>2-1-1</b>	Statut mutationnel IDH1/2 et âge .....	117
<b>2-1-2</b>	Statut mutationnel IDH1/2 et sexe .....	118
<b>2-1-3</b>	Statut mutationnel IDH1/2 et localisation .....	118
<b>2-1-4</b>	Statut mutationnel IDH1/2 et type histologique .....	119
<b>2-1-5</b>	Statut mutationnel IDH1/2 et grade .....	122
<b>2-2</b>	Mutations ATRX et P53.....	123
<b>2-3</b>	Amplification de l'EGFR .....	124
<b>2-4</b>	Codélétion 1p/19q.....	125
<b>2-5</b>	Internexine alpha .....	127
<b>2-6</b>	Vimentine .....	127
<b>2-7</b>	Mutation des histones .....	127
<b>RECOMMANDATIONS.....</b>		<b>129</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>		<b>132</b>
<b>REFERENCES</b>		
<b>ANNEXES</b>		
<b>RESUMES</b>		

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**A:** Astrocytome

**AA:** Astrocytome anaplasique

**ATRX:** Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked

**CBTRUS:** Central Brain Tumor Registry of the United States

**CGH:** Comparative genomic hybridation

**CIMPACT-NOW:** The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy)

**DAXX:** Death-associated protein 6

**EGF:** Epithelial growth factor

**EGFR:** Epithelial growth factor receptor

**FISH:** Hybridation insitu fluorescente

**G H3K27M:** Gliome diffus H3K27M

**G:** Grade

**GBM:** Glioblastome

**GBMG:** Glioblastome à cellules géantes

**GBMO:** Glioblastome avec composante oligodendrogliale

**GFAP:** Glial fibrillary acidic protein

**GH3K27M:** Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté

**GS:** Gliosarcome

**HIC:** Hypertension intracrânienne

**HIF:** Hypoxia-inducible factor

**HTA:** Hypertension artérielle

**H3K27M:** Histone 3 K27 Méthionine

**IC:** Intervalle de confiance

**IDH:** Isocitrate Déhydrogénase

**IDHm:** IDH muté

**IDHwt:** IDH wildtype

**Ig:** Immunoglobulines

**IHC:** Immunohistochimie

**INA:** Internexine alpha

**IRM:** Imagerie par résonance magnétique

**LOH:** Perte d'hétérozygotie

**MGMT:** Méthylation O6-methylguanine-DNA methyltransferase

**NEC:** Not Elsewhere Classified

**NGS:** Next generation sequencing

**NOS:** Not otherwise specified

**O:** Oligodendrogliome

**OA:** Oligodendrogliome anaplasique

**Oa:** Oligoastrocytome

**OaA:** Oligoastrocytome anaplasique

**Olig2:** Oligodendrocyte Transcription Factor 2

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**OR:** Odds ratio

**PCR:** Polymerase chain reaction

**PEC:** Prolifération endothéliocapillaire

**PNET:** Tumeurs neuroectodermiques périphériques

**POLA:** Prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques

**RR:** Risque relatif

**SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results

**SNC:** Système nerveux central

**TGN:** Tumeurs glioneurales

**TGNM:** Tumeurs glioneurales malignes

**vs:** Versus

**Wt:** Wild type

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1:</b> Principales altérations dans les syndromes de prédisposition génétique aux GBM.....	11
<b>Tableau 2:</b> Différents types histologiques des gliomes diffus et leurs grades (OMS 2007).....	15
<b>Tableau 3:</b> Différents types histologiques des gliomes diffus et leurs grades (OMS 2016).....	17
<b>Tableau 4:</b> Fréquence des mutations spécifiques IDH dans les gliomes.....	19
<b>Tableau 5:</b> Différents anticorps utilisés.....	36
<b>Tableau 6:</b> Répartition des gliomes diffus selon le sexe .....	48
<b>Tableau 7:</b> Répartition des gliomes diffus selon l'âge de survenue .....	48
<b>Tableau 8:</b> Répartition des gliomes difus selon la nature du prélèvement .....	49
<b>Tableau 9:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de la localisation unique ou multiple .....	51
<b>Tableau 10:</b> Répartition des gliomes diffus en cas de localisation unique.....	52
<b>Tableau 11:</b> Répartition des gliomes diffus en cas de localisations multiples.....	52
<b>Tableau 12:</b> Répartition de la localisation des gliomes diffus en fonction du côté atteint .....	53
<b>Tableau 13:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction des signes cliniques.....	54
<b>Tableau 14:</b> Pathologies associées aux gliomes diffus.....	54
<b>Tableau 15:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction du type histologique selon les classifications 2007 et 2016.....	55
<b>Tableau 16:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction du grade selon les classifications 2007 et 2016 .....	56
<b>Tableau 17:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction du type histologique et le grade selon les classifications 2007 et 2016.....	57
<b>Tableau 18:</b> Répartition des types histologiques des gliomes diffus en fonction de l'âge selon la classification 2007 .....	58
<b>Tableau 19:</b> Répartition des types histologiques des gliomes diffus en fonction de l'âge selon la classification 2016.....	59
<b>Tableau 20:</b> Répartition du type histologique des gliomes diffus en fonction du sexe.....	60
<b>Tableau 21:</b> Répartition du grade des gliomes diffus en fonction de l'âge.....	61
<b>Tableau 22:</b> Répartition du grade des gliomes diffus en fonction du sexe.....	61
<b>Tableau 23:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de la mutation IDH.....	62

<b>Tableau 24:</b> Répartition de la mutation IDH en fonction du type histologique.....	63
<b>Tableau 25:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de l'expression de l'INA.....	64
<b>Tableau 26:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de la mutation de l'ATRX.....	64
<b>Tableau 27:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de la mutation p53.....	65
<b>Tableau 28:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de la surexpression de l'EGFR.....	65
<b>Tableau 29:</b> Répartition des gliomes diffus de la ligne médiane en fonction de la présence de mutation H3K27M.....	66
<b>Tableau 30:</b> Caractéristiques des patients atteints de gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté.....	66
<b>Tableau 31:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction de l'expression de la vimentine.....	67
<b>Tableau 32:</b> Cas de gliomes diffus ayant récidivé.....	68
<b>Tableau 33:</b> Corrélacion entre le type histologique des gliomes diffus et le sexe .....	69
<b>Tableau 34:</b> Corrélacion entre le type histologique et l'âge de survenue des gliomes diffus.....	70
<b>Tableau 35:</b> Corrélacion entre le type histologique des gliomes diffus et la localisation.....	71
<b>Tableau 36:</b> Corrélacion entre le grade des gliomes diffus et la localisation.....	71
<b>Tableau 37:</b> Corrélacion entre le grade des gliomes diffus et l'âge de survenue .....	72
<b>Tableau 38:</b> Corrélacion entre la présence de mutation IDH et le type histologique .....	72
<b>Tableau 39:</b> Corrélacion entre la présence de mutation IDH et le grade.....	73
<b>Tableau 40:</b> Corrélacion entre la présence de mutation IDH et l'âge de survenue.....	73
<b>Tableau 41:</b> Corrélacion entre la présence de mutation IDH et le sexe.....	74
<b>Tableau 42:</b> Corrélacion entre la présence de mutation IDH et la localisation.....	74
<b>Tableau 43:</b> Corrélacion entre la présence des mutations IDH et ATRX.....	75
<b>Tableau 44:</b> Corrélacion entre la présence des mutations IDH et p53.....	75
<b>Tableau 45:</b> Corrélacion entre la mutation IDH et la surexpression EGFR.....	76
<b>Tableau 46:</b> Corrélacion entre la mutation ATRX et le type histologique.....	76
<b>Tableau 47:</b> Corrélacion entre la mutation ATRX et le grade.....	77
<b>Tableau 48:</b> Corrélacion entre les mutations ATRX et p53.....	77
<b>Tableau 49:</b> Corrélacion entre les mutations ATRX et p53 dans les gliomes IDHm.....	78
<b>Tableau 50:</b> Corrélacion entre la mutation p53 et le type histologique.....	78
<b>Tableau 51:</b> Corrélacion entre la mutation p53 et le grade.....	79
<b>Tableau 52:</b> Corrélacion entre la surexpression de l'EGFR et le type histologique.....	79
<b>Tableau 53:</b> Corrélacion entre la surexpression de l'EGFR et le grade.....	80
<b>Tableau 54:</b> Corrélacion entre la mutation p53 et la surexpression de l'EGFR.....	80

<b>Tableau 55:</b> Corrélation entre la mutation p53 et la surexpression EGFR dans les gliomes IDHm.....	81
<b>Tableau 56:</b> Corrélation entre l'expression de l'INA et le type histologique.....	81
<b>Tableau 57:</b> Corrélation entre la positivité de la vimentine et le type histologique.....	82
<b>Tableau 58:</b> Etude Comparative entre les astrocytomes IDHm et IDHwt.....	83
<b>Tableau 59:</b> Répartition des gliomes diffus selon le sexe dans les différentes études.....	102
<b>Tableau 60:</b> Médiane d'âge des patients atteints de gliomes diffus dans les différentes études.....	103
<b>Tableau 61:</b> Fréquence des différents types histologiques des gliomes diffus dans les différentes études.....	107
<b>Tableau 62:</b> Répartition des gliomes diffus en fonction des grades dans les différentes études.....	113
<b>Tableau 63:</b> Fréquence des mutations IDH1/2 dans les gliomes diffus.....	116
<b>Tableau 64:</b> Fréquence des mutations IDH1/2 dans les différents types histologiques des gliomes diffus dans les différentes études.....	121
<b>Tableau 65:</b> Fréquence de mutations IDH1/2 selon les grades dans les différentes études.....	122

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Répartition du taux d'incidence standardisée des tumeurs cérébrales malignes dans le monde chez les deux sexes. (Globocan 2012).....	7
<b>Figure 2:</b> Taux d'incidence standardisée et de mortalité des cancers les plus fréquents en Algérie et dans les pays en voie de développement. (Globocan 2012).....	7
<b>Figure 3:</b> Signes cliniques des tumeurs cérébrales en fonction de la topographie tumorale...	12
<b>Figure 4:</b> Glioblastome, tumeur avec nécrose centrale et œdème périlésionnel.....	13
<b>Figure 5:</b> Représentation schématique des deux composantes tumorales des gliomes diffus.....	14
<b>Figure 6:</b> Mécanismes des mutations IDH1/2.....	18
<b>Figure 7:</b> Mutations IDH1 et IDH2 dans les gliomes humains.....	20
<b>Figure 8:</b> Taux de survie des patients en fonction de la présence ou l'absence de mutation IDH.....	21
<b>Figure 9:</b> Rôle de l'immunohistochimie avec l'anticorps IDH1R132H dans la distinction entre l'astrocytome de grade II et la gliose réactionnelle.....	22
<b>Figure 10:</b> Exemple de mutation IDH1 au niveau du codon 132 détectée par séquençage....	23
<b>Figure 11:</b> Translocation responsable de la codélétion 1p/19q.....	25
<b>Figure 12:</b> Codélétion 1p/19q (technique FISH).....	26
<b>Figure 13:</b> Voies moléculaires dans les gliomes de bas grade au cours de la gliomagenèse.....	31
<b>Figure 14:</b> Algorithme du diagnostic intégré des gliomes diffus.....	42
<b>Figure 15:</b> Fréquence des tumeurs cérébrales du 01 Janvier 2012 au 31 Décembre 2016 au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique (CHU de Sétif).....	47
<b>Figure 16:</b> Répartition de l'âge de survenue selon le sexe.....	49
<b>Figure 17:</b> Répartition en fonction du côté atteint.....	50
<b>Figure 18:</b> Répartition en fonction de la localisation.....	51
<b>Figure 19:</b> Pièce de résection chirurgicale, prélèvement tumoral adressé fragmenté.....	85
<b>Figure 20:</b> Gliosarcome, (coloration de la réticuline).....	85
<b>Figure 21:</b> Glioblastome, marquage à la GFAP.....	86
<b>Figure 22:</b> Oligodendrogliome, marquage cytoplasmique des minigémistocytes à la GFAP.....	86
<b>Figure 23:</b> Oligodendrogliome (marquage à Olig2).....	87
<b>Figure 24:</b> Oligodendrogliome, marquage cytoplasmique à IDH1R132H.....	87

<b>Figure 25:</b> Astrocytome diffus IDH muté.....	88
<b>Figure 26:</b> Glioblastome, absence d'expression de IDH1R132H.....	88
<b>Figure 27:</b> Oligodendrogliome (marquage à la vimentine).....	89
<b>Figure 28:</b> Glioblastome (marquage à la vimentine).....	89
<b>Figure 29:</b> Astrocytome diffus, (marquage de l'INA) trame axonale résiduelle.....	90
<b>Figure 30:</b> Oligodendrogliome (marquage à l'INA).....	90
<b>Figure 31:</b> Astrocytome, expression nucléaire de l'ATRAX maintenue.....	91
<b>Figure 32:</b> Astrocytome diffus IDH muté, perte d'expression de l'ATRAX.....	91
<b>Figure 33 :</b> Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté.....	92
<b>Figure 34:</b> Glioblastome (marquage à la P53).....	92
<b>Figure 35 :</b> Oligodendrogliome, marquage au ki67.....	93
<b>Figure 36:</b> Glioblastome, EGFR: score 1.....	93
<b>Figure 37:</b> Glioblastome, EGFR score 2.....	94
<b>Figure 38:</b> Glioblastome, EGFR score 3.....	94
<b>Figure 39:</b> Prolifération endothéliocapillaire.....	95
<b>Figure 40:</b> Glioblastome, nécrose tumorale.....	95
<b>Figure 41:</b> Glioblastome, Nécrose tumorale palissadique.....	96
<b>Figure 42:</b> Astrocytome diffus GII .....	96
<b>Figure 43:</b> Astrocytome anaplasique GIII.....	97
<b>Figure 44:</b> Oligodendrogliome GII aspect en nids d'abeille.....	97
<b>Figure 45:</b> Oligodendrogliome, aspect de satellitose.....	98
<b>Figure 46:</b> Oligoastrocytome, comportant deux contingents tumoraux distincts.....	98
<b>Figure 47:</b> Gliosarcome, alternance de deux composantes gliale et sarcomateuse.....	99
<b>Figure 48:</b> Gliosarcome, aspect en mosaïque à la GFAP.....	99
<b>Figure 49:</b> Gliosarcome, marquage des cellules gliales à l'Olig2.....	100
<b>Figure 50:</b> Gliosarcome, marquage à la vimentine.....	100
<b>Figure 51:</b> Différences observées dans la fréquence des différents types histologiques des gliomes selon les classifications OMS 2007 et 2016 dans notre série.....	110
<b>Figure 52:</b> Différences observées dans la fréquence des différents types histologiques des gliomes selon les classifications OMS 2007 et 2016 dans l'étude POLA.....	111
<b>Figure 53:</b> Différences observées dans la fréquence des différents types histologiques des gliomes selon les classifications OMS 2007 et 2016 dans l'étude de Iuchi.....	111
<b>Figure 54 :</b> Algorithme décisionnel proposé par les auteurs pour le diagnostic des gliomes diffus de l'adulte .....	130

## **LISTE DES ANNEXES**

**Annexe 1:** Guidelines du consensus de Haarlem

**Annexe 2:** Fiche d'exploitation des données des patients atteints de gliomes diffus

**Annexe 3:** Caractéristiques des patients atteints de gliomes IDH muté

**Annexe 4:** Fiche de demande d'examen neuropathologique

## 1- INTRODUCTION

Les gliomes diffus sont des tumeurs agressives caractérisés par un mauvais pronostic et une survie courte. Plus de la moitié des gliomes (66 %) sont malins [1]. L'incidence annuelle mondiale est de 5 cas/an pour 100.000 habitants pour l'ensemble des gliomes. Elle se situe entre 2,8 et 4,7 cas/an pour 100.000 habitants pour les glioblastomes (GBM) [2]. En Europe, l'incidence annuelle est de 4,8 cas/100.000 habitants pour les astrocytomes, et 0,4 cas/100.000 habitants pour les oligodendrogliomes [3].

Les gliomes diffus de l'adulte sont les tumeurs cérébrales les plus agressives, caractérisés par une évolution rapide et la possibilité de progression vers un grade plus élevé. Ils sont caractérisés également par l'infiltration des structures adjacentes et l'absence de limites distinctes entre la tumeur et le parenchyme cérébral adjacent rendant l'exérèse totale difficile [4].

Dans la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2007, les gliomes diffus sont classés selon des critères morphologiques en oligodendrogliome, astrocytome, oligoastrocytome et GBM. Ils sont gradés en grade (G) II, III, ou IV selon la présence de certains critères histologiques : atypies cytonucléaires, mitoses, prolifération endothéliocapillaire (PEC) ou microvasculaire et nécrose tumorale [5]. Par exemple, les tumeurs de phénotype astrocytaire sont toutes classées en astrocytome même si la clinique et l'évolution sont différentes.

Cette classification, universellement reconnue, a été utilisée dans tous les essais cliniques. Plusieurs publications ont souligné son manque de reproductibilité, lié à l'utilisation de critères morphologiques subjectifs source d'un taux de discordance interobservateur élevé en termes de grade et de linéage [6–8]. En plus, la classification de l'OMS ne tient pas compte de l'hétérogénéité tumorale ni des données de la clinique et de l'imagerie.

La compréhension de la gliomagenèse est améliorée par l'identification en premier de la codélétion 1p/19q associée à un phénotype oligodendrogliol et à un meilleur pronostic avec une meilleure réponse à la chimiothérapie [9]. Plus récemment (2008), l'analyse génomique des gliomes a permis de mettre en évidence la mutation du gène isocitrate déhydrogénase (IDH), un phénomène précoce dans la tumorigenèse gliale [10]. Cette mutation est retrouvée dans les gliomes de G II et de G III et dans les GBM secondaires. Elle est considérée comme un facteur pronostique indépendant prédictif de la réponse au traitement et d'un meilleur pronostic en terme de survie [11,12].

Ces nouvelles données moléculaires ont bouleversé la classification histologique en vigueur, comme en témoigne le consensus de Haarlem [13], lors de la réunion de la société internationale de Neuropathologie, qui a établi des recommandations pour intégrer les données moléculaires dans le diagnostic des tumeurs du SNC. Ces recommandations avaient pour objectif de préparer la mise à jour de la classification de l'OMS 2007 s'annonçant comme un évènement majeur dans le diagnostic, et donc la prise en charge, de ces tumeurs [14].

Le consensus a établi des guidelines sur la façon d'intégrer les données moléculaires aux critères diagnostiques [13]. Parmi ces recommandations, on cite:

- (1) Les différentes entités doivent être définies d'une façon rigoureuse afin d'optimiser la reproductibilité interobservateur pour une bonne conduite clinique prédictive et thérapeutique.
- (2) Le diagnostic doit être stratifié comportant la classification histologique, le grade OMS et les données moléculaires « diagnostic intégré » (annexe 1).

La nouvelle classification de l'OMS apparue en 2016 a reconnu que pour le même aspect morphologique d'une tumeur gliale, il existe plusieurs types moléculaires avec des pronostics différents et des implications thérapeutiques variables selon le type moléculaire. Cette classification a une meilleure valeur pronostique pour les gliomes diffus [9].

L'intégration des données moléculaires dans les critères diagnostiques des gliomes diffus a amélioré le niveau d'objectivité dont souffre la classification de l'OMS 2007.

Même si le démembrement des GBM n'a pas encore d'impact thérapeutique, il permet déjà de stratifier les patients dans des groupes de pronostics différents pour d'éventuels essais thérapeutiques, il en aura très certainement dans les années à venir du fait du développement de thérapies moléculaires ciblées (inhibiteurs des protéines IDH1/2 mutées et inhibiteurs des histones mutées) [15–18].

## 1-1 PROBLEMATIQUE

La classification de l'OMS 2007, internationalement reconnue, représentait pendant longtemps la référence pour la prise en charge thérapeutique des gliomes diffus malgré qu'elle souffrait d'un défaut majeur de reproductibilité, et ceci pour plusieurs raisons:

➤ Les tumeurs gliales sont très hétérogènes, elles prennent naissance des cellules de phénotype astrocytaire, oligodendrogial ou plus indifférenciées, appelées progénitrices, ayant des capacités de se différencier dans le sens astrocytaire ou oligodendrocytaire. Cette hétérogénéité explique la difficulté de reconnaître la nature des cellules tumorales (astrocytes versus (vs) oligodendrocytes) [19].

➤ Il est possible de trouver au sein d'une même lésion plusieurs grades évolutifs, or la classification de l'OMS ne prend pas en compte cette hétérogénéité tumorale et ne fait pas de distinction entre les cellules tumorales et le parenchyme cérébral résiduel infiltré [20].

➤ Cette classification, ne tient pas compte également des données de la clinique ni de l'imagerie médicale.

En raison de ces critères purement morphologiques, une importante variabilité inter et intra observateurs [6–8,21,22] engendre fréquemment des difficultés pour les cliniciens dans la prise en charge thérapeutique des patients [6].

Depuis la mise en évidence des altérations moléculaires des gliomes diffus comme la mutation du gène IDH et la codélétion 1p/19q, qui sont considérées actuellement comme des facteurs prédictifs de chimiosensibilité et d'un meilleur pronostic, plusieurs classifications ont été proposées afin d'améliorer la reproductibilité de la classification de l'OMS 2007. Dans la nouvelle classification de l'OMS 2016, les données moléculaires ont été intégrées dans le diagnostic des gliomes diffus avec émergence du concept de « diagnostic intégré ».

Les nouvelles recommandations de cette classification ont pour but de diminuer la variabilité interobservateur en assurant une objectivité des critères diagnostiques et d'améliorer la prise en charge des patients par leur stratification dans des groupes homogènes.

L'exemple est celui des oligoastrocytomes qui souffrait d'une grande variabilité interobservateur. L'analyse génomique de ces tumeurs suggère qu'il s'agit d'une tumeur monoclonale qui diffère dans la présentation clinique et le comportement biologique par la mise en évidence d'altérations génétiques identiques à celles observées dans tous les gliomes diffus [23].

En intégrant les données moléculaires (IDH, codélétion 1p/19q), ces tumeurs sont classées dans des groupes homogènes soit en oligodendrogliomes ou en astrocytomes. Les vrais oligoastrocytomes avec des anomalies moléculaires caractéristiques des deux types histologiques sont rares [14].

En Algérie, peu d'études se sont intéressées aux tumeurs cérébrales [24]. Il n'y a pas d'études publiées concernant les caractéristiques moléculaires des tumeurs cérébrales en particulier les gliomes diffus de l'adulte.

Pour ces raisons, notre étude s'est intéressée à la recherche des différentes altérations moléculaires qui caractérisent les gliomes diffus diagnostiqués au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Sétif et de les reclasser selon la nouvelle classification de l'OMS 2016.

## **1-2 OBJECTIFS DE L'ETUDE**

➤ **Objectif principal:**

- ✓ Décrire le profil anatomopathologique des gliomes diffus de l'adulte diagnostiqués au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU SAADNA Abdenmour Sétif
- ✓ Etablir une classification histomoléculaire

➤ **Objectifs secondaires:**

- ✓ Estimer la fréquence des gliomes diffus par rapport à l'ensemble des tumeurs cérébrales diagnostiquées au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique
- ✓ Décrire le profil épidémiologique des gliomes diffus de l'adulte
- ✓ Evaluer les corrélations anatomocliniques
- ✓ Rechercher des facteurs prédisposants ou de pathologies associées

## **1- EPIDEMIOLOGIE**

Les différents travaux descriptifs ont identifié une augmentation de l'incidence annuelle des tumeurs cérébrales primitives dans les pays industrialisés. Les raisons essentielles sont le vieillissement de la population et l'amélioration de l'accès à l'imagerie [25].

Aux états unis, selon les données de the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) des tumeurs cérébrales (2008-2012), l'incidence la plus élevée était celle des GBM (3,20/100.000 habitants), suivie des astrocytomes (0,53/100.000 habitants). Les nouveaux cas de GBM estimés pour les années 2015 et 2016 étaient respectivement 11.890 et 12.120 nouveaux cas. Les gliomes diffus représentaient 27% de l'ensemble des tumeurs du SNC. Les gliomes de phénotype astrocytaire représentaient 75% de l'ensemble des gliomes [26]. Les GBM sont plus fréquents chez les sujets âgés. Leur incidence augmente avec l'âge, avec des taux élevés entre 75 et 84 ans. Ils sont 1,6 fois plus fréquents chez le sexe masculin [26].

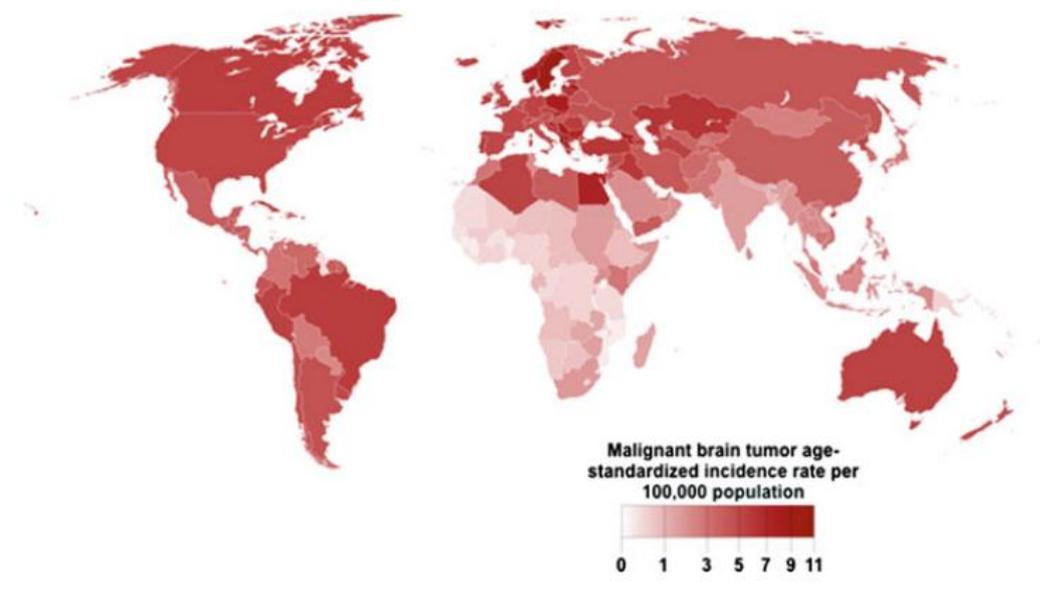
Selon les résultats de la base des données de « Surveillance, Epidemiology, and End Results » (SEER), l'incidence annuelle standardisée (par 100.000 habitants) entre 1973-2014 était 6,9 pour l'ensemble des gliomes, 4,1 pour les GBM, 1,7 pour les astrocytomes, et 0,5 pour les oligodendrogliomes. Les GBM représentaient 58,7 %, les astrocytomes 24,7 %, les oligodendrogliomes 7,3 % et les oligoastrocytomes 2,8 % [27].

En France, les tumeurs primitives du SNC, tous types histologiques confondus, ont un taux d'incidence globale de 18 cas pour 100.000 habitants par an (données du recensement national histologique des tumeurs du SNC, publiées en 2012). Parmi ces tumeurs, 50 % correspondaient à des gliomes, amenant le taux d'incidence pour ce type tumoral à 8 cas pour 100.000 habitants par an. Chez l'adulte, les gliomes malins représentaient 2 à 3 % de l'ensemble des cancers. Le nombre de nouveaux cas histologiques diagnostiqués en France métropolitaine est estimé à 2000 cas par an [28,29].

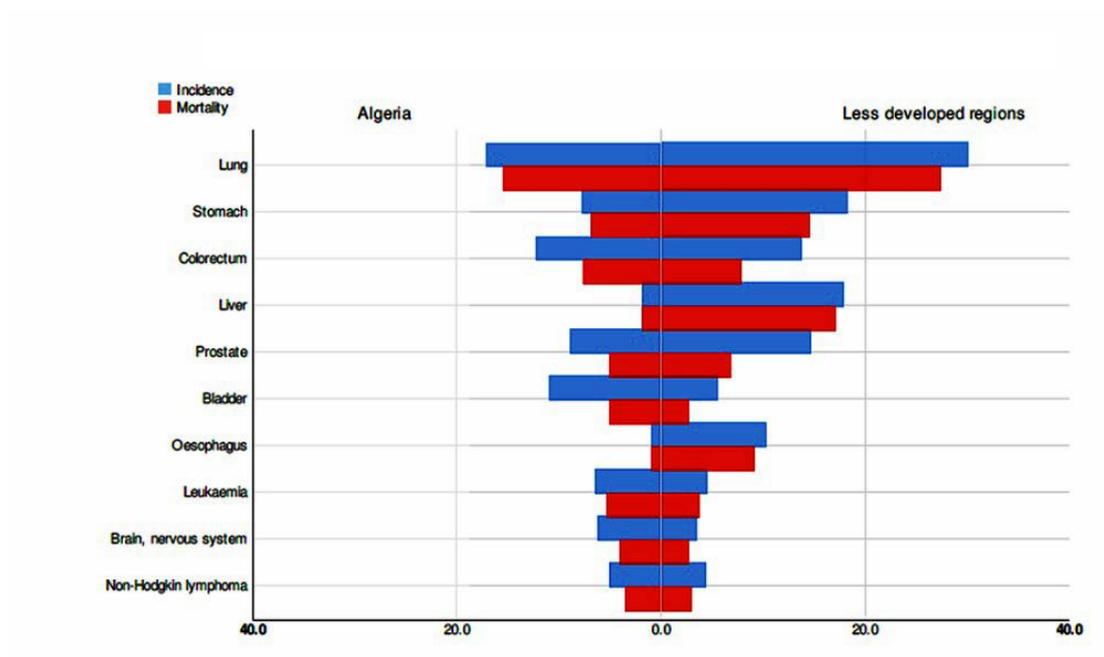
En Angleterre, durant la période 2006-2011, l'incidence standardisée annuelle était de 4,64/100.000 habitants. L'incidence augmentait avec l'âge. La survie moyenne des patients atteints de GBM était 6,1 mois. Le taux de survie était de 28,4 %, 11,5 % et 3,4 % respectivement à 1, 2 et 5 ans [30].

L'épidémiologie des gliomes au nord d'Afrique (Maroc, Algérie et Tunisie) reste imparfaitement connue. En effet, dans la littérature, les études décrivant l'épidémiologie des tumeurs cérébrales en Afrique du Nord sont rares [31].

Selon les données du Globocan 2012 [32] l'incidence annuelle des tumeurs malignes du SNC (gliomes malins inclus) en Algérie est 5,4 pour 100.000 habitants, les deux sexes confondus (figure 1). Elles sont situées au 9<sup>ème</sup> rang des cancers les plus fréquents en Algérie (figure 2).



**Figure 1:** Répartition du taux d'incidence standardisée des tumeurs cérébrales malignes dans le monde chez les deux sexes. (Globocan 2012) [33]



**Figure 2:** Taux d'incidence standardisée et de mortalité des cancers les plus fréquents en Algérie et dans les pays en voie de développement. (Globocan 2012) [32]

Les gliomes diffus se localisent préférentiellement au niveau des hémisphères cérébraux. Plus rarement, ils sont localisés au niveau de la fosse postérieure ou la ligne médiane.

Leur pronostic reste très sombre, la récurrence est très fréquente et la survie moyenne estimée est faible. La survie à 05 ans est plus courte par rapport aux autres cancers avec une médiane de survie entre 9 et 12 mois pour les gliomes de haut grade [1]. Moins de 5 % des patients diagnostiqués entre 1995 et 2006 ont survécu 5 ans après le diagnostic [34]. L'âge du patient au moment du diagnostic, Le grade du gliome, et la qualité de la résection chirurgicale étaient les facteurs pronostiques les plus importants pour les patients atteints de gliomes diffus [35]. La découverte de nouvelles altérations moléculaires comme la mutation IDH et la codélétion 1p/19q a permis de définir de nouveaux marqueurs pronostiques prédictifs de la réponse au traitement et d'une survie plus longue [11,36].

### **1-1 Facteurs de risque:**

La compréhension du mécanisme de survenue des tumeurs du SNC est basée sur des études génomiques pour identifier des facteurs génétiques qui modifient le risque de survenue de ces tumeurs et d'éventuelles interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux [2].

Une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales est observée durant la dernière décennie dans plusieurs pays. Ceci est lié probablement à la survie plus longue des différentes populations, l'accès à l'imagerie et l'amélioration du système de santé. Mais ces facteurs n'expliquent pas les différences observées dans l'incidence par sexe et par type histologique.

Plusieurs hypothèses étiologiques en rapport avec des facteurs de risque intrinsèques (sociodémographique, hormonal, immunologique, génétique) et exogènes (radiations ionisantes, champs électromagnétiques, alimentation, infections, pesticides) ont fait l'objet de nombreuses études à la recherche d'interactions entre ces facteurs et les tumeurs du SNC. Le seul facteur de risque prouvé est l'exposition aux radiations ionisantes. Pour les autres facteurs, les résultats sont discordants et non concluants à cause des difficultés dans la mesure de l'exposition [2].

#### **1-1-1 Facteurs sociodémographiques:**

➤ **Age:** L'incidence des gliomes augmente d'une façon linéaire avec l'âge avec un pic de fréquence à partir de 50 ans [28]. L'âge moyen est de 64 ans [26].

➤ **Sexe:** Contrairement aux méningiomes qui prédominent chez le sexe féminin où le rôle des hormones est incriminé, les gliomes diffus sont plus fréquents chez l'homme avec un sexe ratio de 1,5 à 1,8:1 [2,25,26].

**1-1-2 Radiations ionisantes:** Le seul facteur dont le risque cancérigène est prouvé dans les gliomes est l'irradiation (radiations ionisantes à fortes doses et radiothérapie) [1,2,37,38].

**1-1-3 Tabagisme:** Les composés nitrosés, présents dans la fumée de cigarettes sont des carcinogènes connus et susceptibles d'induire des gliomes chez l'animal. Plusieurs études publiées n'ont pas trouvé de relation entre le tabagisme et la survenue des gliomes, qu'il s'agisse du tabagisme actif ou passif [25,39–41]. Une seule étude chinoise a montré qu'il existe une relation significative entre le tabagisme et le décès par gliome [40].

**1-1-4 Consommation d'alcool:** Aucune relation n'a été trouvée entre la consommation d'alcool et le risque de survenue des gliomes.[43,44].

**1-1-5 Consommation du thé vert et du café:** Une étude japonaise récente a montré qu'il existe une relation inverse entre la consommation du café et le risque de survenue de gliomes (03 tasses par jour en moyenne). Par contre, elle n'a pas trouvé de relation significative entre la consommation du thé vert et le risque de survenue de ces tumeurs [45].

**1-1-6 Diabète:** De rares études publiées ont montré que le risque de survenue de gliomes est réduit de 42 % chez les diabétiques [46,47].

**1-1-7 Rôle des médicaments:** La prise régulière de certains médicaments semble diminuer le risque de survenue des gliomes comme les amines glucosidiques [48], la statine [49] et l'aspirine [50]. Par contre, l'utilisation prolongée des contraceptifs oraux [51] et des anti-inflammatoires non stéroïdiens peut augmenter le risque de survenue de ces tumeurs [52].

**1-1-8 Allergie et gliomes:** La réduction du risque de survenue d'une tumeur cérébrale chez les sujets ayant un terrain atopique a été suspectée dès les années 1990 [53]. Les principales affections étudiées témoignant du terrain atopique sont l'asthme, le rhume des foies, l'eczéma et les allergies alimentaires. De nombreuses études ont montré une relation inverse entre l'histoire d'allergie et le risque de développement de gliomes [54,55]. D'autres

études ont montré l'existence d'une relation significative entre la prise prolongée des antihistaminiques, des anti-inflammatoires et le risque de survenue des gliomes [1,52,56–60]. Cette réduction du risque est essentiellement applicable pour les GBM même si le terrain allergique est récent ou il a fait l'objet de traitement. Une méta-analyse récente a confirmé ces résultats (RR: 0,61; IC 95 %: 0,58–0,82) [61]. Dans ce contexte et sur un plan biologique, une réduction significative du taux sérique d'IgE (immunoglobuline E) a été observée chez les patients atteints d'un GBM, indépendamment des traitements en cours [62].

Une réduction similaire du risque de survenue des gliomes (OR: 0,4 ; IC95 % : 0,35- 0,69) a été observée chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux, sclérose en plaque. . .) [25,63,64].

**1-1-9 Utilisation des téléphones mobiles:** La majorité des études portant sur l'utilisation des téléphones mobiles n'ont pas pu confirmer le lien de causalité entre l'utilisation du mobile et le risque de survenue des tumeurs cérébrales [1,37,65–69].

**1-1-10 Conditions socio-économiques:** Peu d'études ont vérifié l'existence de relation entre le niveau socio-économique et le risque de survenue des gliomes. Elles ont montré l'existence d'une relation significative entre le niveau socio-économique élevé et le risque de survenue de gliomes chez les deux sexes [70,71].

**1-1-11 Alimentation :** La consommation d'aliments traités par des produits chimiques comme les nitrosamines et les pesticides semble augmenter le risque de survenue des gliomes malins. A l'inverse, comme les autres cancers, la consommation de fruits et de légumes (carotènes, fibres alimentaires) diminue le risque de survenue de ces tumeurs [25,72].

**1-1-12 Profession:** Les travailleurs des raffineries pétrochimiques, de la fabrication de caoutchouc synthétique, des industries nucléaires et les travailleurs exposés aux métaux présentent un risque modérément plus élevé de développer une tumeur cérébrale que les travailleurs des autres professions.

L'exposition à des produits chimiques agricoles tels que les pesticides, les insecticides et les herbicides, est considérée comme un facteur de risque important de survenue des tumeurs cérébrales[73].

**1-1-13 Infections:** Le Polyomavirus SV40 est considéré comme un facteur de risque dans le développement des tumeurs cérébrales.

**1-1-14 Syndrome de prédisposition génétique aux tumeurs cérébrales:** Les tumeurs cérébrales qui surviennent dans ce contexte représentent environ 5 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte [34].

Les astrocytomes et les GBM qui surviennent avant l'âge de 20 ans sont souvent associés à un syndrome de Turcot type 1 ou à une neurofibromatose type 1.

Une étude danoise a montré que 14 % des familles avec un syndrome de Luncb développeront un gliome diffus avec un risque plus élevé en cas de mutation du gène MSH2 [74].

Les principaux syndromes et les altérations génétiques correspondantes sont représentés dans le tableau 1.

**Tableau 1:** Principales altérations dans les syndromes de prédisposition génétique aux GBM [75]

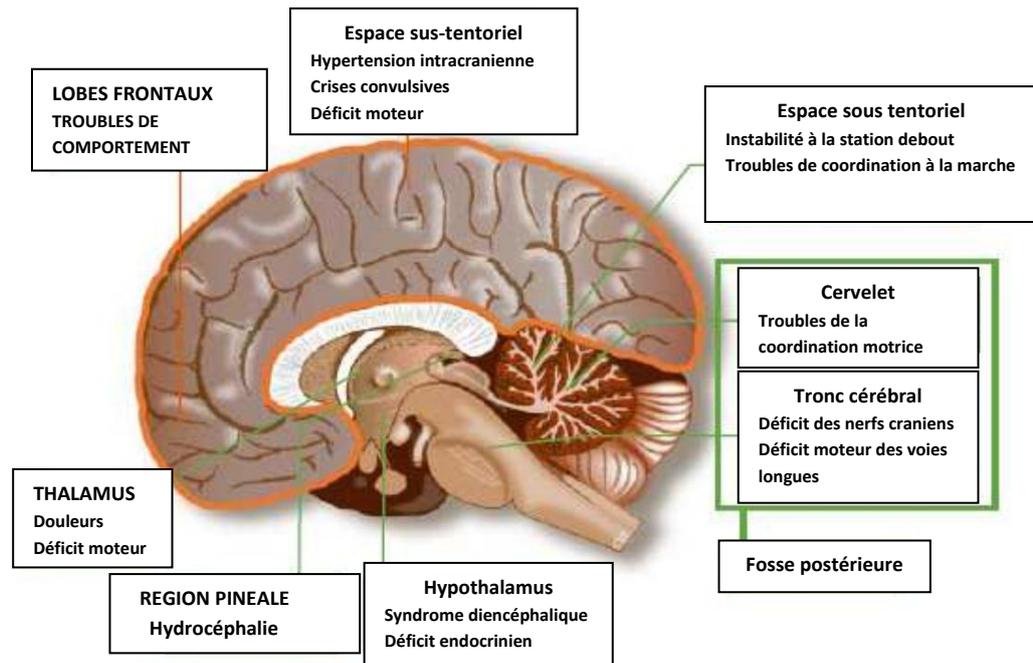
Syndrome	Gène	Chromosome
Li-Fraumeni	TP53	17p13.1
L-2-hydroxyglutaric aciduria	L2HGDH	14q21.3
Turcot	MLH1, PMS2, MSH2, MSH6	3p21.3, 1p22, 2p22-p21, 2p16
Neurofibromatose type 1	NF1	7q12
Ollier/maffucci	PTHR1	3p21-22

## 2- CLINIQUE

La fréquence des gliomes varie en fonction de l'âge. Les gliomes de bas grade sont plus fréquents chez l'adulte jeune, les gliomes de haut grade se voient surtout chez l'adulte d'âge moyen, alors que les GBM surviennent le plus souvent après l'âge de 50 ans avec une moyenne d'âge de 64 ans [26].

La symptomatologie clinique neurologique est très variable en fonction de la topographie et du volume tumoral. Il existe une corrélation entre la localisation et les manifestations cliniques de la tumeur (figure 3).

Les symptômes cliniques sont dominés par les crises d'épilepsie [76]. Elles sont plus fréquentes dans les gliomes de bas grade à cause de leur localisation préférentielle au niveau du cortex cérébral et de leur évolution lente [77].



**Figure 3:** Signes cliniques des tumeurs cérébrales en fonction de la topographie tumorale, Andon [78]

### 3- RADIOLOGIE

L'examen radiologique a pour objectif la détection de la tumeur devant les premières manifestations cliniques. Il permet également d'apporter des informations concernant les caractéristiques morphologiques, métaboliques, et fonctionnelles du gliome nécessaires pour la décision thérapeutique.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) offre une sensibilité de 100 % pour le diagnostic des tumeurs cérébrales symptomatiques. Une prise de contraste serait en faveur d'un gliome de haut grade (G IV), elle traduit l'existence d'une PEC au sein de la tumeur.

La corrélation des données radiologiques et histopathologiques est primordiale pour juger de la représentativité des biopsies réalisées par le neurochirurgien, et pour ne pas sous évaluer le grade d'une tumeur, essentiellement lors des prélèvements biopsiques n'analysant qu'une partie de la tumeur comme la recherche de la PEC ou de la nécrose en cas de prise de contraste en examen radiologique (figure 4) [79,80].



**Figure 4:** Glioblastome, tumeur avec nécrose centrale et œdème périlésionnel. Présence d'une prise de contraste sous forme d'un anneau périphérique témoignant d'une prolifération endothélicapillaire (flèche). Service de neurochirurgie CHU Sétif

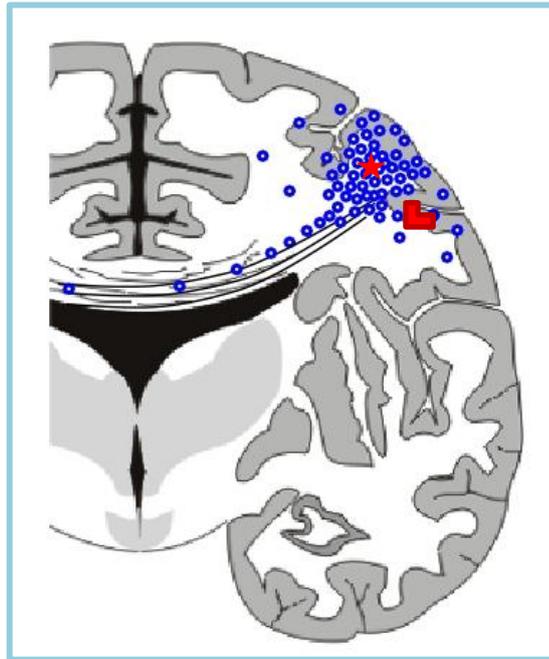
#### 4- HISTORIQUE DES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES

Depuis la publication de la première classification par Baily et Cushing [81] en 1926 (basée sur la ressemblance des cellules tumorales aux différents stades de la différenciation au cours de l'embryogenèse), plusieurs classifications des tumeurs cérébrales, particulièrement celles des gliomes, ont été proposées en essayant à chaque fois de pallier aux problèmes de reproductibilité. Seules les classifications qui avaient un impact réel sur la décision thérapeutique seront détaillées dans ce chapitre.

**4-1 Classification de l'hôpital Sainte-Anne:** Apparue en 1997 pour pallier les insuffisances de la classification de l'OMS 1993 [82]. Cette classification associe les données cliniques et celles de l'imagerie à l'histopathologie traditionnelle. Elle offre une meilleure reproductibilité. Cette classification est le résultat de l'étude des biopsies étagées stéréotaxiques corrélée aux données de l'imagerie (scanner ou IRM). Ces travaux ont permis de définir la structure spatiale des gliomes avec définition de deux composantes tumorales (figure 5):

➤ **Tissu tumoral solide** constitué de cellules tumorales avec peu ou pas de parenchyme cérébral résiduel, il s'accompagne le plus souvent d'une microangiogenèse qui se traduit par une prise de contraste à l'imagerie.

➤ **Cellules tumorales isolées** qui infiltrent le parenchyme cérébral préservé sur les plans morphologique et fonctionnel et ne s'accompagnent pas de microangiogenèse.



**Figure 5:** Représentation schématique des deux composantes tumorales des gliomes diffus, tissu tumoral solide (astérisque) et cellules tumorales isolées (tête de flèche)

La classification de Sainte-Anne a permis également de définir le mode de croissance des gliomes diffus et de mettre en évidence les signes de nécrose et de néovascularisation ou PEC spécifiques aux tumeurs de haut grade [80].

Cette classification distingue quatre classes et deux grades de gliomes diffus mais elle ne reconnaît pas les astrocytomes diffus ou anaplasiques [83]:

➤ **Oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade A:** Caractérisés par l'absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste.

➤ **Oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade B:** Caractérisés par la présence d'une hyperplasie endothéliale et/ou une prise de contraste.

➤ **Les GBM** avec une définition plus restrictive que celle de la classification de l'OMS.

➤ **Les tumeurs glioneuronales malignes (TGNM).**

Cette classification n'est cependant pas reconnue par la communauté scientifique internationale. Aucune donnée moléculaire n'a été associée à cette classification.

#### 4-2 Classification de l'OMS 2007:

Le grade histopronostique des gliomes diffus est un outil clé dans la prise en charge thérapeutique qui détermine le choix du recours à la radiothérapie et la chimiothérapie. Le système de l'OMS définit trois grades pour les gliomes diffus (tableau 2) en analysant quatre critères morphologiques (atypies, nombre de mitoses, PEC et nécrose):

➤ **Gliomes de grade II:** Ils correspondent à des tumeurs infiltrantes et récidivantes, de croissance relativement lente, l'index de prolifération est bas. Ils ont tendance à récidiver et à progresser vers un grade plus élevé [84]. La survie moyenne est de 05 ans.

➤ **Gliomes de grade III ou gliomes anaplasiques:** Ils correspondent à des tumeurs constamment fatales récidivant dans la première année après l'exérèse. Ils sont caractérisés par la présence de signes d'anaplasie (atypies cytonucléaires, mitoses fréquentes). Un traitement complémentaire (chimio et/ou radiothérapie) est indiqué.

La survie moyenne est estimée entre 2 et 3 ans.

➤ **Gliomes de grade IV ou glioblastomes:** Ils correspondent à des tumeurs malignes très agressives, d'évolution rapide. En plus des signes d'anaplasie, il existe des images de PEC et/ou de nécrose tumorale.

La survie moyenne des GBM est de 01 an, mais le pronostic dépend de la précocité du traitement et de sa nature.

**Tableau 2:** Différents types histologiques des gliomes diffus et leurs grades (OMS 2007) [5]

Type histologique	G II	G III	G IV
<b>Tumeurs astrocytaires</b>			
Astrocytome diffus	•		
Astrocytome anaplasique		•	
GBM			•
GBM à cellules géantes			•
Gliosarcome			•
Glioblastome avec composante oligodendrogliale			•
<b>Tumeurs oligodendrogiales</b>			
Oligodendrogliome	•		
Oligodendrogliome anaplasique		•	
<b>Tumeurs oligoastrocytaires</b>			
Oligoastrocytome	•		
Oligoastrocytome anaplasique		•	

Dans cette classification, aucune des données moléculaires découvertes n'a été utilisée comme critère diagnostique.

Bien que la classification de l'OMS soit universellement utilisée, la reproductibilité des diagnostics fondés sur elle restait problématique car le système de grading est unique et commun à l'ensemble des types tumoraux malgré que les mécanismes oncogéniques sont différents [20,85]. En effet, une discordance dans le diagnostic d'une même préparation entre 4 neuropathologistes différents et d'un même observateur entre 2 observations à des moments différents indiquaient que la classification de l'OMS semble loin d'être satisfaisante [7,8,21].

### **4-3 Classification de l'OMS 2016:**

L'insuffisance et le manque de reproductibilité de la classification de l'OMS 2007 ont confirmé que l'histologie seule ne permet pas une prise en charge thérapeutique optimale des gliomes. De nombreux travaux menés ces dernières années ont permis de caractériser les altérations génétiques présentes dans les gliomes diffus et une première classification histomoléculaire de ces tumeurs est apparue en 2016 [86]. De plus, de récents travaux portant sur la caractérisation génomique des GBM ont permis la mise en évidence de nouveaux gènes impliqués dans la gliomagenèse [87].

La grande hétérogénéité tumorale, la discordance interobservateur et les nouvelles données moléculaires concernant la gliomagenèse a motivé la société internationale de neuropathologie à établir des guidelines lors de la réunion à Haarlem en 2014 [13]. Ces guidelines ont permis d'intégrer les données moléculaires aux données morphologiques reconnus dans la classification de l'OMS 2007.

La classification de l'OMS 2016 est une mise à jour de celle de 2007, elle a introduit le terme de « diagnostic intégré » qui combine les données morphologiques aux données moléculaires. Il y'a eu la disparition de certaines entités et l'émergence de nouvelles entités.

La gliomatose cérébrale, les variantes protoplasmique et fibrillaire de l'astrocytome diffus et les GBM avec composante oligodendrogliale (GBMO) ont été supprimés de la nouvelle classification de l'OMS 2016 [14].

Il y'a eu également une restructuration de la nomenclature des gliomes diffus. Certains types histologiques sont définis par leurs altérations moléculaires: GBM IDH muté (IDHm) et IDH wild type (IDHwt), oligodendrogliome IDHm et 1p/19q codéléte .....(tableau 3).

Le gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté est une nouvelle entité introduite pour la première fois dans la classification de l'OMS.

Il est également fortement recommandé de restreindre l'utilisation du diagnostic d'oligoastrocytome [14] car la majorité de ces tumeurs sont classées selon les altérations moléculaires détectées en oligodendrogliomes ou en astrocytomes.

Le terme wild type (wt) est utilisé lorsque aucune mutation du gène IDH n'est détecté après la réalisation des tests moléculaires [14].

La détection des anomalies moléculaires n'est pas parfois réalisable dans beaucoup de centres notamment dans les pays en voie de développement d'où l'introduction du terme « NOS » (not otherwise specified) [13,14]. Le terme « NOS » désigne une zone grise de tumeurs qui n'ont pas pu être classées dans une catégorie bien définie selon les critères du diagnostic intégré par manque de moyens techniques pour la réalisation des tests moléculaires. Plus rarement, ce terme est utilisé lorsque le prélèvement tissulaire est insuffisant pour la réalisation de ces tests [14].

Le grading histopathologique demeure important et prédictif du comportement biologique de la tumeur.

**Tableau 3:** Différents types histologiques des gliomes diffus et leurs grades (OMS 2016) [75]

Type histologique	Grade
Astrocytome diffus IDHm/IDHwt	II
Astrocytome anaplasique IDHm/IDHwt	III
Glioblastome IDHm	IV
Glioblastome IDHwt	IV
Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté	IV
Oligodendrogliome IDHm et 1p/19q codéleté	II
Oligodendrogliome anaplasique IDHm et 1p/19q codéleté	III
Oligoastrocytome, NOS	II
Oligoastrocytome anaplasique, NOS	III

5- PRINCIPALES ALTERATIONS MOLECULAIRES

5-1 Isocitrate déhydrogénase et gliomagenèse:

Le gène IDH, dont il existe deux isoformes principales IDH1 et IDH2, code pour une enzyme dépendante du NADP+, catalysant la décarboxylation de l'isocitrate en alpha-kétoglutarate, source principale de NADPH, nécessaire à la régénération du glutathion réduit. Ces produits protègent la cellule contre le stress oxydant. IDH1 agit au niveau du cytosol, et IDH2 au niveau mitochondrial [88]. Les mutations du gène IDH1 et de IDH2 entraînent dans 90 % des cas la substitution de l'arginine 132 de IDH1 et 172 de IDH2 par une histidine [10,89].

Ces mutations notées, R132H pour IDH1 et R172H pour IDH2, ont pour conséquence une diminution de l'affinité d'IDH pour son substrat et l'inhibition de l'activité enzymatique du gène IDH.

Les mutations IDH rapportées dans les gliomes impliquent la portion du gène codant le site catalytique de l'enzyme, entraînant une accumulation d'un métabolite, le 2-hydroxyglutarate, responsable d'une inhibition de la dégradation de HIF (hypoxia-inducible factor). Ce dernier induit l'expression de gènes liés à l'hypoxie, favorisant la néoangiogenèse et d'autres processus de croissance tumorale [90,91] (figure 6).

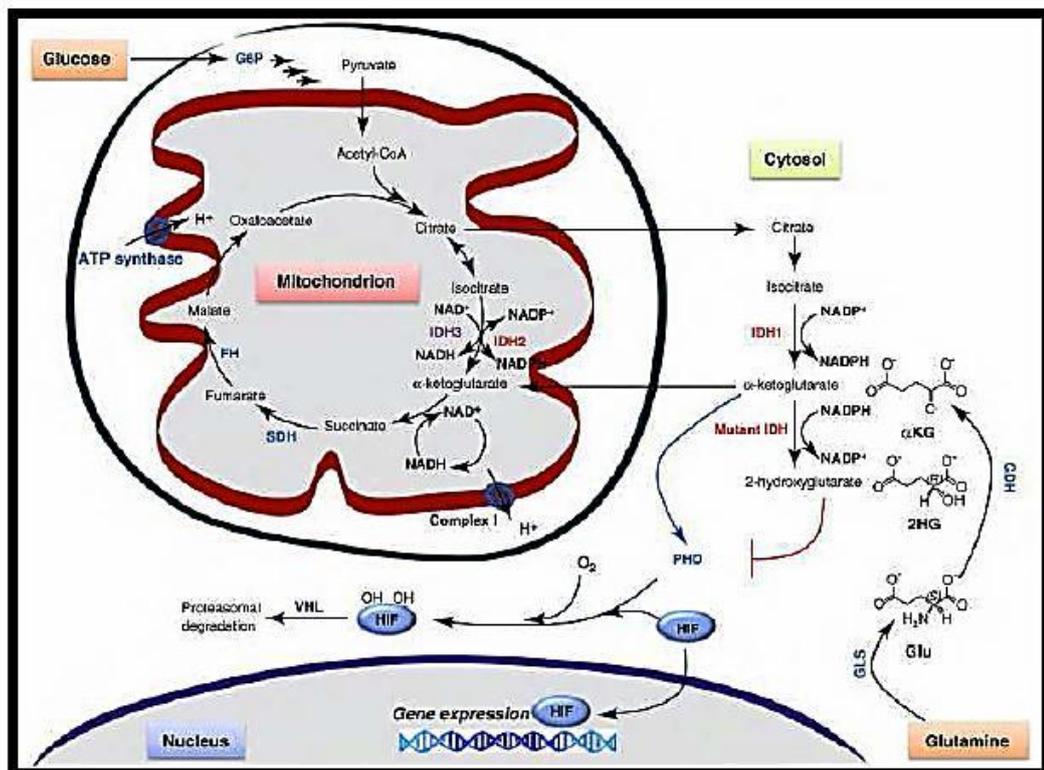


Figure 6: Mécanisme des mutations IDH1/2, Dang L et al [90]

Les mutations IDH1 et IDH2 affectent un seul allèle (effet dominant négatif), elles sont mutuellement exclusives.

La mutation du gène IDH est découverte pour la première fois chez un patient atteint d'un cancer colique [92]. En 2008, le séquençage à haut débit d'une série de 22 GBM a permis l'identification dans des GBM secondaires des mutations récurrentes du gène IDH1[10].

D'autres formes mutées, beaucoup plus rares (mutations minoritaires), ont été décrites (R132C, R132G, R132S...) [93,94] (tableau 4). La mutation IDH1R132C est observée exclusivement chez les patients avec un syndrome de Li-Fraumeni [95].

Dans moins de 5 % des cas, les tumeurs gliales sans mutation du gène IDH1 présentent une mutation au niveau du résidu analogue (Arg172) du gène IDH2. La mutation IDH2 serait plus fréquente dans les tumeurs oligodendrogiales que dans les tumeurs astrocytaires [15]

**Tableau 4:** Fréquence des mutations spécifiques IDH dans les gliomes, Waitkus et al. [94]

Gene	Mutation	Amino Acid Change	Frequency (%)
<b>IDH1</b>	c.395G>A	R132H	83,5-88,9
	c.394C>T	R132C	3,9-4,1
	c.394C>A	R132S	1,5-2,4
	c.394C>G	R132G	0,6-1,3
	c.395G>T	R132L	0,3-4,1
<b>IDH2</b>	c.515G>A	R172K	2,4-2,7
	c.515G>T	R172M	0,8-1,8
	c.514A>T	R172W	0,0-0,7
	c.514A>G	R172G	0,0-1,2

Au total, 70 à 80 % des gliomes diffus de G II et de G III et les GBM qui en dérivent (GBM secondaires) ont une mutation IDH1/2. A l'inverse, moins de 5 % des GBM cliniquement de novo (GBM primaires) présentent une mutation IDH1/2 [14].

En 2011, Ohgaki et al. ont montré que les rares cas de GBM primaires IDHm correspondaient probablement à une progression rapide d'un gliome de bas grade méconnu et cliniquement asymptomatique [23,96].

La mutation IDH est observée dans de nombreux cancers comme la leucémie myéloïde chronique [90,97], mais elle reste exclusive pour les gliomes diffus par rapport aux autres tumeurs cérébrales [93,98] ou les autres gliomes comme l'astrocytome pilocytique et le xanthoastrocytome pléomorphe [98] (figure 7).

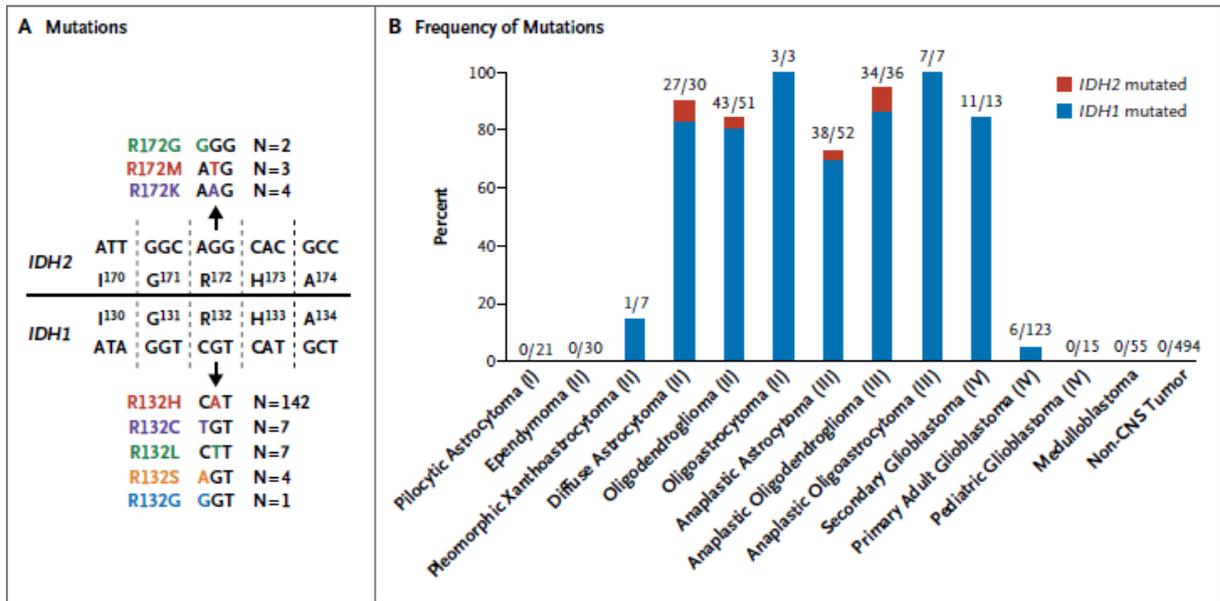


Figure 7: Mutations IDH1 et IDH2 dans les gliomes humains, Yan, M.D et al, 2009 [98]

Les gliomes de bas grade IDHm ont des caractéristiques différentes de leurs homologues IDHwt. Ils se voient chez des adultes plus jeunes. Le lobe frontal est leur localisation préférentielle. La survie est relativement plus longue que celle des gliomes IDHwt [10].

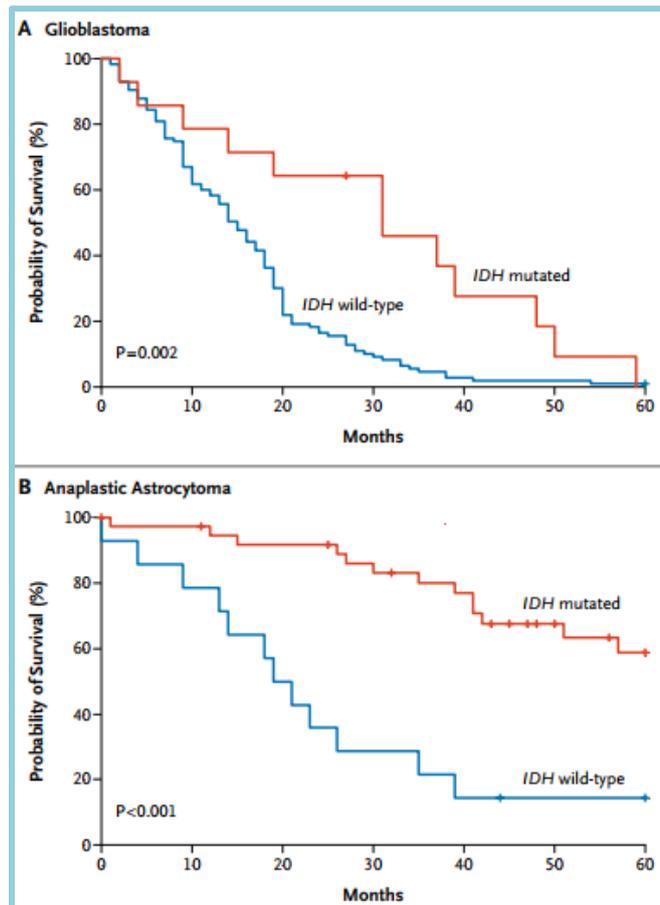
Le pronostic des gliomes de bas grade IDHwt est intermédiaire entre les GBM IDHm et les GBM IDHwt [92].

Les GBM IDHm surviennent chez des sujets jeunes (moyenne d'âge 47,9 ans) alors que les GBM IDHwt surviennent chez des sujets plus âgés (moyenne d'âge 60,9 ans) [10]. La survie est plus longue (27,1 mois) en cas de mutation de IDH contre 11,3 mois en absence de cette mutation [99].

Les gliomes diffus IDH1/2 muté ont une survie prolongée par rapport aux gliomes diffus IDHwt [100]. La survie des GBM IDHm serait plus longue que celle des astrocytomes anaplasiques de G III IDHwt [12,101].

Le statut mutationnel IDH a donc une valeur pronostique plus puissante que le grade histopronostique [102] (figure 8). Il a une valeur prédictive du bon pronostic et de réponse à la chimiothérapie dans les gliomes de bas grade indépendante de la codélétion 1p/19q [98,103,104].

La présence de mutation IDH1/2 permet d'ajuster le traitement et de proposer des thérapies ciblées dans l'avenir quel que soit le type histologique astrocytaire ou oligodendrogial [16,18,105].

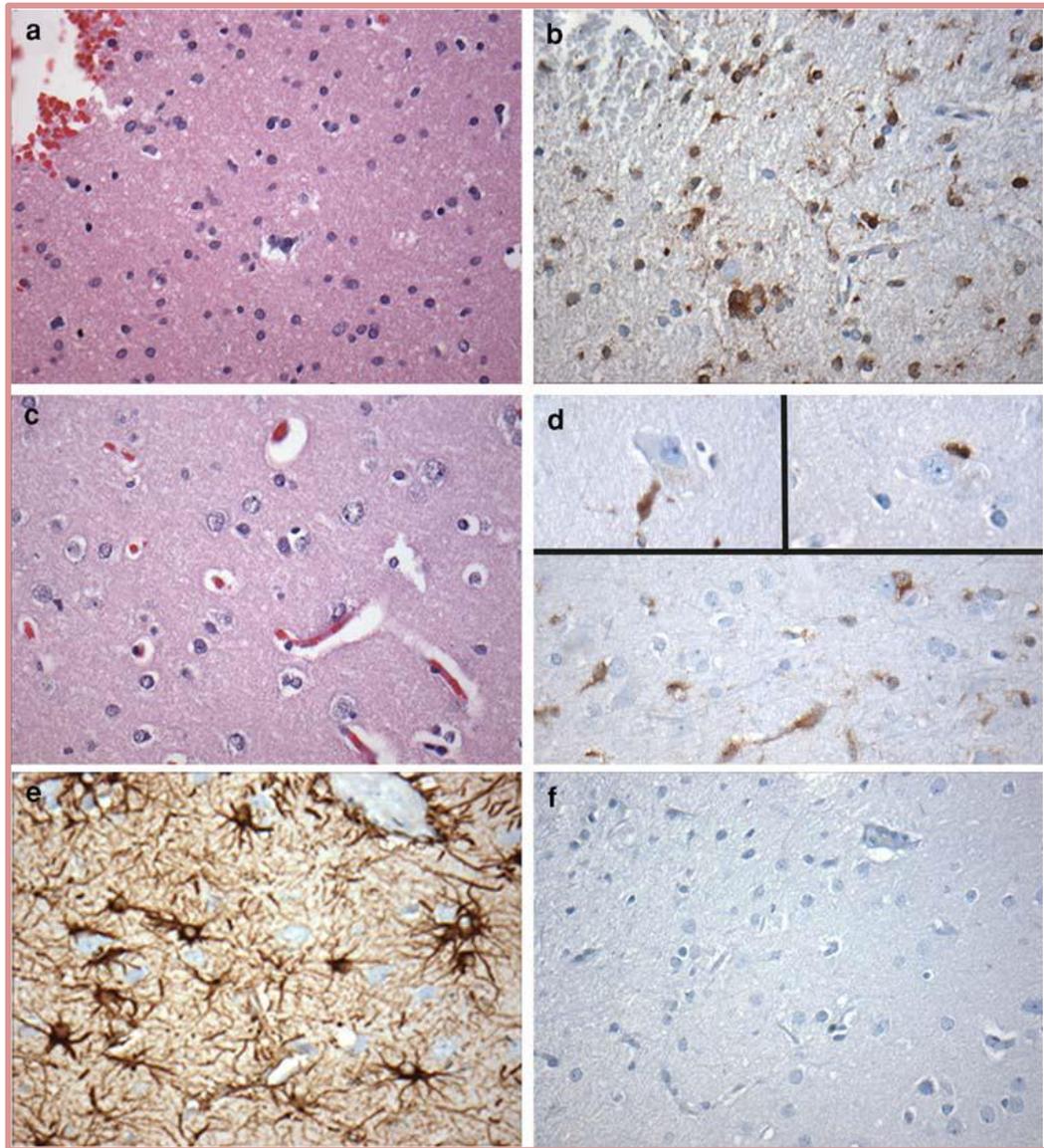


**Figure 8:** Taux de survie des patients en fonction du statut mutationnel IDH (A- glioblastome, B- astrocytome anaplasique) Yan, M.D et al, 2009 [98]

### 5-1-1 Méthodes de détection:

➤ **Immunohistochimie:** L'anticorps anti-IDH1-R132H cible l'isoforme R132H de la protéine IDH1 qui représente plus de 90 % des mutations. Il présente une sensibilité et une spécificité élevées comparable à la PCR ou le séquençage, et peut être utilisé en pratique courante pour détecter les gliomes diffus porteurs de cette mutation [106]. Les mutations minoritaires IDH1 et les mutations du gène IDH2 ne sont pas détectés par cet anticorps [107]. Plusieurs travaux sont en cours à la recherche d'anticorps pour la détection des mutations minoritaires IDH1 et des mutations IDH2 en immunohistochimie (IHC) [108].

L'analyse immunohistochimique détecte les cellules tumorales porteuses de mutation IDH1R132H et permet de distinguer entre les cellules gliales tumorales infiltrant le parenchyme cérébral et la gliose réactionnelle (figure 9). Ceci est utile surtout en cas de biopsie de petite taille [160,206–208] [84,109,110].

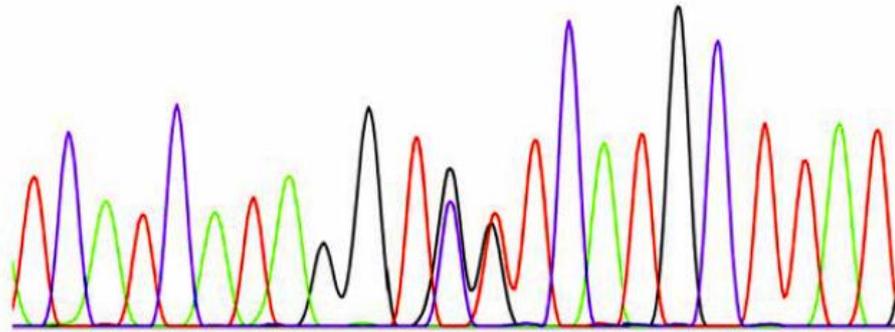


**Figure 9:** Rôle de l'immunohistochimie avec l'anticorps IDH1R132H dans la distinction entre l'astrocytome de grade II et la gliose réactionnelle. Marquage cytoplasmique à l'IDH1 des cellules tumorales (a H&E; b IDH1 muté) et des cellules tumorales isolées infiltrant le parenchyme cérébral (c H&E; d IDH1 muté). Gliose réactionnelle positive à la GFAP (e) et négative à l'IDH1(f), Camelo-Piragua et al. [109]

➤ **Séquençage IDH1/2:** En cas d'absence de mutation du gène IDH1R132H en IHC, La recherche de mutations minoritaires IDH1 ou des mutations IDH2 est indispensable avant de poser le diagnostic de gliome diffus IDHwt [14]. Le séquençage peut se faire par méthode Sanger ou par NGS (next generation sequencing) qui sont des méthodes plus coûteuses et moins disponibles mais elles ont l'avantage de détecter toutes les mutations IDH1/2 [111] (figure 10).

Selon le consensus de Haarlem, le choix de la méthode de détection des mutations minoritaires dépend du pathologiste et des techniques disponibles dans chaque laboratoire. Chez les patients de plus de 55 ans, la recherche de ces mutations n'est pas indiquée.

Amino acid - pos.	129	130	131	132	133	134	135																
Amino acid - wt	I	I	G	R	H	A	Y																
Nucleotide - wt	T	C	A	T	C	A	T	A	G	G	T	C	G	T	C	A	T	G	C	T	T	A	T
Amino acid - mut	I	I	G	V	H	A	Y																
Nucleotide - mut	T	C	A	T	C	A	T	A	G	G	T	G	T	T	C	A	T	G	C	T	T	A	T
c-DNA - pos.	385		390		395		400																



**Figure 10:** Exemple de mutation IDH1 au niveau du codon 132 détectée par séquençage. La séquence wt (en vert), la séquence muté (en rouge), Blass J et al. 2008 [93]

## 5-2 Histones et gliomes de la ligne médiane:

Le séquençage complet du génome a permis la mise en évidence de mutations récurrentes des gènes H3F3A et HIST1H3B codant respectivement pour l'histone H3.3 et l'histone H3.1 dans les gliomes diffus du tronc cérébral et les GBM de l'enfant [19].

Il s'agit de la mutation K27M responsable de la substitution d'une lysine par une méthionine dans l'histone H3.3, retrouvée dans 60 % de ces tumeurs. Une autre mutation dans l'histone H3.3 (mutation G34V/R) responsable du remplacement d'une glycine par une valine ou une arginine, a été mise en évidence chez l'enfant et l'adulte jeune dans les GBM de topographie hémisphérique [112].

Ces mutations représentent l'équivalent de la mutation IDH observée dans les gliomes diffus de l'adulte et sont mutuellement exclusives [112,113]. Elle permet d'offrir une nouvelle voie pour la compréhension du mécanisme de la gliomagenèse de ce type de tumeurs et une piste pour de nouvelles thérapeutiques [114].

Dans les gliomes diffus du tronc cérébral, la présence d'une mutation K27M-H3.3 est un élément de mauvais pronostic [19].

**5-2-1 Fréquence des mutations des histones H3:**

Les mutations des histones s'observent dans 70 à 80 % des gliomes diffus pédiatriques et de l'adulte jeune, ils partagent les mêmes altérations moléculaires. Ces altérations sont différentes des altérations moléculaires observées dans les gliomes diffus hémisphériques IDHm avec ou sans codélétion 1p/19q.

**5-2-2 Méthodes de détection:**

La protéine mutée K27M peut être détectée par étude immunohistochimique ou par séquençage [115,116]. La protéine mutée G34 est détectée uniquement par séquençage.

**5-3 Codélétion 1p/19q:**

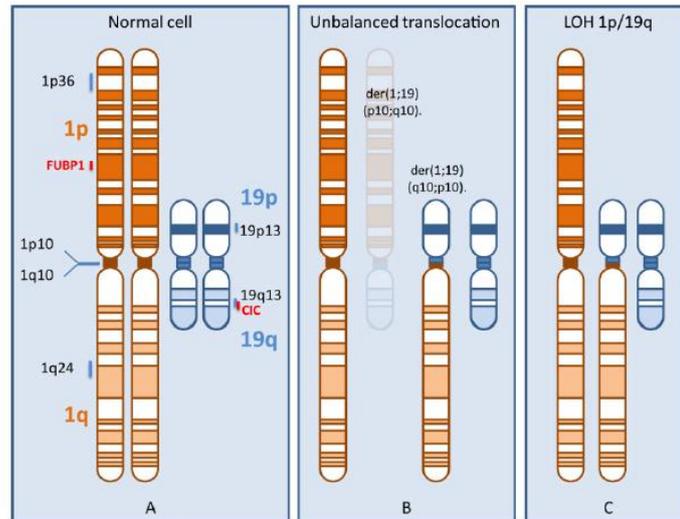
Il s'agit d'une perte complète des bras des chromosomes 1p et 19q, résultat d'une translocation déséquilibrée  $t(1;19)(q10;p10)$  point de cassure centromérique/péricentromérique. Cette perte combinée 1p et 19q conduit à la perte du matériel génétique concerné et la formation de  $der(1;19)$  [117] (figure 11).

En 1994, Reifenberger et al. [118] a rapporté pour la première fois que de nombreux oligodendrogliomes montrent une perte d'hétérozygotie (LOH) des bras des chromosomes 1p et 19q [119,120]. La perte complète 1p et 19q, qui est en rapport avec une évolution clinique favorable, doit être différenciée des délétions partielles observées dans les astrocytomes anaplasiques et les GBM [105,121].

La codélétion 1p/19q est associée à une mutation du gène IDH [122]. Elle est observée dans les oligodendrogliomes de G II et de G III. Il existe une relation significative entre la codélétion 1p/19q et l'aspect morphologique des oligodendrogliomes [123].

Les mutations des gènes suppresseurs de tumeur FUBP1 et CIC, présents respectivement sur les chromosomes 1p et 19q, surviennent secondairement suite à cette translocation. Ces mutations sont spécifiques des oligodendrogliomes avec des fréquences de 46 à 83 % pour CIC et 0 à 24 % pour FUBP1.

La codélétion 1p/19q est associée à un meilleur pronostic et à une plus grande chimiosensibilité [79,119,124–127].



**Figure 11:** Translocation responsable de la codélétion 1p/19q: **A-** cellule normale comportant deux copies des chromosomes 1 et 19, chacun a un bras court (p) et un bras long (q). **B-** translocation avec perte de 1p et 19q. **C-** résultat de la translocation, présence de deux copies 1q et 19p et une seule copie 1p et 19q. S.Brandner, A.vonDeliming et al. [117]

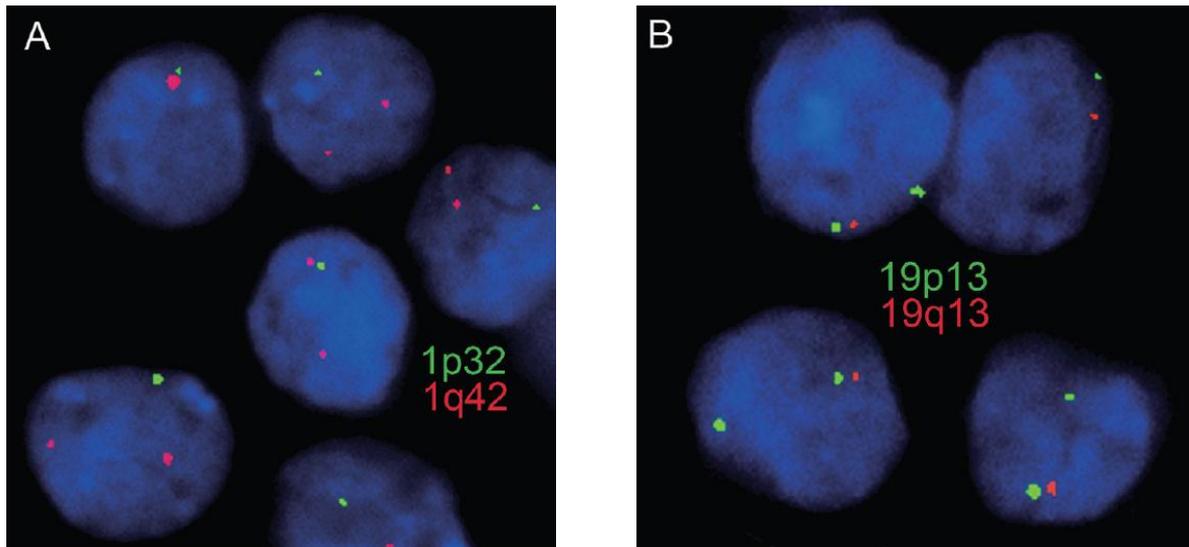
### 5-3-1 Méthodes de détection:

➤ **Immunohistochimie:** L'interneuxine-alpha (INA) est un filament intermédiaire exprimé par un nombre variable de cellules tumorales [128].

Il existe un lien statistique significatif entre l'expression de l'INA en IHC et la présence d'une codélétion 1p/19q. Cependant, des discordances ont été mises en évidence dans près de 10 % des cas [129].

La perte d'expression de CIC en IHC est prédictive de la codélétion 1p/19q.

➤ **Analyse génomique:** A cause de la discordance entre l'expression de l'INA et la présence d'une codélétion 1p/19q, la classification de l'OMS 2016 exige la détermination du statut 1p/19q par analyse génomique [14]. Parmi les techniques validées est l'hybridation insitu fluorescente (FISH) [130,131](figure 12).



**Figure 12:** Codélétion 1p/19q (technique FISH) **A:** délétion 1p (X800) **B:** délétion 19q (X800) Horbinski et al. [132]

#### 5-4 Mutation de l'ATRX:

L'ATRX (alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) code pour la protéine ATRX, une composante centrale du complexe de remodelage chromatinien qui régularise les télomères. A cause de sa localisation sur le chromosome X, il existe une seule copie chez l'homme et un allèle inactif chez la femme ce qui fait qu'une mutation inactivatrice de l'allèle actif est suffisante pour la perte de la fonction de ce gène.

La fonction primaire de l'ATRX est l'incorporation de l'histone H3.3 dans la chromatine en collaboration avec la protéine DAXX (Death-associated protein 6). Les mutations ATRX ou DAXX sont responsables de la perte de fonction du complexe ATRX/DAXX normalement associé avec les terminaisons des télomères [116].

Le gène ATRX a plusieurs fonctions comme la régulation de la transcription et la réparation de l'ADN. La mutation de ce gène entraîne une méthylation anormale de l'ADN responsable d'une élévation des télomères (ALT) qui favorise l'immortalité cellulaire [133].

La mutation ATRX est détectée pour la première fois dans les tumeurs neuroendocrines et ultérieurement dans les gliomes de l'adulte et de l'enfant de phénotype astrocytaire [116].

Cette mutation est un marqueur prédictif de la présence d'une mutation du gène IDH ou des histones H3F3A, ce qui permet une stratification des patients atteints de gliomes diffus [134,135].

Cette mutation a une valeur pronostique, les gliomes diffus IDHm avec perte d'expression de l'ATRAX ont un meilleur pronostic que les gliomes diffus IDHm avec maintien de l'expression de l'ATRAX [134,136].

La mutation ATRAX et la codélétion 1p/19q sont mutuellement exclusives. L'association d'une mutation de IDH1/2 et de l'ATRAX exclue virtuellement la présence d'une codélétion 1p/19q et par conséquent le diagnostic d'un oligodendrogliome ce qui réduit la réalisation de tests coûteux [137,138].

La majorité des gliomes diffus IDHm et 1p/19q intact (70 %) sont ATRAX muté, ceci est observé dans 86 % des astrocytomes de G II et de G III, dans 85 % des GBM IDHm, et dans les gliomes pédiatriques de haut grade comme les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté [133,136].

Il existe une bonne concordance entre la perte d'expression de l'ATRAX par les cellules tumorales en IHC et la mutation de l'ATRAX [135,139].

### **5-5 Mutation P53:**

Le gène qui code P53 est localisé en 17p13.1. Tandis que le facteur de transcription P53 normal a une durée de vie très courte, la protéine résultant d'une mutation de P53 est inactive, stable, et s'accumule dans le noyau. C'est cette accumulation intranucléaire qui est potentiellement détectée par IHC avec une sensibilité de 78.8 % et une spécificité de 96.7 % [140].

Le gène P53 est caractéristique des gliomes de phénotype astrocytaire. Elle est fréquente dans les tumeurs gliales de phénotype astrocytaire de G II et de G III et dans les GBM secondaires [23,135,141].

La mutation P53 est souvent associée à la mutation ATRAX [135] et est mutuellement exclusive avec la codélétion 1p/19q [142].

Les gliomes avec mutation de P53 ont un pronostic moins bon et une durée de vie plus courte par rapport aux gliomes 1p/19q codélété [143].

### **5- 6 Amplification de l'EGFR (epithelial growth factor receptor):**

En pathologie tumorale, l'EGFR et sa voie de signalisation interviennent dans la prolifération, l'invasion et la survie cellulaires.

L'amplification du récepteur à l'EGF (localisé sur le chromosome 7) est fréquente dans les GBM primaires, mais elle n'est pas présente dans les gliomes de G II et de G III [19]. Elle est souvent responsable d'altérations structurales conduisant à des formes tronquées. Ainsi, le variant vIII, délété pour les exons 2 et 7 du domaine extracellulaire est une forme constitutivement active sans ligand et sa présence est associée à celle d'une amplification génique [144,145].

L'amplification de l'EGFR est mutuellement exclusive de la codélétion 1p/19q [19], de la mutation P53 [146], et de la mutation IDH [102].

Bien que les études concernant la signification pronostique de l'amplification de l'EGFR restent controversées, les tumeurs surexprimant l'EGFR ont un mauvais pronostic et présentent une chimiorésistance au traitement utilisé PCV et/ou Témzolomide [147,148].

Les thérapies ciblées expérimentales anti EGFR comme les anticorps monoclonaux et le vaccin EGFR vIII ne sont pas efficaces jusqu'à ce jour. Cependant, la recherche de l'amplification de l'EGFR est utilisée pour différencier les GBM des gliomes de bas grade et aussi la stratification des patients pour les inclure dans les essais cliniques [116].

➤ **Méthodes de détection** : la mise en évidence de l'amplification est possible par différentes techniques : PCR quantitative, CGH (comparative genomic hybridation), FISH [148]. L'amplification du gène EGFR est d'intensité variable, allant de quelques copies à des milliers pour chaque cellule. L'expression protéique peut être évaluée par IHC. Le score le plus utilisé est le score de Hirsch modifié qui correspond à un score semiquantitatif [149].

## 6- VOIES DE LA GLIOMAGENESE

La confrontation des données moléculaires a révélé, qu'au sein d'une même tumeur, les altérations n'interviennent pas de manière aléatoire mais s'associent selon une certaine cohérence et chronologie. Des travaux visant à combiner les paramètres histo-moléculaires ont permis d'émettre des hypothèses sur l'existence de «voies moléculaires de progression tumorale» spécifiques à certains sous-groupes de gliomes et sur la chronologie de survenue de certaines altérations dans la progression tumorale.

La mutation somatique des gènes IDH1/2 est un évènement très précoce de la gliomagenèse, commun aux astrocytomes, aux oligodendrogliomes, et aux GBM secondaires ce qui suggère que ces tumeurs dérivent d'une population commune de cellules progénitrices [23].

Les mutations IDH1/2 sont les altérations génétiques les plus fréquentes (80 %) dans tous les gliomes de G II, leur fréquence ne change pas lors de la progression d'un astrocytome diffus vers un astrocytome anaplasique (G III) ou un GBM secondaire (G IV). D'une façon similaire, les oligodendrogliomes (G II) montrent une fréquence identique de la mutation IDH que celle observée dans les oligodendrogliomes anaplasiques (G III) [23].

En plus des mutations IDH1/2, environ 60 % des astrocytomes diffus montrent une mutation de P53, alors que les oligodendrogliomes montrent une perte de 1p/19q [23,143,150].

Kim et al. ont montré dans une analyse de 360 gliomes de bas grade que les oligoastrocytomes sont IDHm dans 80 %, et qu'ils sont soit TP53 mutée (40 %) ou 1p/19q codéleté (45 %) [23].

La mutation IDH1/2 est plus précoce que les autres altérations 1p/19q, ATRX et P53 [151–153]. Ceci est confirmé par l'analyse de biopsies multiples issues du même patient qui a montré que dans aucun cas les mutations IDH1/2 surviennent après l'acquisition de la mutation P53 ou la codéletion 1p/19q. Ces différents résultats ont permis d'émettre l'hypothèse que la perte de 1p/19q dans les gliomes IDH1/2 muté favorise l'acquisition du phénotype oligodendrogliol, alors que les cellules IDH1/2 muté qui acquièrent les mutations P53 tendent à développer un phénotype astrocytaire [23,150,152].

Au vu de ces différentes études, on distingue 4 classes moléculaires de gliomes (tableau 5):

- Les gliomes de G II et de G III IDH1/2 muté avec codélétion 1p/19q qui sont dans 100 % des cas de phénotype oligodendroglial.
- Les gliomes de G II et de G III IDH1/2 muté sans codélétion 1p/19q mais avec une mutation fréquente de P53 et ATRX. Ils sont de phénotype astrocytaire.
- Les GBM avec mutation IDH1/2 qui sont le plus souvent des GBM secondaires.
- Les GBM primaires sans mutation IDH1/2.

L'accumulation des altérations génétiques dans les cellules tumorales au cours de l'évolution contribue à la progression vers l'anaplasie pour les gliomes de phénotype oligodendroglial et vers les GBM pour les gliomes de phénotype astrocytaire (figure 13). Il est difficile de déterminer la durée de passage d'un grade à un autre.

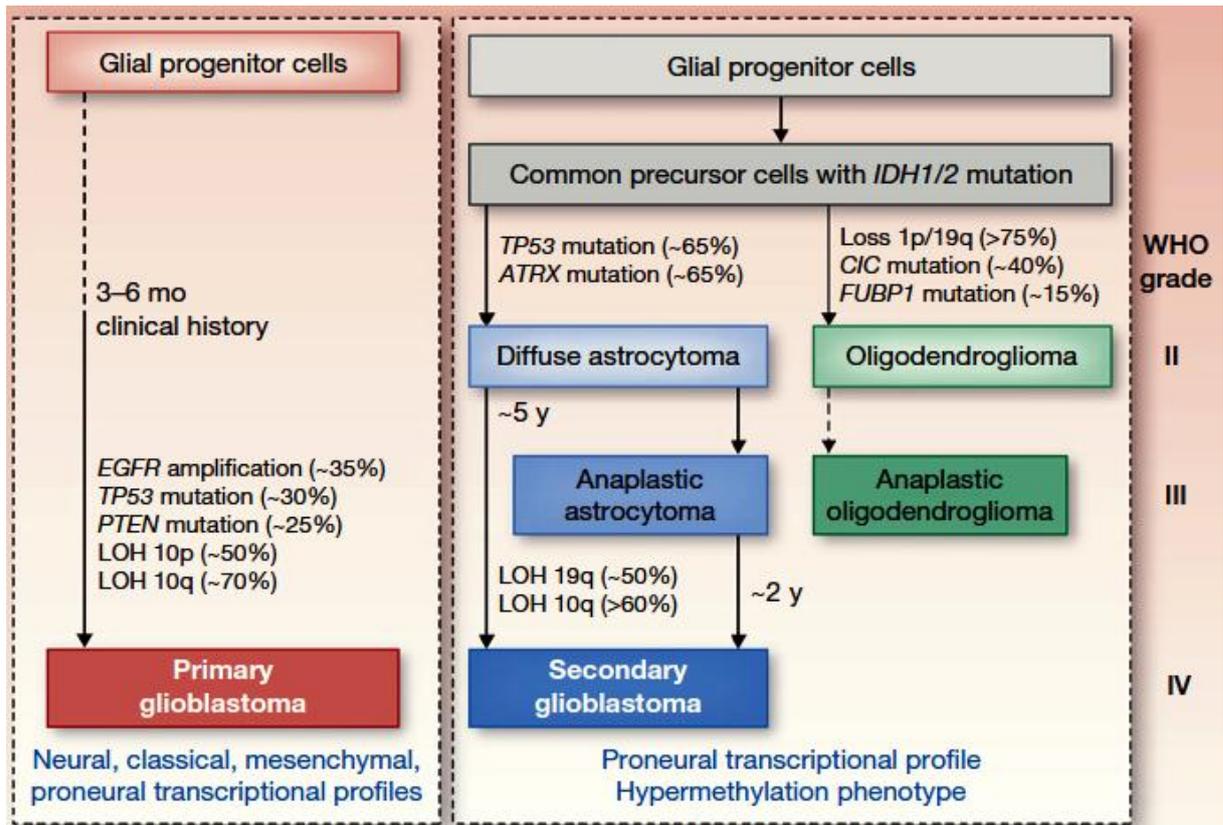
En absence de mutation IDH, les gliomes de haut grade (G III et G IV) sont caractérisés par des altérations fréquentes EGFR, PTEN, NF1, RB1, un gain du chromosome 7, une perte du 9p et du 10. La mutation de P53 est retrouvée dans environ 30 % des cas. Il n'y a pas de codélétion 1p/19q [96,154].

Les gliomes IDHm/P53 mutée, montrent une amplification de PDGFRA et MET, alors que les gliomes IDHm/1p/19q codéléte ont des mutations PIK3CA. Ces mutations s'observent presque exclusivement dans les gliomes de G II ou de G III en progression et sont associés avec une durée de survie plus courte [155].

Phillips et al. [156] et Burford et al. [157] ont montré que les GBM IDHm ont souvent une amplification de PDGFRA en comparant avec les GBM IDHwt.

La délétion de CDKN2A se voit également dans les gliomes IDHm avec P53 mutée ou 1p/19q codéléte et est proposé comme un marqueur de progression [154].

Dans les GBM, la détermination des altérations moléculaires observées lors de la progression tumorale n'a pas une valeur prédictive sur la réponse au traitement. La distinction entre les différents types de GBM selon les altérations moléculaires est importante car elle permet d'une part de stratifier les patients dans des groupes homogènes de pronostics différents [146], et d'autre part de développer dans l'avenir de nouvelles armes thérapeutiques [17].



**Figure 13:** Voies moléculaires dans les gliomes de bas grade au cours de la gliomagenèse. Ohgaki et al. [96]

## MATERIEL ET METHODES

### 1- Type de l'étude:

Il s'agit d'une étude transversale, descriptive et analytique, étalée sur 05 années, portant sur tous les gliomes diffus de l'adulte diagnostiqués au niveau du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU SAADNA Abdennour Sétif.

L'étude comportait deux séries de patients, une rétrospective depuis le 01 Janvier 2012 jusqu'au 31 décembre 2014 et la deuxième prospective du 01 Janvier 2015 au 31 Décembre 2016.

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé une fiche d'exploitation afin de collecter les différentes données nécessaires pour l'étude (annexe 2).

Dans un premier temps, nous avons présenté les caractéristiques épidémiologiques de notre échantillon d'étude, les résultats de l'étude immunohistochimique (olig2, ki67, IDH1R132H, ATRX, INA, ...) ainsi que les résultats de la biologie moléculaire (PCR, FISH). L'ensemble des résultats ont permis de poser le diagnostic et d'établir la classification histomoléculaire.

Au terme de cette présentation et à travers la discussion, nous avons comparé nos résultats avec les données de la littérature en mettant en perspective l'intérêt de cette classification histomoléculaire.

La confidentialité des résultats est assurée en respectant les règles de l'éthique.

Nous déclarons l'absence de conflits d'intérêt.

### 2- Population de l'étude:

#### 2-1 Critères d'illigibilité :

##### 2-1-1 Critères d'inclusion:

- Patients âgés de 18 ans et plus
- Les deux sexes sont inclus
- Gliomes diffus
- Gliomes de localisation cérébrale

##### 2-1-2 Critères de non inclusion:

- Gliomes circonscrits
- Gliomes inclassables

### 2-1-3 Critères d'exclusion :

- Epuisement du bloc de paraffine: Le prélèvement tissulaire est insuffisant pour la réalisation des différentes techniques.

### 2-2- Caractéristiques de la population d'étude:

L'effectif de tumeurs cérébrales comportait 114 cas de gliomes diffus:

- Dans l'étude rétrospective, 71 tumeurs dont 12 correspondaient à des biopsies et 59 correspondaient à des pièces de résection chirurgicale.
- Dans l'étude prospective, 43 tumeurs dont 11 correspondaient à des biopsies et 32 à des pièces de résection chirurgicale.

Un seul prélèvement a été comptabilisé par patient en cas de récurrence tumorale.

Ces prélèvements ont été adressés par les services de neurochirurgie des CHU de Sétif, Constantine, et Batna ainsi que de quelques cliniques privées.

## 3- Méthodes:

### 3-1- Recueil et traitement des données:

Les renseignements concernant l'ensemble des patients étaient retirés à partir des fiches de demande d'examen anatomopathologique et à partir des archives du service de neurochirurgie du CHU de Sétif à savoir : âge, sexe, symptomatologie, antécédents pathologiques, durée d'évolution, localisation.... (annexe 2).

Tous les cas de l'étude rétrospective ont fait l'objet d'une vérification histologique.

Les techniques complémentaires d'IHC étaient réalisées pour 109 cas. Cinq cas étaient exclus en raison de l'épuisement des blocs.

La PCR était réalisée pour 48 cas de gliomes IDH1R132H négatifs en IHC dont l'âge des patients était inférieur à 55 ans.

LA FISH était réalisée pour 12 cas de gliomes de phénotype oligodendrogial avec un profil immunohistochimique IDH1R132H muté et ATRX maintenu.

Afin d'assurer une objectivité dans l'analyse des critères histologiques indispensables au diagnostic, une deuxième lecture de l'ensemble des cas était réalisée par le professeur Catherine GODFRAIND, référente en Neuropathologie et membre du réseau français de relecture des tumeurs cérébrales RENOP, lors d'un stage au laboratoire d'anatomie pathologique CHU GABRIEL Montpied à Clermont-Ferrand France.

La classification initiale utilisée pour l'ensemble des tumeurs était celle de l'OMS 2007. Après la réalisation des différentes techniques immunohistochimiques et de biologie moléculaire, ces tumeurs étaient reclassées selon la nouvelle classification de l'OMS 2016. Les nouveaux diagnostics étaient validés par le Pr GODFRAIND.

Les données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques ainsi que les résultats des études immunohistochimiques et de biologie moléculaire étaient saisis et codés au moyen du logiciel IBM SPSS 22 (Statistical Package for the social sciences) pour Windows 2007.

### **3-2- Analyse statistique:**

L'analyse des résultats de notre travail comportait deux volets:

- Une étude descriptive de la série.
- Une étude analytique: Nous avons utilisé les tests suivants:
  - ✓ Test de Khi-deux pour l'étude des corrélations entre les variables qualitatives
  - ✓ Test de Fisher lorsque le test de Khi-deux n'est pas applicable (effectif inférieur à 5)
  - ✓ Test de Mann Withney pour la comparaison de moyennes entre deux groupes de patients
  - ✓ Test d'Annova pour l'analyse de variance

La différence statistique est considérée significative lorsque le p est  $< 0,05$ .

## **4- Etapes techniques:**

Quel que soit le type de prélèvement reçu (biopsie ou pièce de résection chirurgicale), les étapes techniques sont identiques [31,88].

**4-1- Fixation:** Le prélèvement est fixé immédiatement au formol à 10 % pour une durée moyenne de 24H. Une mauvaise fixation serait la source de faux résultats en IHC et en biologie moléculaire [31,158].

**4-2- Etape macroscopique:** Certaines informations doivent figurer dans le compte rendu macroscopique en fonction de la nature du prélèvement adressé [88]. Il s'agit:

- Pour les biopsies stéréotaxiques : préciser la taille, et le nombre des fragments.
- Pour les pièces opératoires, préciser:
  - ✓ Le poids du prélèvement.

✓ Le nombre et mensurations des différents fragments ou au moins la mensuration du plus grand fragment (*iconographie, figure 19*).

Il est important de préciser si les prélèvements étaient inclus ou non en totalité.

Compte tenu de l'hétérogénéité des tumeurs gliales et de la possibilité de réaliser un nombre croissant de techniques moléculaires sur les prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine, il est vivement recommandé d'inclure la totalité des prélèvements [88].

**4-3- Etape de déshydratation:** Elle est faite grâce à un automate de circulation. Il s'agit d'un passage dans des bains successifs d'alcool. L'alcool est ensuite substitué par un solvant (xylène) miscible à la paraffine [158].

**4-4- Inclusion en paraffine**

**4-5- Confection des coupes:** L'épaisseur des coupes réalisées est de 04 microns [158].

**4-6- Coloration standard:** La coloration utilisée est l'hématoxyline éosine.

**4-7- Colorations spéciales :** La coloration spéciale utilisée dans notre étude est celle de la réticuline. Elle a un intérêt dans la confirmation du diagnostic de gliosarcome par la mise en évidence d'un engainement monocellulaire qui intéresse la composante sarcomateuse et épargne la composante gliale (*iconographie, figure 20*).

**4-8- Montage des lames**

**4-9- Lecture des lames:** Les signes histologiques indispensables pour le diagnostic des gliomes diffus et le grading doivent être recherchés minutieusement à savoir:

- Le type des cellules tumorales (astrocytes, oligodendrocytes)
- Les atypies cytonucléaires
- Le nombre de mitoses
- Le type de vascularisation (endocrinoïde)
- La prolifération endothéliocapillaire
- La nécrose tumorale (palissadique ou non palissadique)

Tous ces critères permettent de préciser le phénotype de la tumeur et le grade correspondant.

## 5- Etude immunohistochimique:

L'étude immunohistochimique était réalisée en grande partie au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique CHU GABRIEL Montpied, Clermont-Ferrand France.

Certains tests étaient réalisés au niveau du CHU de Sétif (GFAP, P53, Ki67, et vimentine) et refaits au niveau du CHU Clermont-Ferrand pour deux raisons:

- Garantir les mêmes conditions techniques pour l'ensemble des tests.
- Vérifier la qualité de notre technique immunohistochimique (assurance qualité).

Seul l'EGFR était réalisé au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Sétif.

Les différents tests étaient réalisés sur 109 cas. Cinq cas étaient exclus de l'étude en raison de l'épuisement des blocs.

Pour chaque cas, la lame la plus représentative, comportant moins de nécrose tumorale et/ou d'hémorragie, était choisie pour réaliser les différents tests. Ceci permet d'analyser une large zone tumorale.

Des coupes tissulaires de 4µm étaient réalisées au microtome et étalées sur lames silanisées.

Les anticorps utilisés sont répartis en marqueurs diagnostiques (Olig2, GFAP, Vimentine, INA, ATRX), à double intérêt diagnostique et pronostique (IDH1R132H, H3K27M), et pronostiques (P53, Ki67, EGFR) (tableau 6).

**Tableau 05: Différents anticorps utilisés dans l'étude immunohistochimique**

<b>Anticorps</b>	<b>Clone</b>
<b>Olig2</b>	3C9
<b>GFAP</b>	6F2
<b>Vimentine</b>	V9
<b>INA</b>	2 E3
<b>ATRX</b>	Polyclonal
<b>IDH1R132H</b>	H 09 (1:50)
<b>H3K27M</b>	RM192
<b>P53</b>	DO-7
<b>Ki67</b>	Mib1
<b>EGFR</b>	E30 (1:25)

La technique était réalisée avec un automate d'IHC Benchmarck Ventana, à l'exception du test EGFR qui était réalisé avec une technique manuelle.

### 5-1- Règles d'interprétation:

Selon la nature de l'anticorps, des témoins externes ou internes étaient utilisés pour la validation de la technique d'IHC. L'interprétation des résultats était faite en tenant compte des recommandations du groupe des neuropathologistes [88].

**5-1-1- Glial fibrillary acidic protein (GFAP):** C'est une protéine du cytosquelette exprimée par les astrocytes résiduels du cortex cérébral et les tumeurs astrocytaires (*iconographie, figure 21*). La topographie du marquage est cytoplasmique. Le marquage peut être focal dans les GBM. Les oligodendrocytes sont négatifs à la GFAP. Dans les oligodendrogliomes, seuls les oligodendrocytes dits gémistocytiques sont marqués (*iconographie, figure 22*).

**5-1-2- Oligodendrocyte Transcription Factor 2 (Olig2):** C'est un facteur de transcription exprimé par les précurseurs oligodendrogliaux du tube neural au cours du développement embryonnaire et par les oligodendrocytes matures. D'abord, décrit comme un marqueur spécifique des oligodendrogliomes, Olig2 est en réalité exprimé par tous les gliomes avec néanmoins un signal d'expression plus intense dans les tumeurs oligodendrogliales. La topographie du marquage est nucléaire (*iconographie, figure 23*). Les témoins internes sont les cellules gliales du parenchyme cérébral. En cas de doute diagnostique avec une tumeur épendymaire ou une tumeur neuro-ectodermique primitive (PNET), Olig2 devient un outil discriminant intéressant (absence d'expression de cet anticorps dans les épendymomes et les PNET).

**5-1-3- Isocitrate déhydrogénase (IDH):** L'anticorps anti-IDH1 disponible dans le commerce reconnaît la mutation la plus fréquente portant sur le codon R132H. Il a une sensibilité et une spécificité élevées et doit être utilisé en routine pour la détection des gliomes diffus avec mutation IDH1R132H [107,159].

En IHC, la mutation IDH1R132H intéresse la totalité des cellules tumorales sous forme d'un signal cytoplasmique avec renforcement nucléaire (*iconographie, figures 24 - 26*). Il permet également de mettre en évidence les cellules tumorales isolées qui infiltrent le parenchyme cérébral.

La mise à disposition de cet anticorps a considérablement changé les pratiques en matière des gliomes. La distinction entre les gliomes diffus et les autres tumeurs (astrocytome pilocytique, neurocytome, tumeur dysembryoplasique) ou les lésions non tumorales est plus simple [84,109,110].

**5-1-4- Vimentine:** La vimentine est un anticorps peu recommandé en neuropathologie. Elle permet de distinguer les oligodendrogliomes des astrocytomes car les astrocytes sont positifs avec la vimentine alors que les oligodendrocytes sont négatifs. Le témoin interne est la cellule endothéliale du vaisseau sanguin. La topographie du marquage est cytoplasmique (*iconographie, figures 27 et 28*).

**5-1-5- Internexine alpha (INA):** C'est un filament intermédiaire exprimé par les neurones. Une trame axonale marquée par l'INA au sein de la prolifération tumorale confirme le caractère diffus et infiltrant du gliome (*iconographie, figure 29*).

En IHC, l'expression de l'INA est cytoplasmique sous forme d'un croissant ou d'une boule paranucléaire dans les cellules tumorales (*iconographie, figure 30*). Les neurones sont aussi marqués (témoin interne) mais leur morphologie permet de les distinguer des cellules tumorales.

L'expression de l'INA n'est prédictive de la codélétion 1p/19q que si 10 % des cellules tumorales sont positives avec au moins un cluster tumoral [88,160].

**5-1-6- Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX):** C'est un gène impliqué dans l'instabilité des télomères. La mutation ATRX est mutuellement exclusive de la codélétion 1p/19q [161].

La présence de mutation dans les gliomes diffus est spécifique des tumeurs astrocytaires. Cette mutation est souvent présente dans les gliomes thalamiques de l'enfant et l'adulte jeune, dans les astrocytomes de G II et de G III, et les GBM secondaires.

La technique immunohistochimique est sensible dans 80 % des cas [135,139]. En l'absence de mutation, la topographie du marquage est nucléaire (*iconographie, figure 31*). La mutation ATRX se traduit en IHC par la perte d'expression nucléaire de l'anticorps par les cellules tumorales. Les témoins internes sont les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins non néoplasiques, les neurones et les éléments cellulaires de la microglie (*iconographie, figure 32*).

La présence d'une mutation ATRX dans les gliomes diffus hémisphériques IDH1R132H négatif en IHC indique la recherche systématique de mutations minoritaires du gène IDH par séquençage [134].

**5-1-7 H3K27M:** Il existe une concordance entre l'expression de l'anticorps H3K27M en IHC et la présence de mutation de la protéine correspondante avec une sensibilité et une sensibilité élevées [115]. Un immunomarquage de localisation nucléaire avec l'anticorps anti-H3K27M est considéré comme positif et est prédictif d'une mutation du gène (*iconographie, figure 33*). Les macrophages et les cellules de la microglie peuvent présenter un marquage cytoplasmique avec cet anticorps [116].

Ce test était réalisé pour 06 cas de gliomes localisés au niveau de la ligne médiane.

**5-1-8 P53:** C'est l'expression en IHC de l'accumulation intranucléaire de la protéine p53 mutée. La topographie du marquage est nucléaire. En pratique, le marquage est considéré significatif si plus de 10 % des noyaux tumoraux sont positifs avec un signal d'expression intense (*iconographie, figure 34*) [88].

Il existe une spécificité de 100 % et une sensibilité de 90 % de l'expression de la protéine en IHC pour prédire de la présence d'une mutation p53 [19,116,140].

**5-1-9 Ki 67:** C'est un marqueur de prolifération cellulaire exprimé par les noyaux tumoraux en cycle cellulaire. La quantification recommandée est la méthode visuelle, elle doit être évaluée dans les secteurs les plus actifs ou hot spot (*iconographie, figure 35*).

#### **5-1-10 Epithelial growth factor receptor (EGFR):**

Sur le plan technique, la particularité du test EGFR en IHC vient du prétraitement qui ne se fait pas par la chaleur mais par digestion des protéases [162]. L'évaluation de l'immunomarquage se fait selon le score de Hirsch modifié [163]. Il correspond à un score semiquantitatif obtenu en multipliant le pourcentage de cellules marquées et le score d'intensité de marquage, 1: marquage faible, 2: marquage modéré et 3: marquage fort (*iconographie, figures 36-38*).

Il a été démontré que dans les GBM, une expression forte de l'EGFR (score > 200) était fortement prédictive d'une amplification antigénique de l'EGFR.

Cette corrélation n'est pas valable pour les oligodendrogliomes et de ce fait l'interprétation immunohistochimique doit rester prudente.

Le témoin utilisé pour la validation de la technique était le carcinome épidermoïde car le score est d'emblée 3+ (marquage membranaire fort et complet).

La technique utilisée était manuelle, elle était réalisée pour 88 cas à cause de la quantité limitée du réactif.

## 6- Techniques de biologie moléculaire:

Le bloc correspondant à la lame contenant une large zone tumorale et un minimum de nécrose était choisi pour la réalisation des tests moléculaires.

**6-1- Hybridation insitu fluorescente (FISH):** Elle était réalisée au niveau du service de cytogénétique du CHU de Clermont Ferrand pour 12 cas de gliomes diffus ayant un phénotype oligodendrogial et un profil immunohistochimique IDH1R132H muté et ATRX maintenu. L'objectif de cette technique est la recherche de la codélétion 1p/19q. Il existe une corrélation entre cette technique et la détection de la codélétion 1p/19q [130,132].

La recherche de la codélétion était réalisée avec des sondes LSI 1p36/1q25 et LSI 19q13/19p13 (fournisseur Vysis).

**6-2- Polymerase chain reaction (PCR) :** Le séquençage IDH1/IDH2 à la recherche de mutations minoritaires a été réalisé pour un seul (01) cas d'astrocytome anaplasique ayant perdu l'expression de l'ATRX avec absence d'expression de IDH1R132H en IHC, et pour 47 cas de gliomes diffus IDH1R132H non muté dont l'âge des patients est inférieur ou égal à 55 ans. Les mutations recherchées:

- **IDH1 codon 132 (exon 4):** p.(Arg132Cys), p.(Arg132Ser), p.(Arg132His), p.(Arg132Leu). Séquence de référence NM\_005896.3
- **IDH2 codon 172 (exon 4):** p.(Arg172Gly), p.(Arg172Met), p.(Arg172Lys). Séquence de référence NM\_002168.3

## 7- Classification moléculaire:

Dans la nouvelle classification de l'OMS 2016, les gliomes diffus incluent:

- Astrocytomes diffus IDHm/IDHwt (G II) et Astrocytomes anaplasique IDHm/IDHwt (G III)
- Oligodendrogliomes IDHm et 1p/19q codélété (G II et G III)
- Glioblastomes IDHm/IDHwt (G IV)
- Gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté (G IV)
- Oligoastrocytomes, NOS (G II et G III)

En intégrant les données moléculaires aux données morphologiques, le seuil de l'objectivité est plus élevé. Cette objectivité est observée en particulier dans le diagnostic d'oligoastrocytome qui était l'objet d'une grande variabilité interobservateur car en intégrant les données moléculaires, ces cas sont définis biologiquement et sont classés en astrocytome ou en oligodendrogliome [161], Néanmoins, de rares publications ont prouvé l'existence de vrais oligoastrocytomes avec deux contingents cellulaires et deux profils moléculaires distincts [164].

### 7-1- Critères morphologiques:

**7-1-1 Atypies cytonucléaires:** Elles sont définies par la variation de la taille et de la forme des noyaux et une hyperchromasie.

**7-1-2 Mitoses:** L'évaluation de l'activité mitotique est indispensable pour le grading des astrocytomes et des oligodendrogliomes. Elle est basée sur le compte des mitoses par 10 champs au fort grandissement dans les secteurs les plus mitotiques.

**7-1-3 Prolifération endothéliocapillaire (PEC):** Elle est définie par la présence de deux couches continues de cellules endothéliales qui bordent au moins un vaisseau sanguin. Une vascularisation gloméruloïde est également admise comme une variante de PEC [5] (*iconographie, figure 39*).

**7-1-4 Nécrose tumorale :** La nécrose tumorale se présente macroscopiquement, comme une zone granulaire blanchâtre ou jaunâtre.

Microscopiquement, les cellules tumorales à différents stades de dégénérescence sont associées à des débris nécrobiotiques avec des vaisseaux dilatés et nécrosés (*iconographie, figure 40*). Occasionnellement, des vaisseaux sanguins intacts sont entourés de cellules tumorales viables avec des zones extensives de nécrose.

Un deuxième type de nécrose très caractéristique des GBM est la nécrose palissadique qui consiste à des zones de nécrose entourée de couches de cellules tumorales disposées d'une façon radiaire (*iconographie, figure 41*).

7-2- Diagnostic intégré:

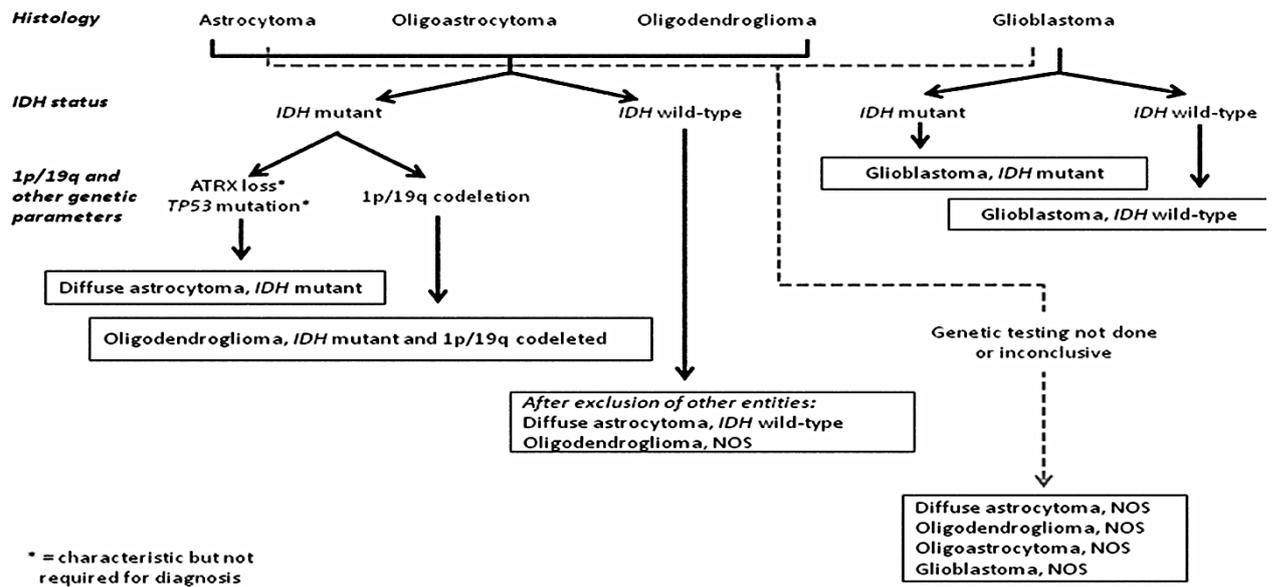


Figure 37: Algorithme du diagnostic intégré des gliomes diffus [75]

7-2-1 Astrocytomes diffus et anaplasiques:

Les astrocytomes diffus de G II et les astrocytomes anaplasiques de G III sont actuellement divisés en astrocytomes IDHm, IDHwt en plus de la catégorie NOS.

La grande majorité des astrocytomes que ce soit de G II ou de G III appartiennent au groupe IDHm [75].

Le diagnostic d'astrocytome IDHwt n'est retenu qu'en cas d'absence de mutation de IDH1/IDH2 recherché par séquençage. Généralement, les astrocytomes anaplasiques IDHwt présentent les mêmes caractéristiques moléculaires des GBM.

Les astrocytomes, NOS présentent des caractéristiques morphologiques des astrocytomes, mais le statut du gène IDH n'a pas été évalué d'emblée ou que les cellules sont négatives en IHC avec l'anticorps IDH1R132H mais les mutations minoritaires n'ont pas été recherchées par des tests moléculaires. Parfois, les tests moléculaires sont réalisés mais ne sont pas concluants [75].

Les astrocytomes sont des tumeurs constituées d'astrocytes. Ils sont connus par leur cytoplasme éosinophile fibrillaire mal limité différent du fond riche en neuropiles. Leur noyau est allongé vésiculeux laissant apparaître un petit nucléole.

Les astrocytomes diffus de G II sont caractérisés par une hypercellularité modérée. Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires. Les mitoses sont absentes. La présence d'une seule mitose est tolérée et ne justifie pas de surgrader la tumeur. Les atypies cytonucléaires peuvent être focales (*iconographie, figure 42*).

Il est important de distinguer les astrocytes tumoraux des astrocytes réactionnels qui se caractérisent par leur cytoplasme bien défini émettant de nombreuses prolongations et leur noyau éjecté en périphérie [165].

La présence d'au moins 20 % de cellules gémistocytiques au sein de la population tumorale est en faveur de la variante « astrocytome gémistocytique ». Elle est associée à une progression rapide vers un grade plus élevé et un pronostic plus mauvais que les autres astrocytomes. Les gémistocytes ont un cytoplasme éosinophile laqué avec une forme angulaire, le noyau est hyperchromatique et excentré [75].

Les astrocytomes anaplasiques de G III sont caractérisés par une densité cellulaire plus élevée que celle observée dans les astrocytomes diffus. Les atypies cytonucléaires sont présentes et modérées. L'activité mitotique est élevée. La présence d'au moins deux mitoses sur l'ensemble du prélèvement est suffisante pour le G III [165].

La PEC et la nécrose sont absentes (*iconographie, figure 43*).

En IHC, les cellules tumorales sont positives à la GFAP et olig2. Elles sont souvent positives à IDH1R132H. La perte d'expression de l'ATRX et la surexpression de P53 sont fréquentes. L'index de prolifération ki67 est inférieur à 4 % dans les astrocytomes diffus (G II). Il est plus élevé dans les astrocytomes anaplasiques (G III).

**7-2-2- Glioblastomes:** Ce sont des tumeurs de haut grade caractérisées par une différenciation astrocytaire.

Le diagnostic est radiologique par la mise en évidence de zones de nécrose et de prise de contraste [165].

Les GBM sont divisés dans la classification de l'OMS 2016 en:

➤ **Glioblastomes IDHwt:** Ils représentent environ 90 % des cas, et correspondent aux GBM primaires ou de novo. Ils touchent les patients de plus de 55 ans.

➤ **Glioblastomes IDHm:** Ils représentent 5 à 10 % des cas, ils correspondent aux GBM secondaires à la progression d'une lésion précurseur de gliome de bas grade. Ils touchent des patients plus jeunes.

➤ **Glioblastomes, NOS:** C'est un diagnostic réservé aux tumeurs dont la recherche de mutation du gène IDH n'a pas pu être réalisée par des tests moléculaires ou les tests moléculaires réalisés ne sont pas concluants. Cette définition n'est pas applicable pour les patients âgés de plus de 55 ans, car il n'est pas indispensable de faire d'autres techniques moléculaires complémentaires en cas de négativité en IHC [14].

➤ **Glioblastomes à cellules géantes et gliosarcomes:** Ce sont deux variantes histologiques de GBM IDHwt [75].

Sur le plan histologique, le GBM est une tumeur densément cellulaire. Les cellules sont pléomorphes montrant des atypies cytonucléaires marquées et une activité mitotique élevée.

La présence de PEC et/ou de nécrose tumorale est indispensable pour le diagnostic de GBM, mais la distribution de ces deux signes au sein de la tumeur est très variable. La nécrose est généralement centrale, les cellules viables entourent la nécrose. Les vaisseaux proliférants sont situés en périphérie de la nécrose et en périphérie de la zone d'infiltration du parenchyme cérébral.

**7-2-3- Gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté:** Ce sont des tumeurs gliales infiltrantes de G IV, constituées de cellules souvent petites et monomorphes mais elles peuvent être de grande taille et pléomorphes. Dans 10 % des cas, il n'y a pas d'images de PEC ou de nécrose tumorale, les mitoses sont rares voire absentes.

En IHC, les cellules tumorales sont positives d'une façon variable à la GFAP et olig2. Elles sont positives avec l'anticorps H3K27M. Les mutations ATRX et P53 sont observées dans environ 50 % des cas [14,75].

**7-2-4- Oligodendrogliomes et oligodendrogliomes anaplasiques, IDHm et 1p/19q codéleté:** Dans la classification de l'OMS 2016, le diagnostic d'oligodendrogliome et d'oligodendrogliome anaplasique nécessite la mise en évidence de la mutation du gène IDH et de la codéletion 1p/19q. En cas d'absence de la mutation IDH1R132H en IHC, le séquençage à la recherche des mutations minoritaires IDH1 ou de la mutation IDH2 est recommandé. En l'absence de moyens pour la réalisation des tests moléculaires ou en cas de résultats non concluants avec un aspect morphologique typique d'un oligodendrogliome, le diagnostic d'oligodendrogliome, NOS est retenu [75].

Sur le plan morphologique, les oligodendrogliomes sont composés de cellules assez monomorphes (oligodendrocytes), elles sont connues par leur taille petite à moyenne et

pourvues d'un halo clair à l'origine de l'aspect caractéristique en « nid d'abeille ». Cet aspect est un artéfact technique lié à la déshydratation tissulaire. Les noyaux sont sphériques dotés d'une chromatine fine et d'un petit nucléole.

Parfois, les cellules possèdent un cytoplasme éosinophile excentré désignées sous le nom de minigémistocytes. Elles se distinguent des gémistocytes par leur taille plus petite et la forme sphérique du noyau.

Les vaisseaux sanguins sont branchés, arciformes réalisant un aspect en « bréchet de poulet ». Des images additionnelles peuvent se voir, tel que les microcalcifications et la dégénérescence kystique et mucoïde.

Parmi les caractéristiques de cette tumeur, l'infiltration du cortex cérébral au niveau de la région sous piele et les espaces de Virchow-Robin, ou l'aspect de satellitose sous forme de fleurettes autour des neurones réalisant l'aspect d'œuf sur le plat (*iconographie, figures 44-45*). L'activité mitotique est faible ou absente dans les oligodendrogliomes de G II [165].

Les oligodendrogliomes anaplasiques montrent de nombreuses mitoses (06 mitoses ou plus pour 10 champs au fort grossissement), une hypercellularité, et un pléomorphisme cellulaire. La PEC et la nécrose sont tolérées dans les oligodendrogliomes anaplasiques.

En IHC, les cellules tumorales expriment fortement Olig2 et IDH1R132H et focalement L'INA. Elles sont négatives à la vimentine et la GFAP, ces deux marqueurs sont exprimés uniquement dans les cellules minigémistocytiques. L'expression de l'ATRX est maintenue. La P53 n'est pas exprimée.

#### **7-2-5 Oligoastrocytomes, NOS:**

C'est une entité provisoire dans la classification de l'OMS 2016, il est recommandé de limiter l'utilisation du diagnostic d'oligoastrocytome.

Ce sont des gliomes diffus constitués de deux contingents cellulaires l'un oligodendrogial et l'autre astrocytaire et dont les tests moléculaires ne sont pas réalisés ou leurs résultats sont non concluants. Ces deux contingents cellulaires peuvent être entremêlés, intriqués ou séparés en deux zones distinctes (*iconographie, figure 46*).

De rares cas de vrais oligoastrocytomes ont été rapportés dans la littérature.

Le grading des astrocytomes est différent de celui des oligodendrogliomes rendant la distinction entre ces deux types histologiques primordiale car le pronostic est différent et en cas d'erreur de linéage le grade peut être plus élevé ou le contraire.

Dans une large étude publiée en 2006, il a été rapporté que la nécrose est un facteur prédictif significatif d'une survie courte en cas d'oligoastrocytome anaplasique mais pas dans les oligodendrogliomes anaplasiques [166]. D'autres auteurs ont publié des données similaires [167]. Pour ces raisons, il était raisonnable de stratifier les oligoastrocytomes anaplasiques en fonction de la présence de la PEC ou de la nécrose respectivement en G III et G IV qui correspond au GBMO reconnu dans la classification de l'OMS 2007 [5].

En pratique, les astrocytomes et les oligodendrogliomes posent rarement un problème diagnostique. Par contre, le diagnostic d'oligoastrocytome pose un problème de variabilité interobservateur avec un manque de reproductibilité. Il existe également une discordance entre la morphologie et les marqueurs moléculaires [6,85,154].

## RESULTATS

### 1- ETUDE DESCRIPTIVE:

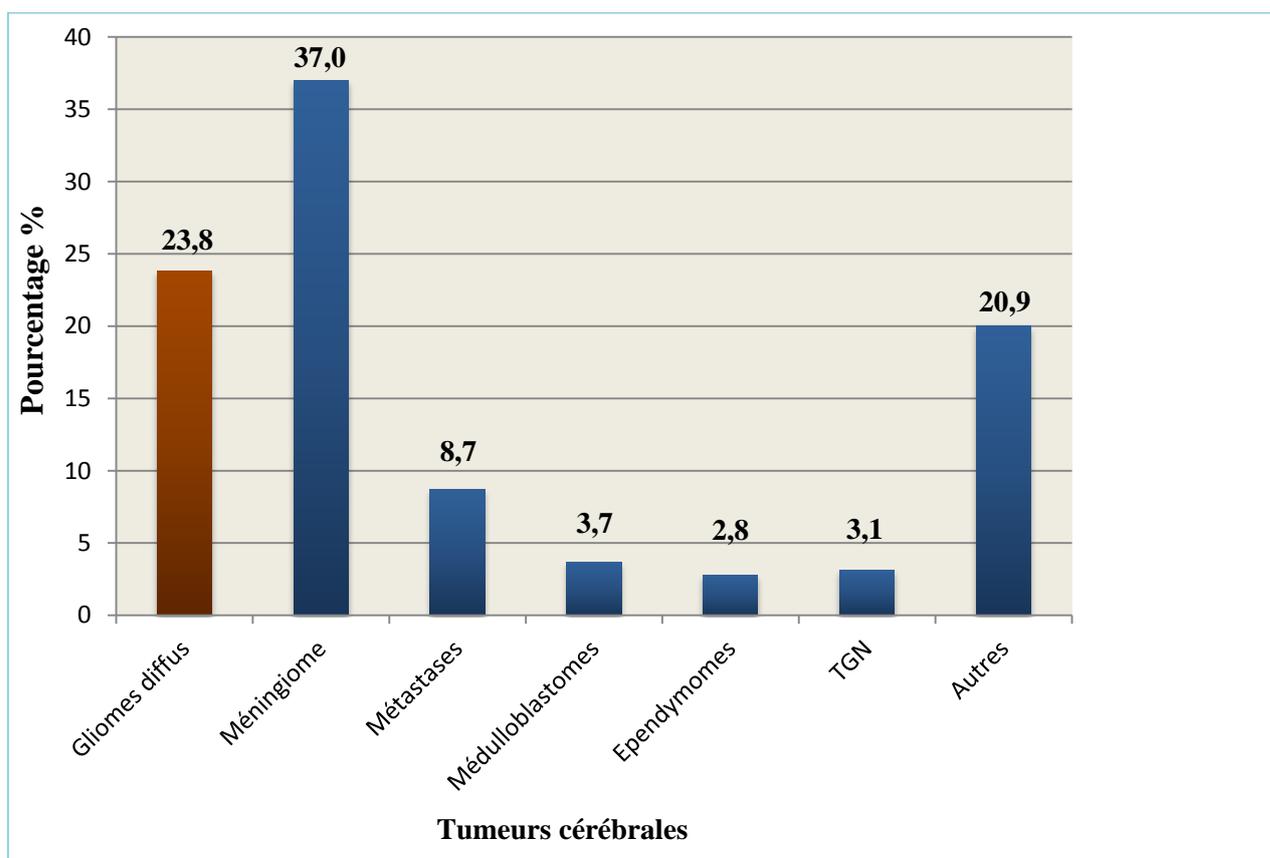
#### 1-1- Données épidémiologiques:

##### 1-1-1 Fréquence des gliomes diffus:

Durant la période du 01 Janvier 2012 au 31 décembre 2016, le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Sétif a reçu 558 tumeurs cérébrales dont 79 correspondaient à des tumeurs pédiatriques soit 14,2 %.

Parmi les 479 tumeurs cérébrales de l'adulte, 114 tumeurs correspondaient à des gliomes diffus soit 23,8 %. Les autres tumeurs étaient réparties en méningiomes (37 %), métastases (8,7 %), médulloblastomes (3,7 %), épendymomes (2,8 %), et des tumeurs glioneuronales TGN (3,1 %).

Les autres tumeurs regroupaient d'autres types histologiques plus rares (lymphomes, adénomes hypophysaires, tumeurs du plexus choroïde.....).



**Figure 15:** Fréquence des tumeurs cérébrales au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique (CHU de Sétif) du 01 Janvier 2012 au 31 Décembre 2016

**1-1-2 Répartition des gliomes selon le sexe:****Tableau 6: Répartition des gliomes selon le sexe**

Sexe	Effectif	Pourcentage %
Masculin	76	66,7
Féminin	38	33,3
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

Deux tiers des patients étaient de sexe masculin soit 66,7 %. Le sexe féminin représentait 33,3 % de l'ensemble des patients. Sexe ratio 2:1

**1-1-3 Répartition des gliomes selon l'âge de survenue:****Tableau 7: Répartition des gliomes selon l'âge de survenue**

Classes d'âge	Effectif	Pourcentage %	Pourcentage cumulé
Moins de 30	14	12,3	12,3
31-40	08	07,0	19,3
41-50	21	18,4	37,7
51-60	44	38,6	76,3
61-70	23	20,2	96,5
Plus de 70	04	03,5	100,0
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Médiane d'âge : 53 ans

Interquartile : 46-60

Extrêmes : 18 - 75

### 1-1-4 Répartition de l'âge de survenue des gliomes selon le sexe:

- Chez le sexe masculin, la médiane d'âge était de 53,70 ans avec des extrêmes de 18 et de 74 ans. Quinze patients avaient moins de 40 ans soit 19,74 %. Le pic de fréquence était situé entre 51 et 60 ans. L'écart type était 13,31.
- Chez le sexe féminin, la médiane d'âge était de 53 ans avec des extrêmes de 19 et de 75 ans. Sept patientes avaient moins de 40 ans soit 18,42 %. Le pic de fréquence était situé entre 51 et 70 ans. L'écart type était 13,75.

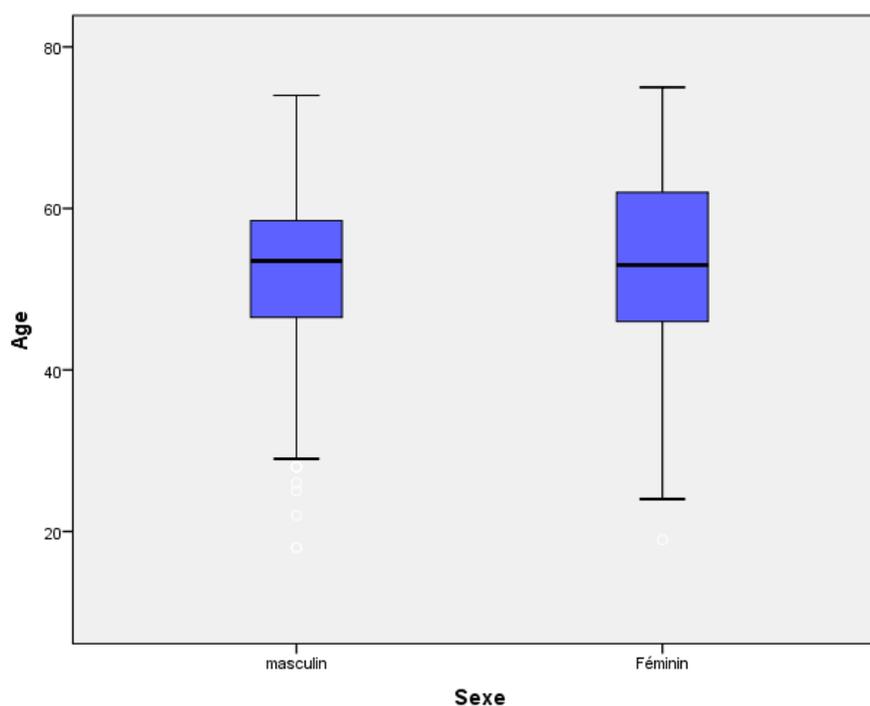


Figure 16: Répartition de l'âge de survenue des gliomes selon le sexe

### 1-1-5 Répartition des gliomes selon la nature du prélèvement:

Tableau 8: Répartition des gliomes selon la nature du prélèvement

Nature du prélèvement	Effectif	Pourcentage %
Biopsie	23	20,2
Pièce	91	79,8
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

Parmi les 114 prélèvements reçus, 91 correspondaient à des pièces de résection chirurgicale, soit 79,8 %. L'exérèse était complète chez 04 patients.

Les biopsies représentaient 20,2 % des cas.

#### 1-1-6 Répartition des gliomes en fonction de la taille:

La taille tumorale moyenne était de 55,16 mm, avec des extrêmes de 24 et de 95 mm. Vingt-tumeurs mesuraient moins de 40 mm soit 18,4 %. Dix pour cent des tumeurs avaient une taille supérieure ou égale à 80 mm.

#### 1-1-7 Répartition des gliomes en fonction du côté atteint:

Concernant le côté atteint, environ la moitié des tumeurs (n= 56) étaient situées au niveau du côté gauche soit 49,1 %. Cinquante-deux étaient situées au niveau du côté droit soit 45,6 %. Six tumeurs étaient situées au niveau de la ligne médiane soit 5,3 %.

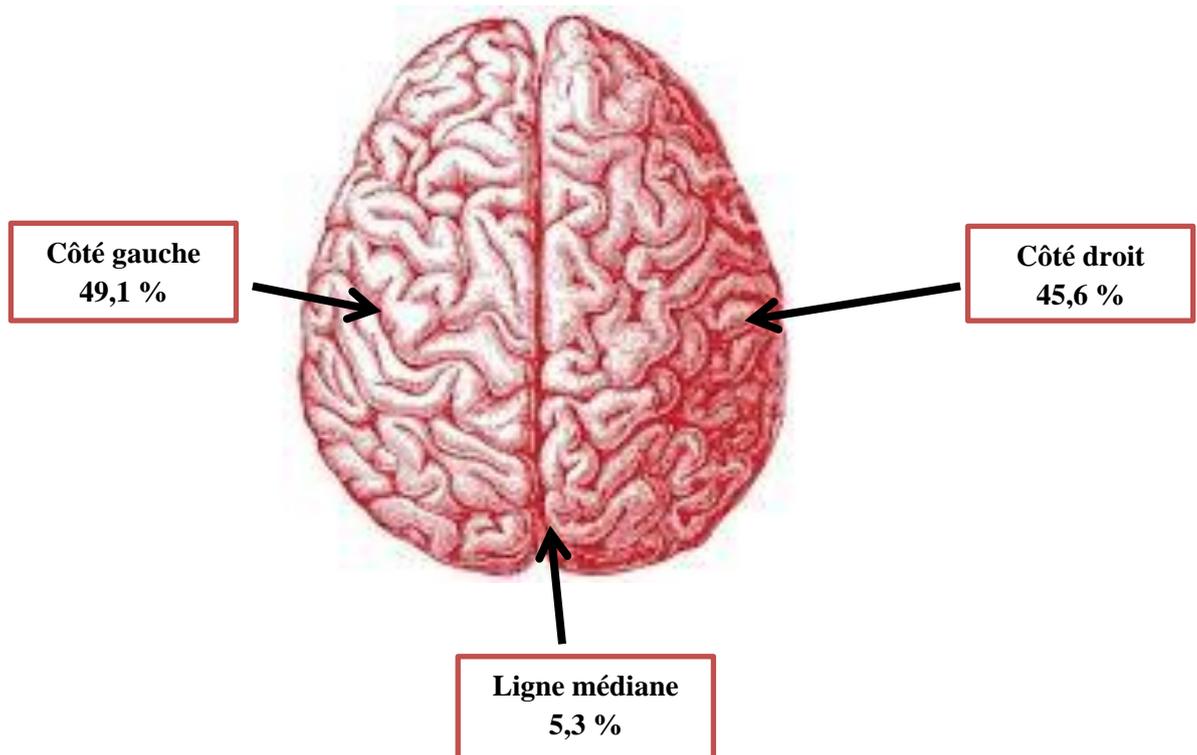


Figure 17: Répartition des gliomes en fonction du côté atteint

### 1-1-8 Répartition des gliomes en fonction de la localisation:

Sur l'ensemble des gliomes diagnostiqués, 108 étaient localisés au niveau des hémisphères cérébraux soit 94,7 %. Cinq tumeurs étaient situées au niveau de la ligne médiane soit 4,4 %. Un seul cas était situé au niveau du cervelet soit 0,9 %.

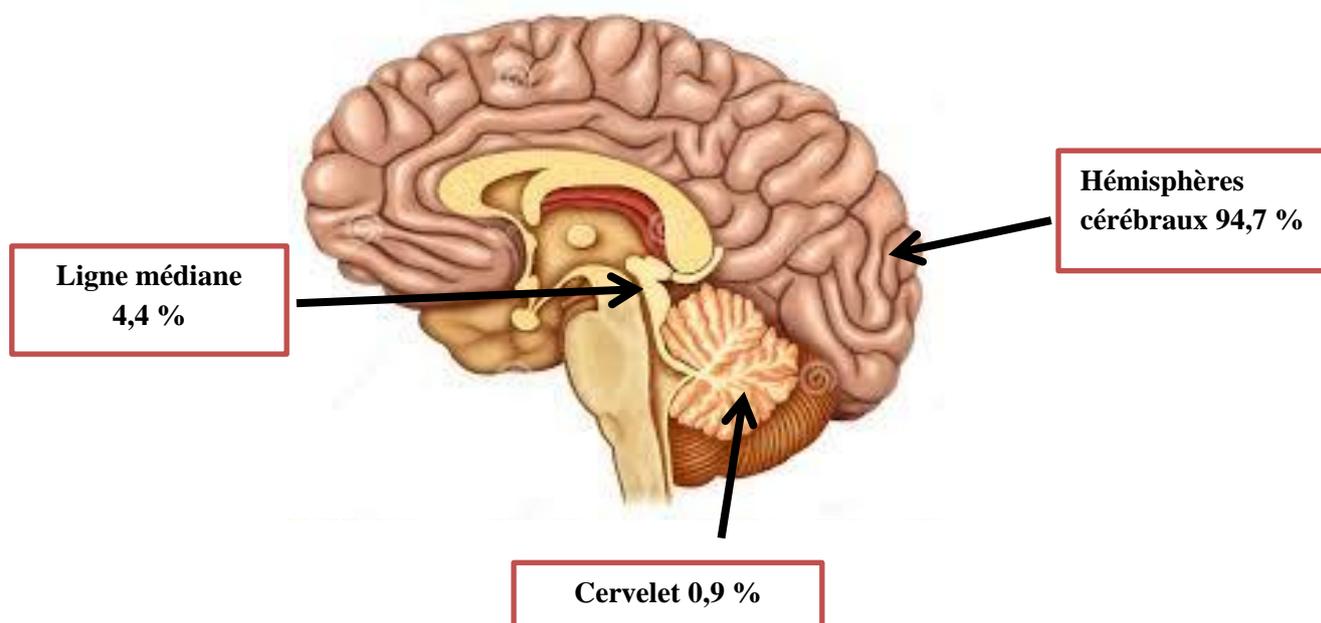


Figure 18: Répartition des gliomes en fonction de la localisation

### 1-1-9 Répartition des gliomes en fonction de la localisation unique ou multiple:

Tableau 9: Répartition des gliomes en fonction de la localisation unique ou multiple

Localisation	Effectif	Pourcentage %
Unique	64	56,1
Multiple	50	43,9
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>100,0</b>

Soixante-quatre tumeurs touchaient un seul lobe soit 56,1 %. Le reste des tumeurs touchaient au minimum deux lobes soit 43,9 % (tableau 9).

Tableau 10: Répartition des gliomes en cas de localisation unique

Localisation	Effectif	Pourcentage %
Frontal	22	19,3
Pariétal	22	19,3
Temporal	12	10,5
Occipital	02	01,7
Corps calleux	02	01,7
Cervelet	01	0,9
Tronc	03	02,7
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>56,1</b>

Pour les localisations uniques, les lobes pariétaux et frontaux étaient les plus fréquemment touchés avec un taux de 19,3 % pour chaque lobe (tableau 10).

Tableau 11: Répartition des gliomes en cas de localisations multiples

Localisations multiples	Effectif	Pourcentage %
Temporopariétal	18	15,8
Pariétooccipital	07	06,2
Frontotemporal	03	02,7
Frontopariétal	11	09,6
Frontocalleux	04	03,5
Plus de deux lobes	07	06,1
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>43,9</b>

Concernant les localisations multiples, 18 tumeurs étaient localisées au niveau des lobes temporopariétaux soit 15,8 %, les lobes frontopariétaux étaient touchés dans 9,6 % des cas. Sept tumeurs touchaient plus de deux lobes soit 6,1 % (tableau 11).

## 1-1-10 Répartition de la localisation des gliomes en fonction du côté atteint:

Tableau 12: Répartition de la localisation des gliomes en fonction du côté atteint

Localisation	Côté			Total n(%)
	Droit n(%)	Gauche n(%)	Ligne médiane n(%)	
Frontal	15 (68,2)	07 (31,8)	00	22 (100,0)
Pariétal	11 (50,0)	11 (50,0)	00	22 (100,0)
Temporal	05 (41,7)	07 (58,3)	00	12 (100,0)
Occipital	00	02 (100,0)	00	02 (100,0)
Corps calleux	00	00	02 (100,0)	02 (100,0)
Cevelet	00	00	01 (100,0)	01 (100,0)
Tronc	00	00	03 (100,0)	03 (100,0)
Localisations multiples	21 (42,0)	29 (58,0)	00	50 (100,0)
<b>Total</b>	<b>52 (45,6)</b>	<b>56 (49,1)</b>	<b>06 (05,3)</b>	<b>114 (100,0)</b>

*n: effectif*

Les tumeurs cérébrales touchaient le lobe frontal deux fois plus le côté droit que le côté gauche (68,2 % vs 31,8 %).

En cas de localisations multiples, les tumeurs localisées au niveau du côté droit représentaient 42 %, alors qu'elles représentaient 58 % au niveau du côté gauche.

## 1-1-11 Répartition des gliomes en fonction des signes cliniques:

Tableau 13: Répartition des gliomes en fonction des signes cliniques

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage %
HIC	70	61,4
Crises convulsives	29	25,4
Céphalées	52	45,6
Troubles visuels	07	06,1
Déficit moteur	57	50,0
Troubles de comportement	07	06,1

Les signes cliniques étaient dominés par l'hypertension intracrânienne (HIC), elle représentait 61,4 % des cas, suivie par le déficit moteur (50 %) et les céphalées (45,6 %). Les crises convulsives étaient retrouvées dans 25,4 % des cas.

Plus de 50 % des patients se présentaient au moment du diagnostic avec au moins deux signes cliniques.

## 1-1-12 Pathologies associées aux gliomes:

Tableau 14: Pathologies associées aux gliomes

Pathologie	Effectif (%)	Sexe H/F	Moyenne d'âge (ET)	Diagnostic
HTA	04 (3,5)	4/0	57,4 (9,9)	GBM
Diabète	05 (4,4)	3/2	66,2 (2,7)	GBM
HTA + diabète	03 (2,6)	3/0	54,6 (9,3)	GBM
Neurofibromatose	01 (0,9)	0/1	19	GBMG
Epilepsie	01 (0,9)	1/0	49	O G II
Cardiopathie	01 (0,9)	1/0	49	GBM

HTA: hypertension artérielle, GBM: glioblastome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, G : grade, O: oligodendrogliome, H: homme, F: femme, ET: écart type

Dans notre série, 15 patients avaient des pathologies associées soit 13,2 % (tableau 15).

Quatre patients avaient une hypertension artérielle (HTA) associée, ils étaient tous de sexe masculin avec une moyenne d'âge de  $57,4 \pm 9,9$  ans.

Cinq patients étaient diabétiques. Deux tiers étaient de sexe féminin. La moyenne d'âge était  $66,2 \text{ ans} \pm 2,7$ .

Trois patients étaient hypertendus et diabétiques, ils étaient tous de sexe masculin avec une moyenne d'âge de  $54,6 \text{ ans} \pm 9,3$ .

Une seule patiente était atteinte d'une neurofibromatose. Elle avait 19 ans au moment du diagnostic.

Un seul patient de sexe masculin âgé de 49 ans avait des antécédents d'épilepsie diagnostiquée 05 ans avant la découverte de la tumeur.

Le dernier patient de sexe masculin présentait une cardiopathie type hypertrophie ventriculaire gauche.

## 1-2 Données anatomopathologiques:

### 1-2-1 Répartition des gliomes en fonction du type histologique:

**Tableau 15: Répartition des gliomes en fonction du type histologique selon les classifications 2007 et 2016**

Type histologique	2007 n(%)	2016 n(%)
A	06 (05,5)	09 (08,2)
O	14 (12,8)	11 (10,1)
Oa	03 (02,8)	00
GBM	72 (66,1)	79 (72,5)
GBMO	08 (07,3)	00
GS	03 (02,8)	03 (02,8)
GBMG	03 (02,8)	04 (03,6)
GH3K27M	00	03 (02,8)
<b>Total</b>	<b>109 (100,0)</b>	<b>109 (100,0)</b>

*A : astrocytome, O : oligodendrogliome, Oa : oligoastrocytome, GBM : glioblastome, GBMO: glioblastome avec composante oligodendrogliale, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

L'analyse des altérations moléculaires était réalisée pour 109 cas parmi les 114 gliomes diagnostiqués. Cinq cas ont été exclus en raison de l'épuisement des blocs.

Dans le reste du chapitre, seuls les 109 cas étaient analysés en comparant les différentes données selon les deux classifications (2007 et 2016).

La fréquence des différents types histologiques des gliomes diffus diagnostiqués variait en fonction de la classification utilisée.

La fréquence des astrocytomes était plus élevée dans la classification 2016 par rapport à celle de 2007 (8,2 % vs 5,5 %).

La fréquence des oligodendrogliomes était moins élevée dans la classification de l'OMS 2016 par rapport à celle de 2007 (10,1 % vs 12,8 %).

Les GBM qui représentaient 66,1 % dans la classification de l'OMS 2007, leur fréquence était plus élevée dans la classification 2016 (72,5 %).

Aucun cas d'oligoastrocytome ou de GBM avec composante oligodendrogliale (GBMO) n'était diagnostiqué en utilisant les critères de la classification 2016. Ces deux variantes histologiques représentaient respectivement 2,8 % et 7,3 % dans la classification 2007.

La nouvelle entité dans la classification de l'OMS 2016 « gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté » représentait 2,8 % (*iconographie, figures 42-50*).

### 1-2-2 Répartition des gliomes en fonction du grade:

**Tableau 16: Répartition des gliomes en fonction du grade selon les classifications 2007 et 2016**

Grade	2007 n(%)	2016 n(%)
II	15 (13,8)	08 (07,3)
III	08 (07,3)	12 (11,0)
IV	86 (78,9)	89 (81,7)
<b>Total</b>	<b>109 (100,0)</b>	<b>109 (100,0)</b>

Quelle que soit la classification utilisée, les gliomes de G IV demeuraient les plus fréquents avec des taux respectifs de 78,9 % et 81,7 % selon les classifications de l'OMS 2007 et 2016.

Les gliomes de G II représentaient 13,8 % selon la classification 2007, et 7,3 % selon la classification 2016.

Les gliomes de G III représentaient respectivement 7,3 % et 11 % selon les classifications de l'OMS 2007 et 2016.

### 1-2-3 Répartition des gliomes en fonction du type histologique et du grade:

**Tableau 17: Répartition des gliomes en fonction du type histologique et le grade selon les classifications 2007 et 2016**

Type histologique	2007 n(%)	2016 n(%)
<b>A (G II)</b>	05 (04,6)	02 (01,8)
<b>AA (G III)</b>	01 (0,9)	07 (06,4)
<b>O (G II)</b>	09 (08,2)	06 (05,5)
<b>OA (G III)</b>	05 (04,6)	05 (04,6)
<b>Oa (G II)</b>	01 (0,9)	00
<b>OaA (G III)</b>	02 (01,8)	00
<b>GBM (G IV)</b>	72 (66,1)	79 (72,5)
<b>GS (G IV)</b>	03 (02,8)	03 (02,8)
<b>GBMG (G IV)</b>	03 (02,8)	04 (03,6)
<b>GBMO (G IV)</b>	08 (07,3)	00
<b>GH3K27M (G IV)</b>	00	03 (02,8)
<b>Total</b>	<b>109 (100,0)</b>	<b>109 (100,0)</b>

*A: astrocytome, AA: astrocytome anaplasique, O: oligodendrogliome, OA: oligodendrogliome anaplasique, Oa: oligoastrocytome, OaA: oligoastrocytome anaplasique, GBM : glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GBMO: glioblastome avec composante oligodendrogliale, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

Les astrocytomes diffus de G II étaient plus fréquents dans la classification de l'OMS 2007 par rapport à celle de 2016 (4,6 % vs 1,8 %). Les astrocytomes anaplasiques de G III étaient sept fois plus fréquents dans la classification de l'OMS 2016 par rapport à la classification 2007 (6,5 % vs 0,9 %).

Les oligodendrogliomes de G II étaient également plus fréquents dans la classification de l'OMS 2007 que celle de 2016 (8,2 % vs 5,5 %).

La fréquence des oligodendrogliomes anaplasiques de G III était la même dans les deux classifications 2007 et 2016 (4,6 %).

Dans la classification de l'OMS 2007, les GBM représentaient 66,2 %. Ils représentaient 72,5% dans la classification de l'OMS 2016.

La même fréquence des gliosarcomes était observée quelle que soit la classification utilisée (2,8 %).

Aucun cas d'oligoastrocytome ou de GBMO n'était diagnostiqué dans la classification OMS 2016. Ils représentaient respectivement 2,7 % et 7,3 % dans la classification 2007.

En utilisant les critères du diagnostic intégré, trois cas de gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté étaient diagnostiqués (2,7 %).

#### 1-2-4 Répartition des types histologiques des gliomes en fonction des classes d'âge:

**Tableau 18: Répartition des types histologiques des gliomes en fonction de l'âge selon la classification 2007**

Classes d'âge	Types histologiques							Total n(%)
	A n(%)	O n(%)	GBM n(%)	GS n(%)	GBMG n(%)	Oa n(%)	GBMO n(%)	
< 30	4(33,3)	4(33,3)	2(16,8)	00	1(8,3)	1(8,3)	00	12(100)
31-40	1(14,2)	3(42,9)	3(42,9)	00	00	00	00	7(100)
41-50	00	4(19,0)	14(66,6)	1(4,8)	1(4,8)	0(0,0)	1(4,8)	21(100)
51-60	00	1(2,3)	33(75,0)	1(2,3)	1(2,3)	2(4,5)	6(13,6)	44(100)
61-70	1(4,8)	2(9,4)	17(81,0)	00	00	00	1(4,8)	21(100)
> 70	00	00	3(75,0)	1(25,0)	00	00	00	4(100)
<b>Total</b>	<b>6(5,5)</b>	<b>14(12,8)</b>	<b>72(66,0)</b>	<b>3(2,8)</b>	<b>3(2,8)</b>	<b>3(2,8)</b>	<b>8(7,3)</b>	<b>109(100)</b>

A: astrocytome, O: oligodendrogliome, Oa: oligoastrocytome, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GBMO: glioblastome avec composante oligodendrogliale, n: effectif

**Tableau 19: Répartition des types histologiques des gliomes en fonction de l'âge selon la classification 2016**

Classes d'âge	Types histologiques						Total n(%)
	A n(%)	O n(%)	GBM n(%)	GS n(%)	GBMG n(%)	GH3K27M n(%)	
< 30	7 (58,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	00	1 (8,3)	2 (16,8)	12 (100)
31-40	1 (14,2)	3 (42,9)	3 (42,9)	00	00	00	7 (100)
41-50	00	3 (14,3)	14 (66,6)	1 (4,8)	2 (9,5)	1 (4,8)	21 (100)
51-60	00	2 (4,5)	40 (90,9)	1 (2,3)	1 (2,3)	00	44 (100)
61-70	1 (4,8)	2 (9,4)	18 (85,8)	00	00	00	21 (100)
> 70	00	00	3 (75,0)	1 (25,0)	00	00	4 (100)
<b>Total</b>	<b>9 (8,2)</b>	<b>11 (10,1)</b>	<b>79 (72,5)</b>	<b>3 (2,8)</b>	<b>4 (3,6)</b>	<b>3 (2,8)</b>	<b>109 (100)</b>

*A: astrocytome, O: oligodendrogliome, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

Les astrocytomes étaient plus fréquents dans la classe d'âge de moins de 30 ans selon les deux classifications de l'OMS 2007 et 2016 avec des taux respectifs de 33,3 % et 58,3 %, alors que les oligodendrogliomes étaient plus fréquents dans la tranche d'âge 31-40 ans selon les deux classifications 2007 et 2016.

Pour les GBM, le pic de fréquence était observé dans les tranches d'âge 51-70 ans quelle que soit la classification utilisée.

## 1-2-5 Répartition du type histologique des gliomes en fonction du sexe:

Tableau 20: Répartition du type histologique des gliomes en fonction du sexe

Type histologique	Masculin		Féminin	
	2007 n(%)	2016 n(%)	2007 n(%)	2016 n(%)
<b>A</b>	04 (66,7)	07 (77,8)	02 (33,3)	02 (22,2)
<b>O</b>	09 (64,3)	07 (63,6)	05 (35,7)	04 (36,4)
<b>Oa</b>	03 (100,0)	00	00	00
<b>GBM</b>	47 (65,3)	56 (70,9)	25 (34,7)	23 (29,1)
<b>GS</b>	02 (66,7)	02 (66,7)	01 (33,3)	01 (33,3)
<b>GBMG</b>	01 (33,3)	01 (25,0)	02 (66,7)	03 (75,0)
<b>GBMO</b>	08 (100,0)	00	00	00
<b>GH3K27M</b>	00	01 (33,3)	00	02 (66,7)
<b>Total</b>	<b>74 (67,9)</b>	<b>74 (67,9)</b>	<b>35 (32,1)</b>	<b>35 (32,1)</b>

*A: astrocytome, O: oligodendrogliome, Oa: oligoastrocytome, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GBMO: glioblastome avec composante oligodendrogliale, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

Le sexe masculin était prédominant dans les deux classifications.

Les GBM à cellules géantes et les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté prédominaient chez le sexe féminin.

## 1-2-6 Répartition du grade des gliomes en fonction de l'âge:

Tableau 21: Répartition du grade des gliomes en fonction de l'âge

Classes d'âge	Grade					
	II		III		IV	
	2007 n(%)	2016 n(%)	2007 n(%)	2016 n(%)	2007 n(%)	2016 n(%)
< 30	07 (58,3)	01 (08,4)	02 (16,7)	07 (58,3)	03 (25,0)	04 (33,3)
31-40	02 (28,6)	02 (28,6)	02 (28,6)	02 (28,6)	03 (42,8)	03 (42,8)
41-50	03 (14,3)	03 (14,3)	01 (4,7)	00	17 (81,0)	18 (85,7)
51-60	00	01 (02,3)	03 (6,8)	01 (02,3)	41 (93,2)	42 (95,4)
61-70	03 (14,3)	01 (04,8)	00	02 (09,5)	18 (85,7)	18 (85,7)
> 70	00	00	00	00	04 (100,0)	04 (100,0)
<b>Total</b>	<b>15 (13,8)</b>	<b>08 (07,3)</b>	<b>08 (07,3)</b>	<b>12 (11,0)</b>	<b>86 (78,9)</b>	<b>89 (81,7)</b>

*n: effectif*

La différence dans les fréquences des gliomes de G II et de G III selon la classification utilisée était plus importante dans la catégorie d'âge 18 - 30 ans.

Dans cette catégorie d'âge, les gliomes de G II représentaient 58,3 % dans la classification de l'OMS 2007 et 8,4 % dans la classification de l'OMS 2016.

Le taux des gliomes de G III, était de 16,7 % dans la classification de l'OMS 2007 et 58,3 % dans celle de 2016.

## 1-2-7 Répartition du grade des gliomes en fonction du sexe:

Tableau 22: Répartition du grade des gliomes en fonction du sexe

Grade	Masculin		Féminin	
	2007 n(%)	2016 n(%)	2007 n(%)	2016 n(%)
<b>G II</b>	10 (66,7)	04 (50,0)	05 (33,3)	04 (50,0)
<b>G III</b>	06 (75,0)	10 (83,3)	02 (25,0)	02 (16,7)
<b>G IV</b>	58 (67,4)	60 (67,4)	28 (32,6)	29 (32,6)
<b>Total</b>	<b>74 (67,9)</b>	<b>74 (67,9)</b>	<b>35 (32,1)</b>	<b>35 (32,1)</b>

*n: effectif*

- Chez le sexe masculin, la fréquence des gliomes de G II était plus élevée dans la classification de l'OMS 2007 par rapport à celle de 2016 (66,7 % vs 50 %).
- Les gliomes de G III étaient plus fréquents dans la classification 2016 par rapport à la classification 2007 (83,3 % vs 75 %).
- A l'opposé chez le sexe féminin, la fréquence des gliomes de G II était plus élevée dans la classification 2016 par rapport à celle de 2007 (50 % vs 33,3 %) alors que les gliomes de G III étaient moins fréquents dans la classification 2016 en comparant à celle de 2007 (16,7 % vs 25 %).
- La fréquence des gliomes de G IV était la même chez les deux sexes quelle que soit la classification utilisée.

### 1-3 Données de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire:

#### 1-3-1 Répartition des gliomes en fonction de l'expression de l'IDH:

**Tableau 23: Répartition des gliomes en fonction de la mutation IDH**

Mutation IDH	Effectif	Pourcentage %
<b>IDH1R132H positif</b>	17	15,6
<b>IDH1R132G positif</b>	01	0,9
<b>IDH2 positif</b>	00	00
<b>IDH 1/2 négatif</b>	91	83,5
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Parmi les 109 cas de gliomes, 18 tumeurs présentaient une mutation du gène IDH1 soit 16,5 % (annexe 3).

Dix-sept cas présentaient une mutation du gène IDH1R132H détectée en IHC soit 15,6 %.

Le 18<sup>ème</sup> cas présentait une mutation du gène IDH1R132 au niveau du codon G détectée par PCR.

Aucune mutation du gène IDH2 n'était détectée (*iconographie, figures 24-26*).

## 1-3-2 Répartition de la mutation IDH en fonction du type histologique:

Tableau 24: Répartition de la mutation IDH en fonction du type histologique

Type histologique	Positif n(%)	Négatif n(%)	Total n(%)
<b>A</b>	01(50,0)	01 (50,0)	02 (100,0)
<b>AA</b>	05 (71,4)	02 (28,6)	07 (100,0)
<b>O</b>	06 (100,0)	00	06 (100,0)
<b>OA</b>	05 (100,0)	00	05 (100,0)
<b>GBM</b>	01 (01,3)	78 (98,7)	79 (100,0)
<b>GS</b>	00	03 (100,0)	03 (100,0)
<b>GBMG</b>	00	04 (100,0)	04 (100,0)
<b>GH3K27M</b>	00	03 (100,0)	03 (100,0)
<b>Total</b>	<b>18 (16,5)</b>	<b>91 (83,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>

*A: astrocytome, AA: astrocytome anaplasique, O: oligodendrogliome, OA: oligodendrogliome anaplasique, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

La mutation du gène IDH1/2 était détectée dans un seul cas d'astrocytome de G II, et dans 05 cas d'astrocytome anaplasique (04 cas IDH1R132H et 01 cas IDH1R132G).

Cette mutation était également détectée dans 06 cas d'oligodendrogliomes de G II et 05 cas de G III. Il s'agit d'une mutation IDH1R132H pour l'ensemble des cas.

Un seul cas de GBM présentait une mutation IDH1R132H.

### 1-3-3 Répartition des gliomes en fonction de l'expression de l'INA:

**Tableau 25: Répartition des gliomes en fonction de l'expression de l'INA**

INA	Effectif	Pourcentage %
Positif	07	06,4
Négatif	102	93,6
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Sept cas de gliomes diffus montraient une positivité à l'INA soit 06,4 %. Un seul cas correspondait à un GBM, le reste des cas correspondaient à des oligodendrogliomes (*iconographie, figures 29 et 30*).

### 1-3-4 Répartition des gliomes en fonction de la mutation ATRX:

**Tableau 26: Répartition des gliomes en fonction de la mutation ATRX**

ATRX	Effectif	Pourcentage %
Positif	103	94,5
Négatif	06	05,5
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Parmi les 109 cas de gliomes, la mutation de l'ATRX était détectée dans 06 cas soit 5,5 %. Tous les cas correspondaient à des astrocytomes (*iconographie, figures 31 et 32*).

**1-3-5 Répartition des gliomes en fonction de la mutation p53:****Tableau 27: Répartition des gliomes en fonction de la mutation p53**

<b>P53</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Positif</b>	45	41,3
<b>Négatif</b>	64	58,7
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Dans notre série, 45 cas de gliomes étaient positifs à la p53 soit 41,3 %. Cette positivité est observée dans les différents types histologiques à l'exception des oligodendrogliomes (*iconographie, figure 34*).

**1-3-6 Répartition des gliomes en fonction de la surexpression de l'EGFR:****Tableau 28: Répartition des gliomes en fonction de la surexpression de l'EGFR**

<b>EGFR</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage %</b>
<b>Positif</b>	27	30,7
<b>Négatif</b>	61	69,3
<b>Total</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

Parmi les 88 cas de gliomes pour lesquels le test EGFR était réalisé, 27 tumeurs étaient positives (score 3) soit 30,7 %. Le reste des gliomes étaient négatifs soit 69,3 % (*iconographie, figures 36-38*).

### 1-3-7 Répartition des gliomes de la ligne médiane en fonction de la présence de mutation H3K27M:

**Tableau 29: Répartition des gliomes de la ligne médiane en fonction de la présence de mutation H3K27M**

H3K27M	Effectif	Pourcentage %
Positif	03	50,0
Négatif	03	50,0
<b>Total</b>	<b>06</b>	<b>100,0</b>

La recherche de la mutation H3K27M en IHC était réalisée pour 06 cas de gliomes localisés au niveau de la ligne médiane. La moitié des cas étaient positifs avec l'anticorps H3K27M (50 %) (*iconographie, figure 33*).

**Tableau 30: Caractéristiques des patients atteints de gliomes de la ligne médiane H3K27M muté**

Cas	Sexe	Age	Localisation	Diagnostic initial	Mitoses	Ki67	ATRX	P53	EGFR
01	F	24	Tronc	O G II	01	7	pos	pos	neg
02	F	49	Corps calleux	GBM	11	25	pos	neg	NF
03	M	29	Cervelet	GBMG	11	20	pos	pos	NF

*F: féminin, M: masculin, O: oligodendrogliome, GBM: glioblastome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, G: grade, NF: non fait, pos: positif, neg: négatif*

Deux patients étaient de sexe féminin. L'âge au moment du diagnostic était inférieur à 30 ans chez deux patients.

Les diagnostics initiaux selon la classification 2007 variaient du G II au G IV.

Deux cas présentaient une mutation de la p53. Aucune mutation ATRX n'était détectée dans les trois cas.

Le test EGFR réalisé pour un seul cas était négatif.

### 1-3-8 Répartition des gliomes en fonction de l'expression de la vimentine:

**Tableau 31: Répartition des gliomes en fonction de l'expression de la vimentine**

Vimentine	Effectif	Pourcentage %
Positif	98	89,9
Négatif	11	10,1
<b>Total</b>	<b>109</b>	<b>100,0</b>

Parmi les 109 cas de gliomes diagnostiqués, 11 étaient négatifs à la vimentine. Ils correspondaient tous à des oligodendrogliomes (*iconographie, figures 27 et 28*).

### 1-3-9 Répartition des gliomes en fonction de la présence de la codélétion 1p/19q:

La FISH était réalisée pour 12 cas, la codélétion était retrouvée dans 11 cas soit 91,6 %.

Concernant les cas pour lesquels la codélétion 1p/19q a été retrouvée, six cas (54,5 %) correspondaient à des oligodendrogliomes de G II et cinq cas (45,5 %) à des oligodendrogliomes de G III.

Pour le dernier cas sans codélétion 1p/19q, le diagnostic retenu était celui d'un astrocytome.

## 1-4 Récidive tumorale:

Tableau 32: Cas de gliomes ayant récidivé

Cas N°	Diagnostic initial	Diagnostic de la récurrence	Délai de récurrence
01	Oligodendrogliome G II	Oligodendrogliome GIII	04 ans
02	Astrocytome G II	Glioblastome	08 mois
03	Astrocytome G III	Astrocytome G III	01 an
04	Astrocytome G III	Astrocytome G III	01 an
05	Oligodendrogliome G II	Oligodendrogliome G III	10 ans

Parmi les 114 cas de gliomes diffus, 05 (4,4 %) correspondaient à des gliomes ayant récidivé. Le délai entre le premier diagnostic et la récurrence était plus long pour les oligodendrogliomes par rapport aux astrocytomes.

Les tumeurs de phénotype oligodendrogliomaire ont récidivé en gardant le même phénotype.

Les tumeurs de phénotype astrocytaire ont récidivé soit en astrocytome soit en GBM.

## 2- ETUDE ANALYTIQUE:

## 2-1- Corrélation entre le type histologique des gliomes et le sexe:

Tableau 33: Corrélation entre le type histologique des gliomes et le sexe

Type histologique	Sexe		Total n(%)	p value
	Masculin n(%)	Féminin n(%)		
A	07 (77,8)	02 (22,2)	09 (100,0)	
O	07 (63,6)	04 (36,4)	11 (100,0)	
GBM	56 (70,9)	23 (29,1)	79 (100,0)	<b>0,284</b>
GS	02 (66,7)	01 (33,3)	03 (100,0)	
GBMG	01 (25,0)	03 (75,0)	04 (100,0)	
GH3K27M	01 (33,3)	02 (66,7)	03 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>74 (67,9)</b>	<b>35 (32,1)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

A: astrocytome, O: oligodendrogliome, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif

A l'exception des GBM à cellules géantes et des gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté, il existait une prédominance masculine pour les autres types histologiques.

Il n'existait pas de différence significative de la fréquence des différents types histologiques dans les deux sexes,  $p=0,284$ .

## 2-2- Corrélation entre le type histologique et l'âge de survenue des gliomes:

Tableau 34: Corrélation entre le type histologique et l'âge de survenue des gliomes

Type histologique	Effectif	Moyenne d'âge	Ecart type	p value
A	09	30,1	12,6	
O	11	45,3	13,1	
GBM	79	55,5	08,8	
GS	03	58,3	13,8	<b>&lt;0,001</b>
GBMG	04	36,5	18,9	
GH3K27M	03	34,0	13,2	

*A: astrocytome, O: oligodendrogliome, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG : glioblastome à cellules géantes, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté*

Les astrocytomes et les oligodendrogliomes touchaient des sujets jeunes avec des moyennes d'âge respectives, 30,1 ans  $\pm$  12,6 et 45,3 ans  $\pm$  13,1.

La moyenne d'âge pour les patients atteints de GBM était de 55,5 ans  $\pm$  8,8 avec des extrêmes de 28 et de 75 ans.

Pour les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté, la moyenne d'âge était de 34  $\pm$  13,2 avec des extrêmes de 24 et de 49 ans.

Il existait une relation significative entre le type histologique et l'âge de survenue,  $p < 0,001$ .

## 2-3- Corrélation entre le type histologique des gliomes et la localisation:

Tableau 35: Corrélation entre le type histologique des gliomes et la localisation

Localisation	A	O	GBM	GS	GBMG	GH3K27M
Frontal	01	06*	12**	01	02	00
Pariétal	01	01	17**	01	01	00
Temporal	01	00	10**	00	00	00
Occipital	00	00	02	00	00	00
Corps calleux	00	00	01	00	00	01
Cervelet	00	00	00	00	00	01
Tronc	01	00	00	00	01	01
Localisations Multiples	05**	04**	37**	01	00	00

A: astrocytome, O: oligodendrogliome, GBM: glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté

\*  $p=0,008$ , \*\* différence non significative

Il existait une relation très significative entre le type histologique oligodendrogliome et la localisation frontale,  $p= 0,008$ .

## 2-4- Corrélation entre le grade des gliomes et la localisation:

Tableau 36: Corrélation entre le grade des gliomes et la localisation

Localisation	Grade		
	II	III	IV
Frontal	04*	03**	15**
Pariétal	01	01	19**
Temporal	00	01	10**
Occipital	00	00	02**
Corps calleux	00	00	02
Cervelet	00	00	01
Tronc	01	00	02
Localisations multiples	02	07**	38**

\* $p=0,050$ , \*\* différence non significative

Il existait une relation significative entre les gliomes de G II et la localisation frontale,  $p=0,050$ .

### 2-5- Corrélation entre le grade des gliomes et l'âge de survenue:

Tableau 37: Corrélation entre le grade des gliomes et l'âge de survenue

Grade	Effectif	Moyenne d'âge	Ecart type	p value
II	8	43,1	12,3	
III	12	35,3	15,9	< 0,001
IV	89	54,1	10,9	

La moyenne d'âge pour les gliomes de G II était 43,1ans  $\pm$  12,3 avec des extrêmes de 28 et de 62 ans. Pour les gliomes de G III, la moyenne d'âge était de 35,3 ans  $\pm$  15,9 avec des extrêmes de 18 et de 63 ans.

La moyenne d'âge des gliomes de G IV (tous types histologiques confondus) était de 54,1ans  $\pm$  10,9 avec des extrêmes de 19 et de 75 ans.

Il existait une relation très significative entre le grade et l'âge de survenue,  $p < 0,001$ .

### 2-6- Corrélation entre la présence de mutation IDH et le type histologique:

Tableau 38: Corrélation entre la présence de mutation IDH et le type histologique

Type histologique	IDH pos n(%)	IDH neg n(%)	Total n(%)	p value
A	06 (66,7)	03 (33,3)	09 (100,0)	
O	11 (100,0)	00	11 (100,0)	
GBM	01 (01,2)	78 (98,8)	79 (100,0)	< 0,001
GS	00	03 (100,0)	03 (100,0)	
GBMG	00	04 (100,0)	04 (100,0)	
GH3K27M	00	03 (100,0)	03 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>18 (16,5)</b>	<b>91 (83,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

A: astrocytome, O: oligodendrogliome, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif

La mutation IDH était significativement plus fréquente dans les types histologiques astrocytome et oligodendrogliome qu'ils soient de G II ou de G III,  $p < 0,001$ .

### 2-7- Corrélation entre la présence de mutation IDH et le grade:

Tableau 39: Corrélation entre la présence de mutation IDH et le grade

Grade	IDH pos n(%)	IDH nég n(%)	Total n(%)	p value
II	07 (87,5)	01 (12,5)	08 (100,0)	
III	10 (83,3)	02 (16,7)	12 (100,0)	<b>&lt; 0,001</b>
IV	01 (01,1)	88 (98,9)	89 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>18 (16,5)</b>	<b>91 (83,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation IDH était significativement plus fréquente dans les gliomes de G II et de G III avec des taux respectifs de 87,5 % et 83,3 %,  $p < 0,001$ .

### 2-8- Corrélation entre la présence de mutation IDH et l'âge de survenue:

Tableau 40: Corrélation entre la présence de mutation IDH et l'âge de survenue

IDH	Effectif	Moyenne d'âge	Ecart type	P value
Positif	18	39,00	13,48	<b>&lt; 0,001</b>
Négatif	91	53,62	11,70	

La moyenne d'âge chez les patients avec mutation IDH était de 39 ans alors que celle pour les patients IDH négatif était de 53,62 ans avec une différence significative,  $p < 0,001$ .

**2-9- Corrélation entre la présence de mutation IDH et le sexe:****Tableau 41: Corrélation entre la présence de mutation IDH et le sexe**

Sexe	IDH1 pos n(%)	IDH1 neg n(%)	Total n(%)	p value
<b>Masculin</b>	12 (16,2)	62 (83,8)	74 (100,0)	<b>0,750</b>
<b>Féminin</b>	06 (17,1)	29 (82,9)	35 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>18 (15,6)</b>	<b>91 (83,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation IDH était retrouvée chez 16,2 % des patients de sexe masculin et 17,1 % des patients de sexe féminin sans aucune différence significative,  $p= 0,750$ .

**2-10- Corrélation entre la présence de mutation IDH et la localisation:****Tableau 42: Corrélation entre la présence de mutation IDH et la localisation**

Localisation	IDH pos n(%)	IDH neg n(%)	Total n(%)	p value
<b>Frontal</b>	07 (31,8)	15 (68,2)	22 (100,0)	<b>0,030</b>
<b>Pariétal</b>	02 (09,5)	19 (90,5)	21 (100,0)	<b>0,520</b>
<b>Temporal</b>	01 (9,1)	10 (90,9)	11 (100,0)	<b>1,000</b>
<b>Occipital</b>	00	02 (100,0)	02 (100,0)	<b>1,000</b>
<b>Corps calleux</b>	00	02 (100,0)	02(100,0)	
<b>Cervelet</b>	00	01 (100,0)	01(100,0)	
<b>Tronc</b>	00	03 (100,0)	03 (100,0)	
<b>Multiples</b>	08 (17,0)	39 (83,0)	47 (100,0)	<b>0,901</b>
<b>Total</b>	<b>18 (16,5)</b>	<b>91 (83,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

Le lobe frontal était significativement plus touché que les autres lobes dans les gliomes IDHm,  $p= 0,030$ .

**2-11- Corrélation entre la présence des mutations IDH et ATRX:****Tableau 43: Corrélation entre la présence des mutations IDH et ATRX**

IDH	ATRX pos n(%)	ATRX neg n(%)	Total n(%)	p value
Positif	13 (72,2)	05 (27,8)	18 (100,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Négatif	90 (98,9)	01 (01,1)	91 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>103 (94,5)</b>	<b>6 (05,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation ATRX était observée dans 05 cas de gliomes avec mutation du gène IDH soit 27,8 %. Dans 98,9 % des cas de gliomes sans mutation IDH, l'expression de l'ATRX était maintenue.

Il existait une relation significative entre la présence des deux mutations IDH et ATRX,  $p < 0,001$ .

**2-12- Corrélation entre la présence des mutations IDH et p53:****Tableau 44: Corrélation entre la présence des mutations IDH et p53**

IDH	P53 pos n(%)	P53 neg n(%)	Total n(%)	p value
Positif	06 (33,3)	12 (66,7)	18 (100,0)	<b>0,506</b>
Négatif	39 (42,8)	52 (57,2)	91 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>45 (41,3)</b>	<b>64 (58,7)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation de p53 était retrouvée dans un tiers des cas de gliomes avec mutation de IDH soit 33,3 % et dans 42,8 % des cas de gliomes IDH non muté sans différence statistiquement significative,  $p = 0,506$ .

## 2-13 Corrélation entre la mutation IDH et la surexpression EGFR:

Tableau 45: Corrélation entre la mutation IDH et la surexpression EGFR

IDH	EGFR pos n(%)	EGFR neg n(%)	Total n(%)	p value
Positif	00	09 (100,0)	09 (100,0)	<b>0,035</b>
Négatif	27 (34,2)	52 (65,8)	79 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>27(30,7)</b>	<b>61 (69,3)</b>	<b>88 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La surexpression de l'EGFR était significativement plus fréquente dans les gliomes sans mutation IDH (34,2 %),  $p=0,035$ .

## 2-14 Corrélation entre la mutation ATRX et le type histologique:

Tableau 46 : Corrélation entre la mutation ATRX et le type histologique

Type histologique	ATRX pos n(%)	ATRX neg n(%)	Total n(%)	p value
A	04 (44,4)	05 (55,6)	09 (100,0)	<b>&lt; 0,001</b>
O	11 (100,0)	00	11 (100,0)	
GBM	78 (98,7)	01 (01,3)	79 (100,0)	
GS	03 (100,0)	00	03 (100,0)	
GBMG	04 (100,0)	00	04 (100,0)	
GH3K27M	03 (100,0)	00	03 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>103 (94,5)</b>	<b>06 (05,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*A : astrocytome, O : oligodendrogliome, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

La mutation ATRX était détectée dans 55,6 % des astrocytomes et dans 1,3 % des GBM.

Il existait une relation significative entre la présence de mutation ATRX et le phénotype astrocytaire,  $p<0,001$ .

## 2-15 Corrélation entre la mutation ATRX et le grade:

Tableau 47: Corrélation entre la mutation ATRX et le grade

Grade	ATRX pos n(%)	ATRX neg n(%)	Total n(%)	p value
II	07 (87,5)	01(12,5)	08 (100,0)	
III	09 (75,0)	03 (25,0)	12 (100,0)	<b>0,010</b>
IV	88 (98,9)	01 (01,1)	89 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>103 (94,5)</b>	<b>06 (05,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation ATRX était observée essentiellement dans les gliomes de G II et de G III avec une relation significative entre la présence de mutation ATRX et le grade,  $p= 0,010$ .

## 2-16 Corrélation entre les mutations ATRX et p53:

Tableau 48: Corrélation entre les mutations ATRX et p53

P53	ATRX pos n(%)	ATRX neg n(%)	Total n(%)	p value
P53 pos	40 (48,9)	5 (51,1)	45 (100,0)	
P53 nég	63 (96,9)	1 (03,1)	64 (100,0)	<b>0,378</b>
<b>Total</b>	<b>103 (94,5)</b>	<b>6 (5,5)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation de l'ATRX était retrouvée dans cinq cas des gliomes présentant une mutation de p53 soit 51,1 %. Elle était maintenue dans 40 cas soit 48,9 %.

Il n'existait pas une différence significative de la mutation ATRX en fonction de l'expression de p53,  $p= 0,378$ .

## 2-17 Corrélation entre les mutations ATRX et p53 dans les gliomes IDH muté:

Tableau 49: Corrélation entre les mutations ATRX et p53 dans les gliomes IDHm

P53	ATRX pos n(%)	ATRX neg n(%)	Total n(%)	p value
P53 positif	02 (33,3)	04 (66,6)	06 (33,3)	<b>0,022</b>
P53 négatif	11 (91,7)	01 (08,3)	12 (66,7)	
<b>Total</b>	<b>13 (72,2)</b>	<b>05 (27,8)</b>	<b>18 (100,0)</b>	

*n: effectif*

Dans les gliomes IDHm, la mutation ATRX était significativement associée à la mutation p53,  $p= 0,022$ .

## 2-18 Corrélation entre la mutation p53 et le type histologique:

Tableau 50: Corrélation entre la mutation p53 et le type histologique

Type histologique	P53 pos n(%)	P53 neg n(%)	Total n(%)	p value
A	05 (55,6)	04 (44,4)	09 (100,0)	<b>0,027</b>
O	00	11 (100,0)	11 (100,0)	
GBM	35 (44,3)	44 (55,7)	79 (100,0)	
GS	00	03 (100,0)	03 (100,0)	
GBMG	02 (50,0)	02 (50,0)	04 (100,0)	
GH3K27M	02 (66,7)	01 (33,3)	03 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>45 (41,3)</b>	<b>64 (58,7)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*A : astrocytome, O : oligodendrogliome, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

La p53 était significativement positive dans les gliomes de phénotype astrocytaire, les GBM (44,3 %), les GBM à cellules géantes (50,0%), les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté (66,7 %), et les astrocytomes (55,6 %). Elle était négative dans tous les oligodendrogliomes.

Il existait une relation significative entre la mutation p53 et le type histologique,  $p= 0,027$ .

**2-19 Corrélation entre la mutation p53 et le grade:****Tableau 51: Corrélation entre la mutation p53 et le grade**

Grade	P53 pos n(%)	P53 neg n(%)	Total n(%)	p value
II	01 (12,5)	07 (87,5)	08 (100,0)	<b>0,170</b>
III	04 (33,3)	08 (66,7)	12 (100,0)	
IV	40 (44,9)	49 (55,1)	89 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>45 (41,3)</b>	<b>64 (58,7)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*n: effectif*

La mutation p53 était retrouvée dans 12,5 % des gliomes de G II, 33,3 % des gliomes de G III et 44,9 % dans les gliomes de G IV.

La différence était non significative de la mutation p53 en fonction du grade,  $p= 0,170$ .

**2-20 Corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le type histologique:****Tableau 52: Corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le type histologique**

Type histologique	EGFR pos n(%)	EGFR neg n(%)	Total n(%)	p value
A	00	06 (100,0)	06 (100,0)	<b>0,171</b>
O	00	04 (100,0)	04 (100,0)	<b>0,308</b>
GBM	25 (35,2)	46 (64,8)	71 (100,0)	<b>0,060</b>
GS	01 (33,3)	02 (66,7)	03 (100,0)	
GBMG	01 (33,3)	02 (66,7)	03 (100,0)	
GH3K27M	00	01 (100,0)	01 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>27 (30,7)</b>	<b>61 (69,3)</b>	<b>88 (100,0)</b>	

*A : astrocytome, O : oligodendrogliome, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

La surexpression était retrouvée dans un tiers des cas des GBM, un tiers des cas des gliosarcomes et des GBM à cellules géantes, sans différence statistiquement significative.

## 2-21 Corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le grade:

Tableau 53: Corrélation entre la surexpression de l'EGFR et le grade

Grade	EGFR pos n(%)	EGFR neg n(%)	Total n(%)	P value
III	00	02 (100,0)	02 (100,0)	<b>1,000</b>
III	00	08 (100,0)	08 (100,0)	<b>0,100</b>
IV	27 (34,6)	51 (65,4)	78 (100,0)	<b>0,028</b>
<b>Total</b>	<b>27 (30,7)</b>	<b>61 (69,3)</b>	<b>88 (100,0)</b>	

*n: effectif*

L'EGFR était négatif dans tous les gliomes de G II et de G III, alors qu'il était positif dans un tiers des cas des gliomes de G IV soit 34,6 %.

La surexpression de l'EGFR était significativement plus fréquente dans les gliomes de G IV,  $p= 0,028$ .

## 2-22 Corrélation entre la mutation p53 et la surexpression de l'EGFR:

Tableau 54: Corrélation entre la mutation p53 et la surexpression de l'EGFR

EGFR	P53 pos n(%)	P53 neg n(%)	Total n(%)	p value
Positif	08 (29,6)	19 (70,4)	27 (100,0)	<b>0,065</b>
Négatif	31 (50,8)	30 (49,2)	61 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>39 (44,3)</b>	<b>49 (55,7)</b>	<b>88 (100,0)</b>	

*n: effectif*

Dans 70,4 % des gliomes qui présentaient une surexpression de l'EGFR, la p53 n'était pas mutée.

La moitié des gliomes négatifs à l'EGFR (50,8 %) présentaient une mutation p53.

On n'a pas trouvé de relation significative entre la surexpression de l'EGFR et la mutation p53 ( $p= 0,065$ ).

## 2-23 Corrélation entre la mutation p53 et la surexpression de l'EGFR dans les gliomes IDHm:

Tableau 55: Corrélation entre la mutation p53 et la surexpression EGFR dans les gliomes IDHm

EGFR	P53 positif n(%)	P53 négatif n(%)	Total
Positif	00	00	00
Négatif	02 (28,6)	05 (71,4)	07 (100,0)

*n: effectif*

La recherche de la surexpression de l'EGFR était réalisée pour sept cas de gliomes IDHm. Tous les gliomes IDHm étaient EGFR négatif quel que soit le statut mutationnel de la protéine p53.

## 2-24 Corrélation entre l'expression de l'INA et le type histologique:

Tableau 56: Corrélation entre l'expression de l'INA et le type histologique

Type histologique	INA pos n(%)	INA neg n(%)	Total n(%)	p value
A	00	09 (100,0)	09 (100,0)	<b>p &lt; 0,001</b>
O	06 (54,6)	05 (45,4)	11 (100,0)	
GBM	01 (01,3)	78 (98,7)	79 (100,0)	
GS	00	03 (100,0)	03 (100,0)	
GBMG	00	04 (100,0)	04 (100,0)	
GH3K27M	00	03 (100,0)	03 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>07 (06,4)</b>	<b>102 (93,6)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*A : astrocytome, O : oligodendrogliome, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, INA : internexine alpha, n: effectif*

L'INA était positive dans 54,6 % des oligodendrogliomes et dans un seul cas de GBM soit 1,3 %. Elle était négative dans le reste des types histologiques.

Il existait une relation significative entre la positivité de l'INA et le type histologique,  $p < 0,001$ .

## 2-25 Corrélation entre la positivité de la vimentine et le type histologique:

Tableau 57: Corrélation entre la positivité de la vimentine et le type histologique

Type histologique	Vimentine pos n(%)	Vimentine neg n(%)	Total n(%)	p value
<b>A</b>	09 (100,0)	00	09 (100,0)	<b>P&lt;0,001</b>
<b>O</b>	00	11 (100,0)	11 (100,0)	
<b>GBM</b>	79 (100,0)	00	79 (100,0)	
<b>GS</b>	03 (100,0)	00	03 (100,0)	
<b>GBMG</b>	04 (100,0)	00	04 (100,0)	
<b>GH3K27M</b>	03 (100,0)	00	03 (100,0)	
<b>Total</b>	<b>98 (89,9)</b>	<b>11 (10,1)</b>	<b>109 (100,0)</b>	

*A : astrocytome, O : oligodendrogliome, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, n: effectif*

La vimentine était positive dans tous les types histologiques à l'exception des oligodendrogliomes. Il existait une relation très significative entre l'absence de l'expression de la vimentine et les oligodendrogliomes,  $p < 0,001$ .

## 2-26 Etude Comparative entre les astrocytomes IDH muté et IDHwt:

Tableau 58: Etude Comparative entre les astrocytomes IDHm et IDHwt

	Astrocytome IDHm n= 6	Astrocytome IDH wt n= 3	p value
<b>Age/ sexe</b>			
Moyenne d'âge	27,33	35,67	<b>0,387</b>
Ecart type	5,12	22,50	
Sexe H/F	5/1	2/1	<b>1,000</b>
<b>Localisation</b>			
Frontal	01(16,7)	00	<b>1,000</b>
Pariétal	00	01 (33,3)	<b>0,333</b>
Temporal	01 (16,7)	00	<b>1,000</b>
Occipital	00	00	
Corps calleux	00	00	
Cervelet	00	00	
Tronc	00	01 (33,3)	<b>0,333</b>
Multiples	04 (66,6)	01 (33,4)	<b>0,524</b>
<b>IHC</b>			
ATR <sub>X</sub> perdu	04 (66,7)	00	<b>0,167</b>
P53 positif	05 (83,3)	01 (33,3)	<b>0,226</b>
EGFR négatif	03 (100,0)	NF	

La mutation IDH était observée chez des patients jeunes par rapport aux gliomes IDHwt (27,33ans ± 5,12 vs 35,67 ans ± 22,50).

Le sexe masculin prédominait dans les astrocytomes indépendamment de la mutation IDH.

Concernant la localisation, il n'y avait pas de localisation préférentielle pour les astrocytomes IDHm et IDHwt.

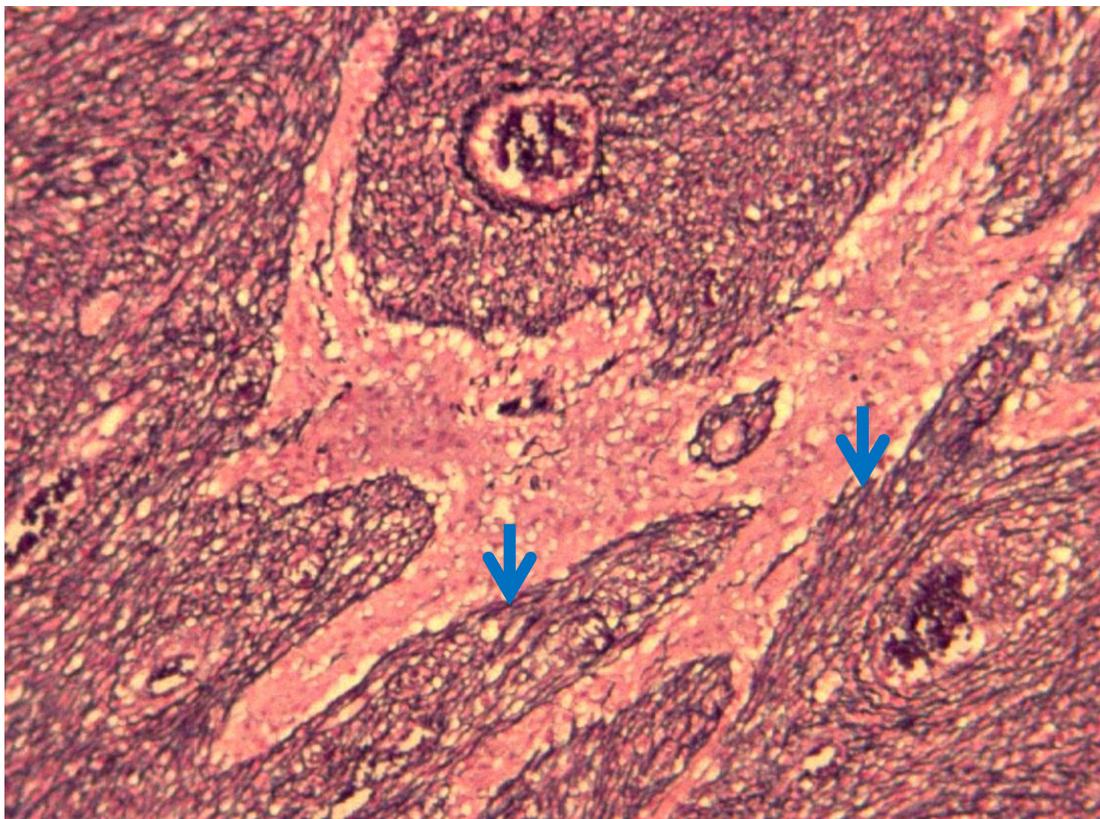
L'expression de l'ATRX était perdue dans 04 cas (66,7 %) d'astrocytome IDHm alors qu'elle était maintenue dans les trois cas d'astrocytome IDHwt.

La protéine p53 était mutée dans 05 cas d'astrocytome IDHm (83,3 %) et dans un seul cas d'astrocytome IDHwt soit (33,3 %).

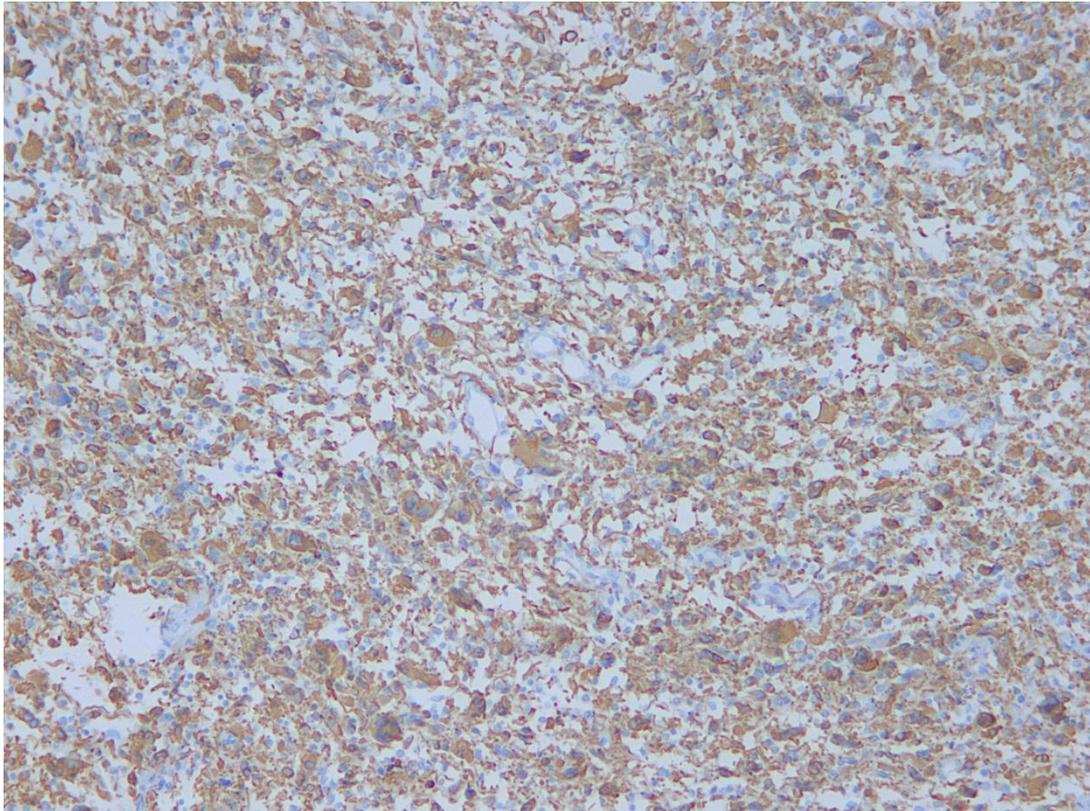
Le test EGFR était réalisé pour trois cas d'astrocytome IDHm, il était négatif pour l'ensemble des cas



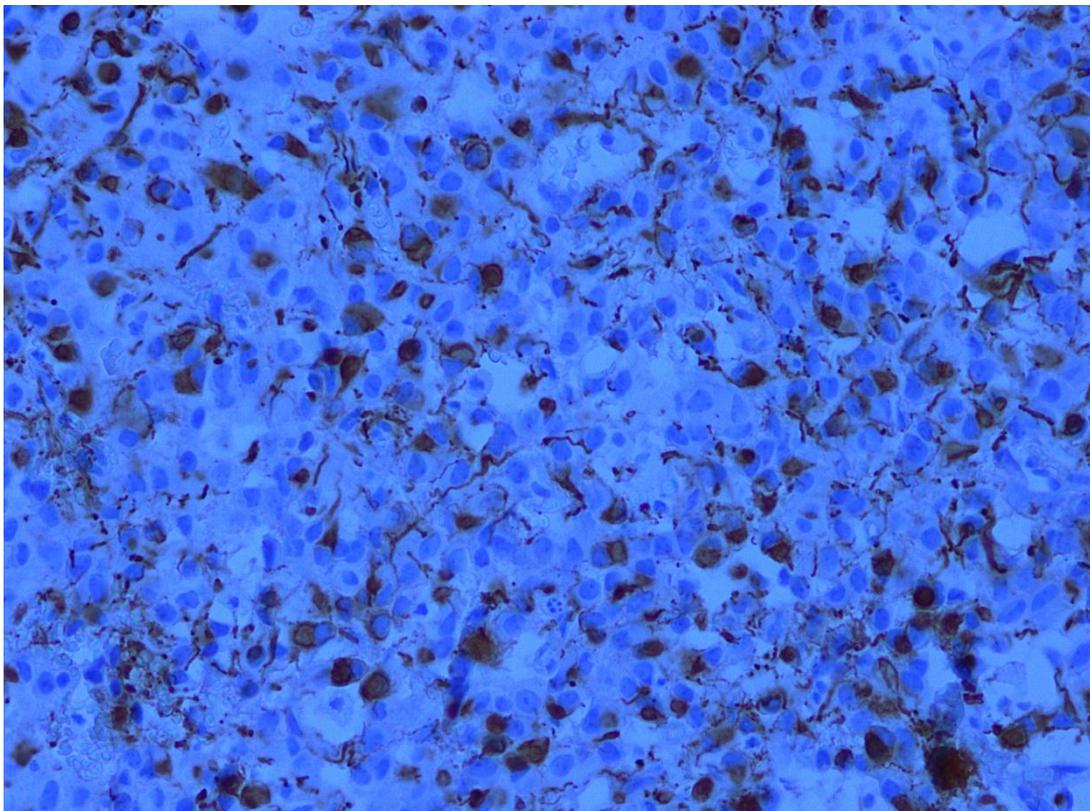
**Figure 19:** Pièce de résection chirurgicale, prélèvement tumoral adressé fragmenté. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



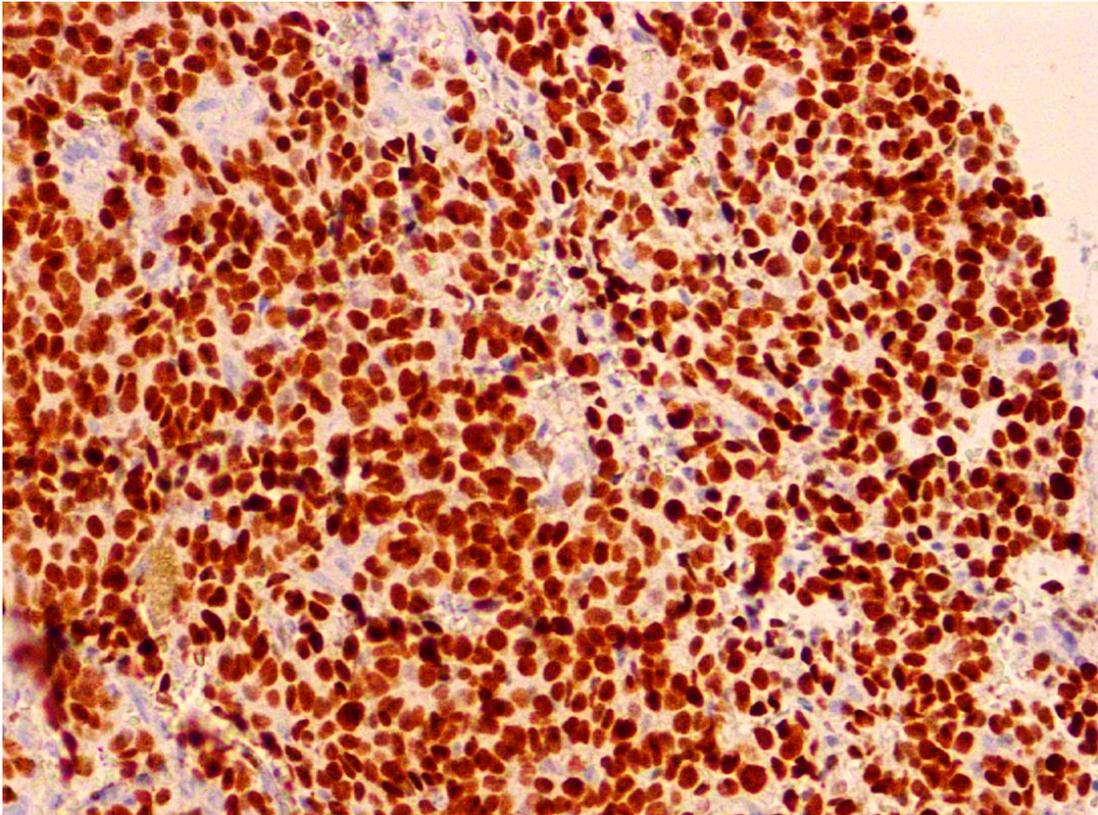
**Figure 20:** Gliosarcome, (coloration de la réticuline) engainement monocellulaire de la composante sarcomateuse par les fibres de réticuline (flèche) X40. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



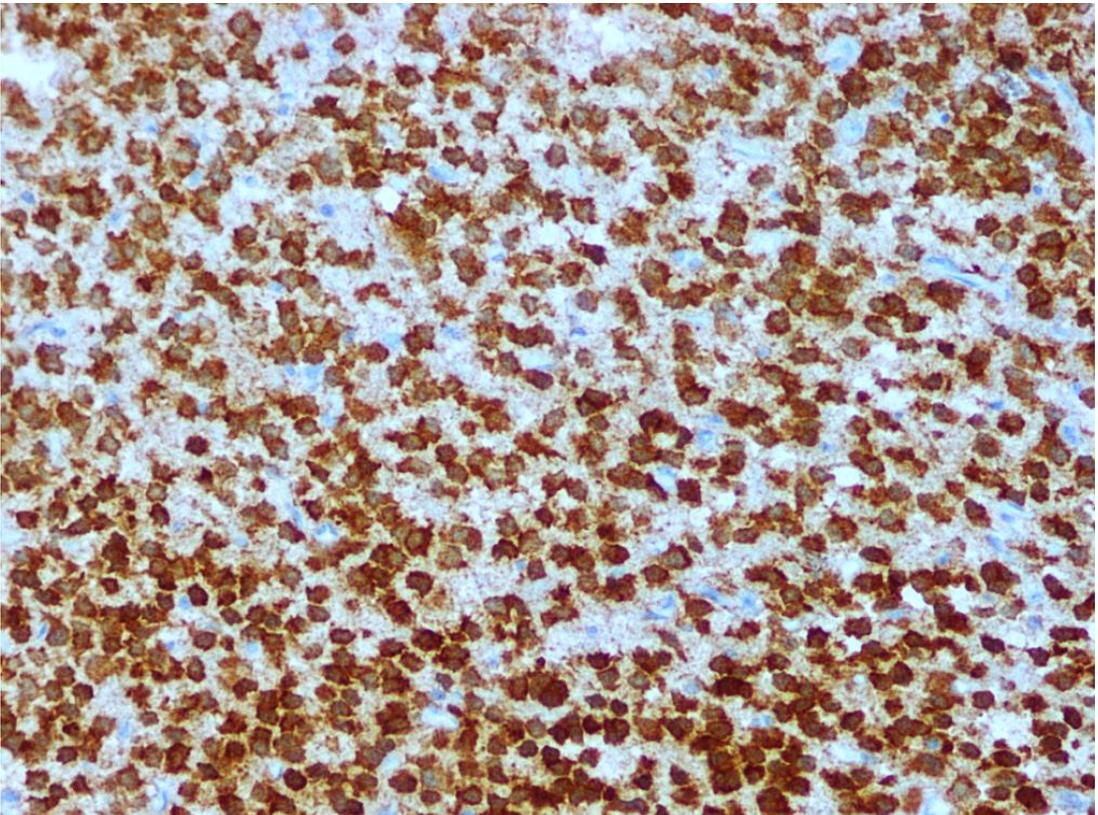
**Figure 21:** Glioblastome, marquage cytoplasmique diffus des cellules tumorales à la GFAP (IHCX10). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



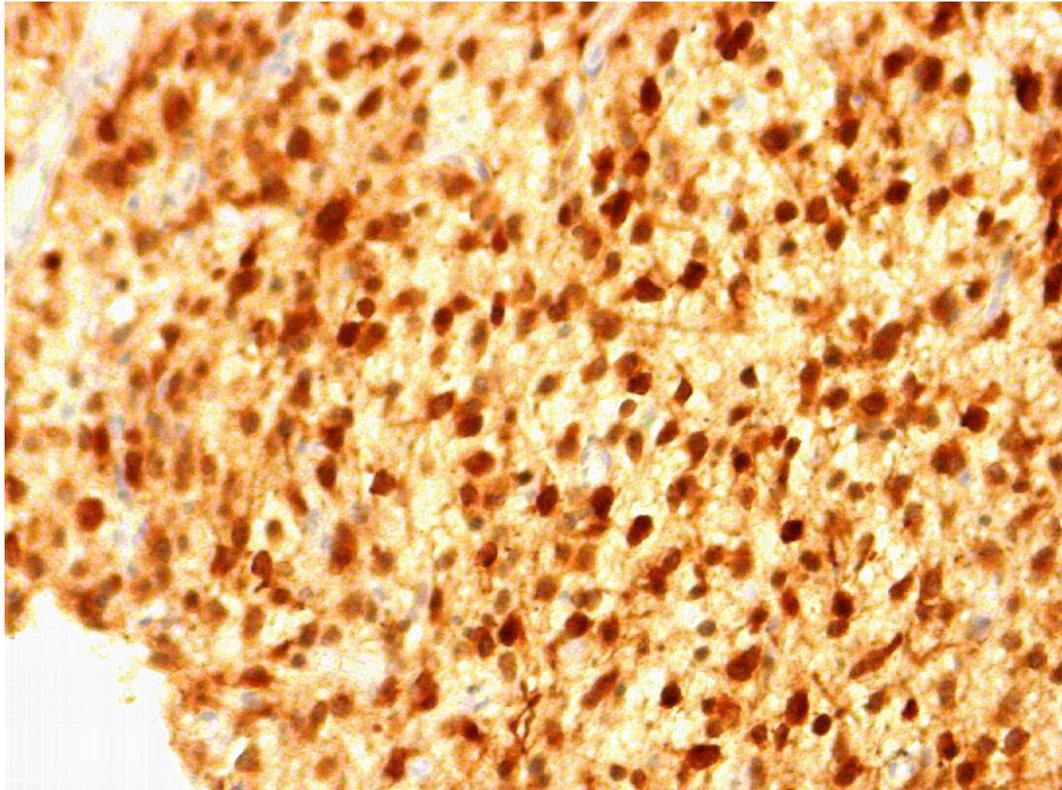
**Figure 22:** Oligodendrogliome, marquage cytoplasmique des minigémistocytes à la GFAP (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



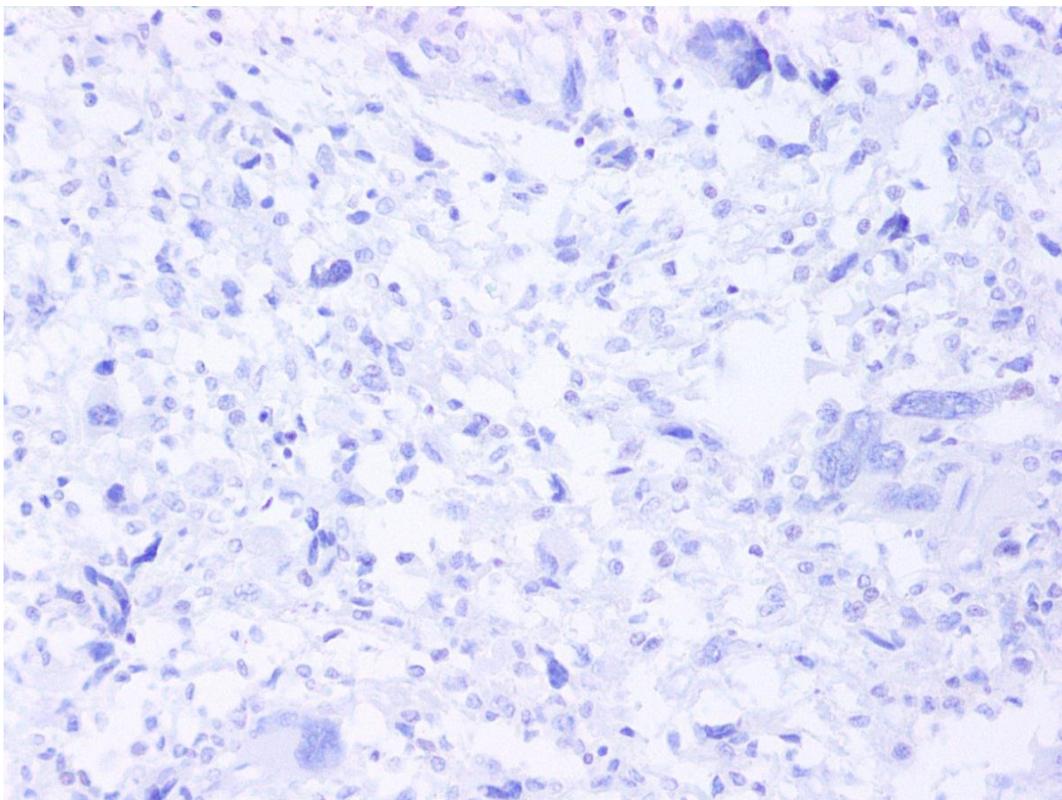
**Figure 23:** Oligodendrogliome, marquage intense des cellules tumorales à Olig2 (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



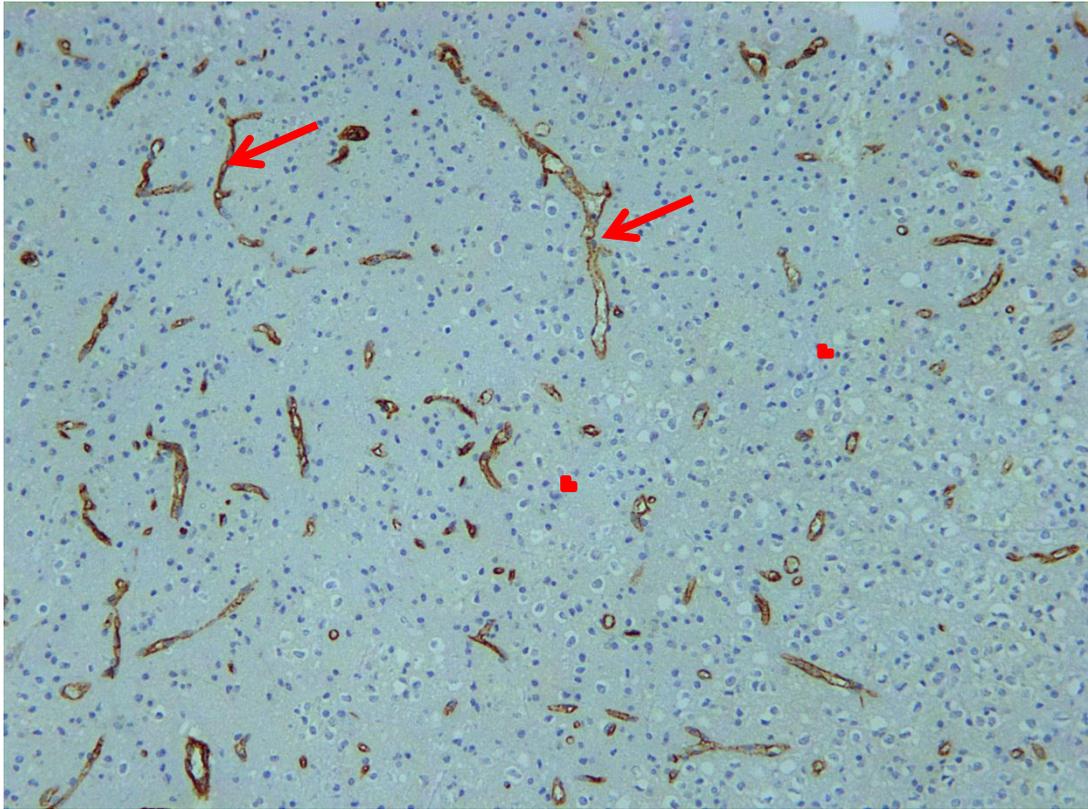
**Figure 24:** Oligodendrogliome, marquage cytoplasmique à IDH1R132H avec renforcement nucléaire des cellules tumorales (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



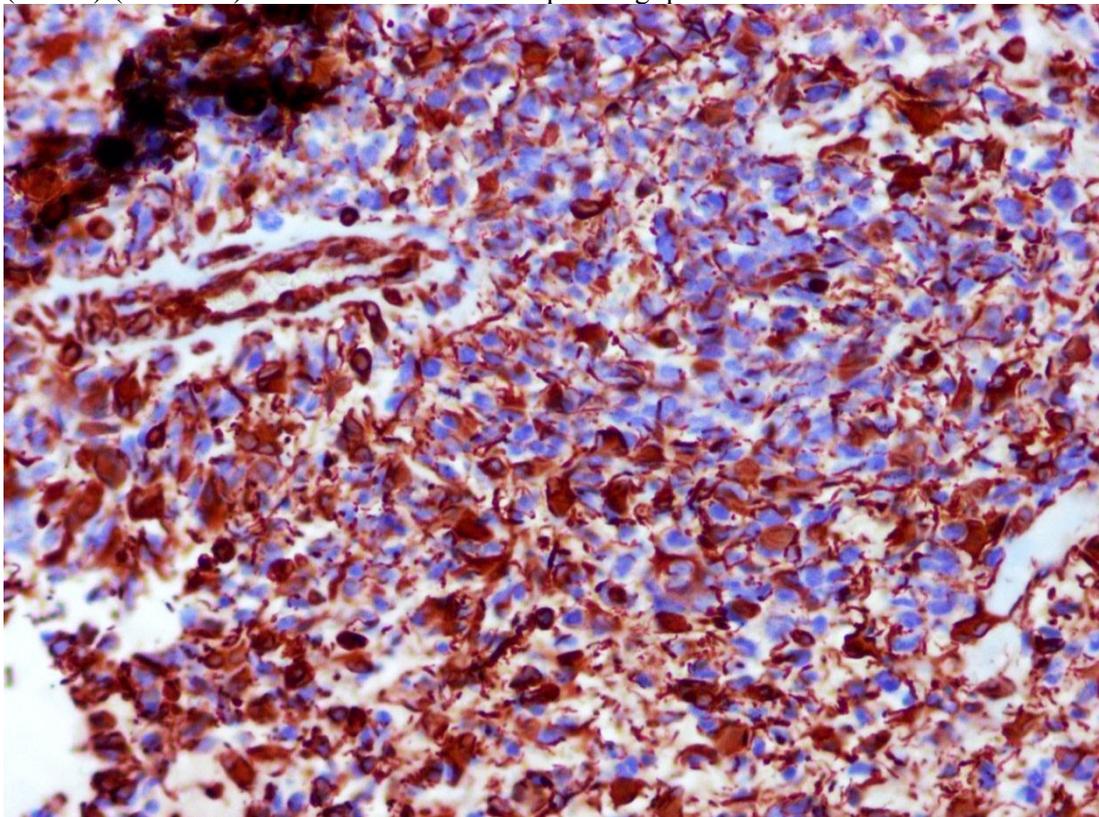
**Figure 25: Astrocytome diffus IDH muté, les cellules tumorales sont positives à l'IDH1R132H (IHCX20).** Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



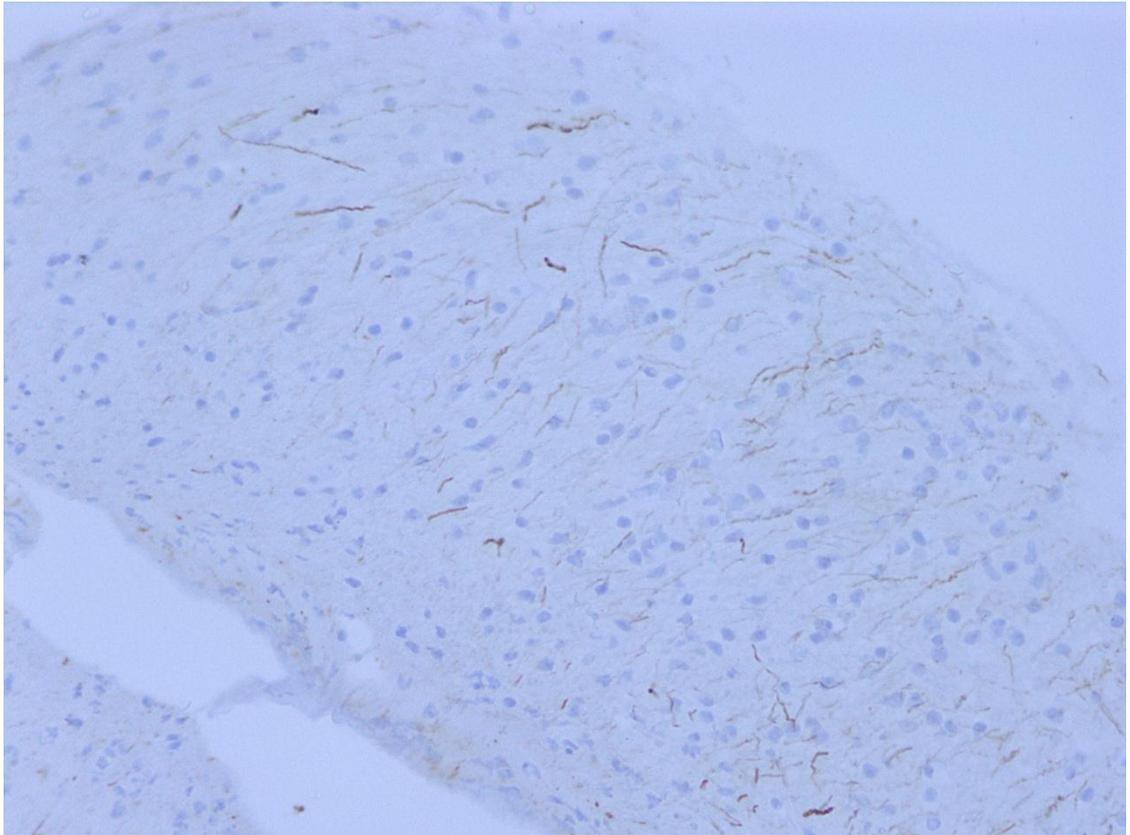
**Figure 26: Glioblastome, absence d'expression de l'IDH1R132H (IHCX20)**  
Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



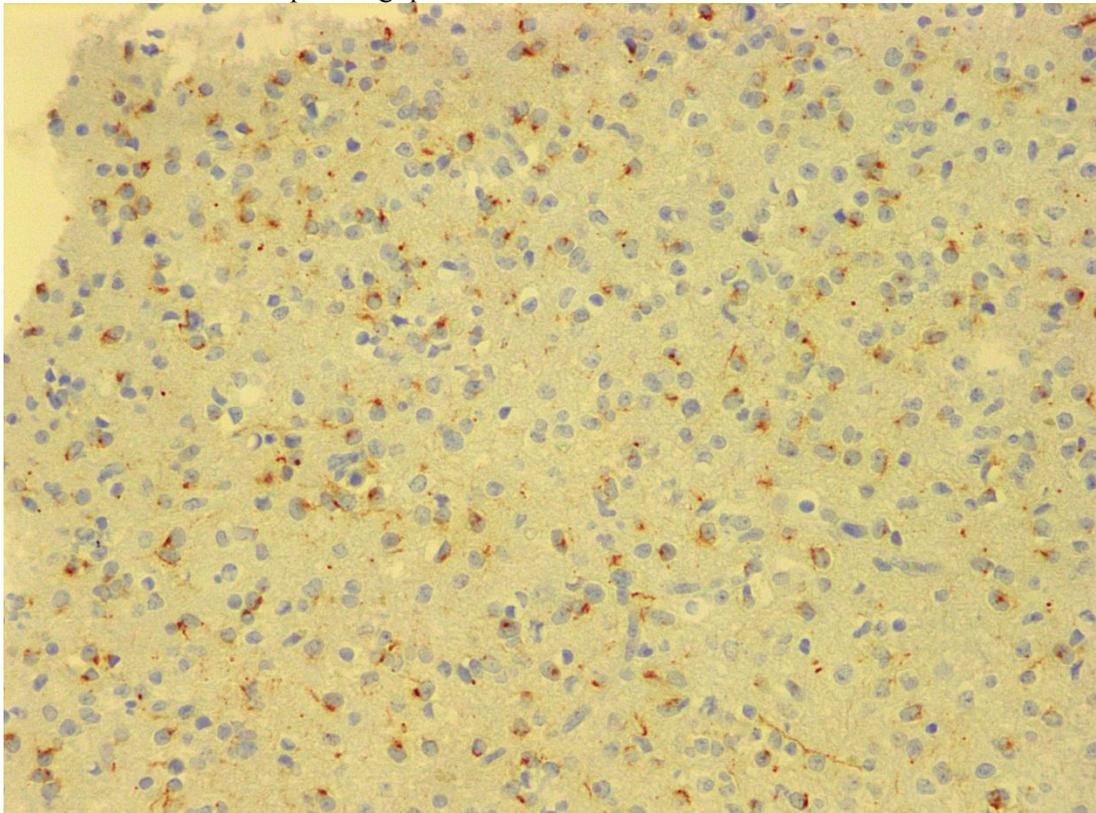
**Figure 27:** Oligodendrogliome (marquage à la vimentine), les cellules tumorales sont négatives (tête de flèche), les cellules endothéliales sont marquées (flèche) (IHCX10). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



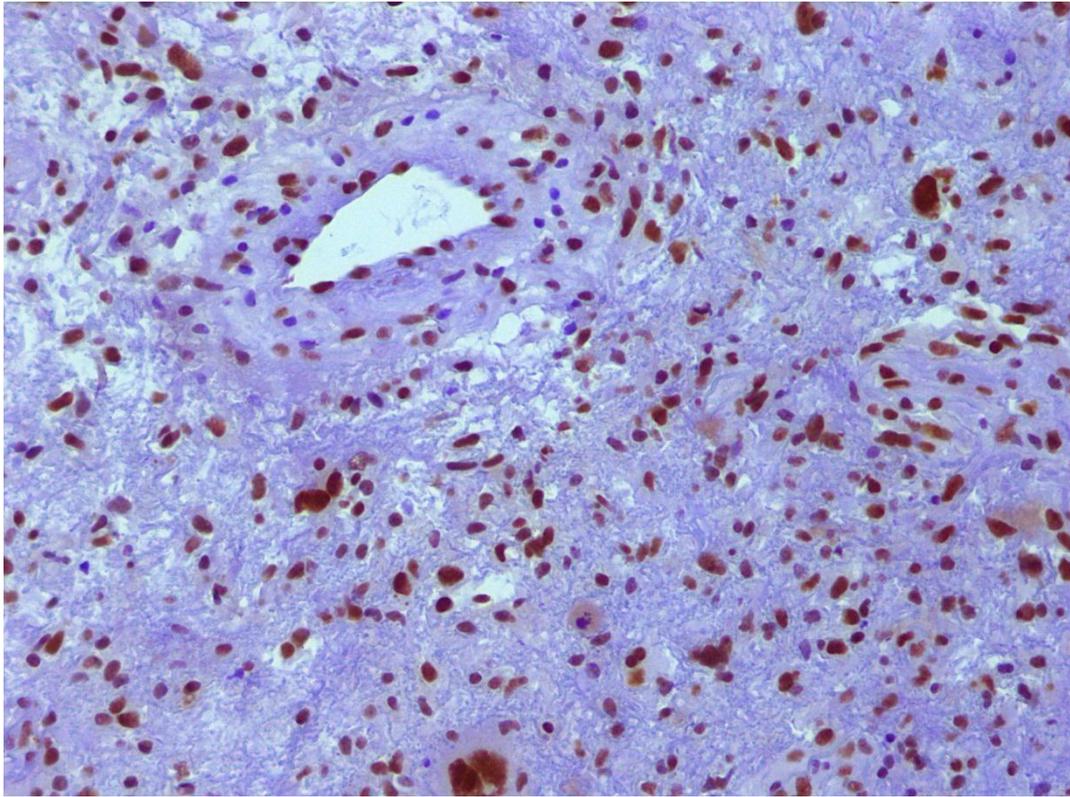
**Figure 28:** Glioblastome, positivité cytoplasmique diffuse des cellules tumorales à la vimentine (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



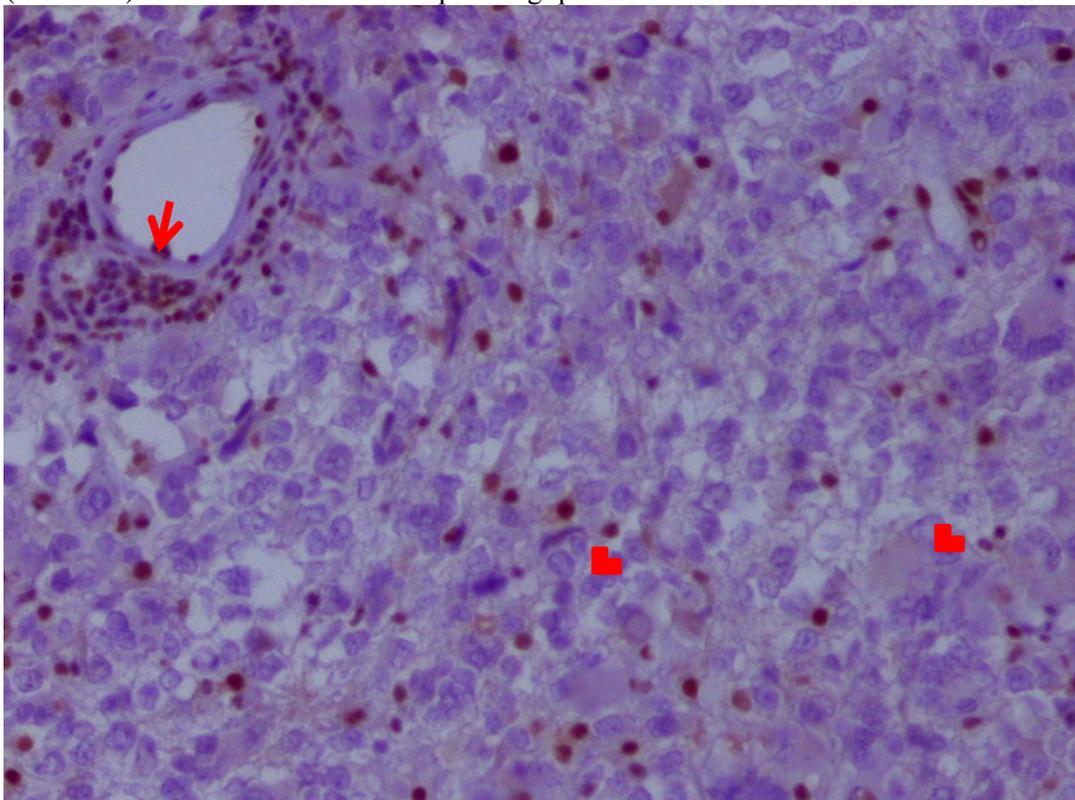
**Figure 29:** Glioblastome, trame axonale résiduelle marquée par l'INA (IHCX20).  
Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



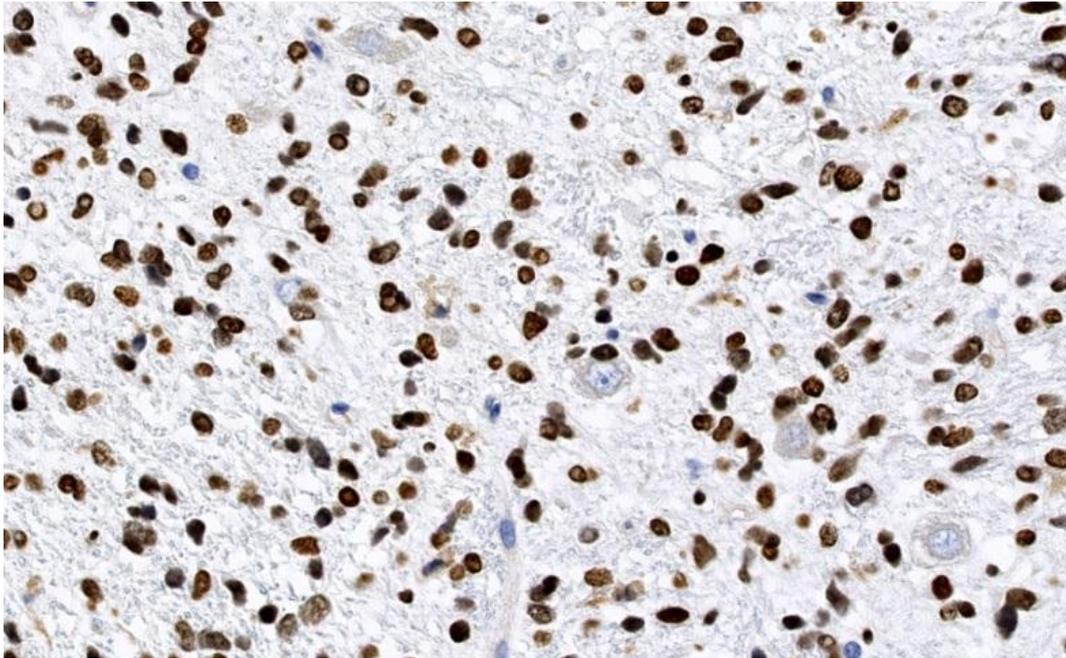
**Figure 30:** Oligodendrogliome, marquage des cellules tumorales sous forme d'une  
boule paranucléaire (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



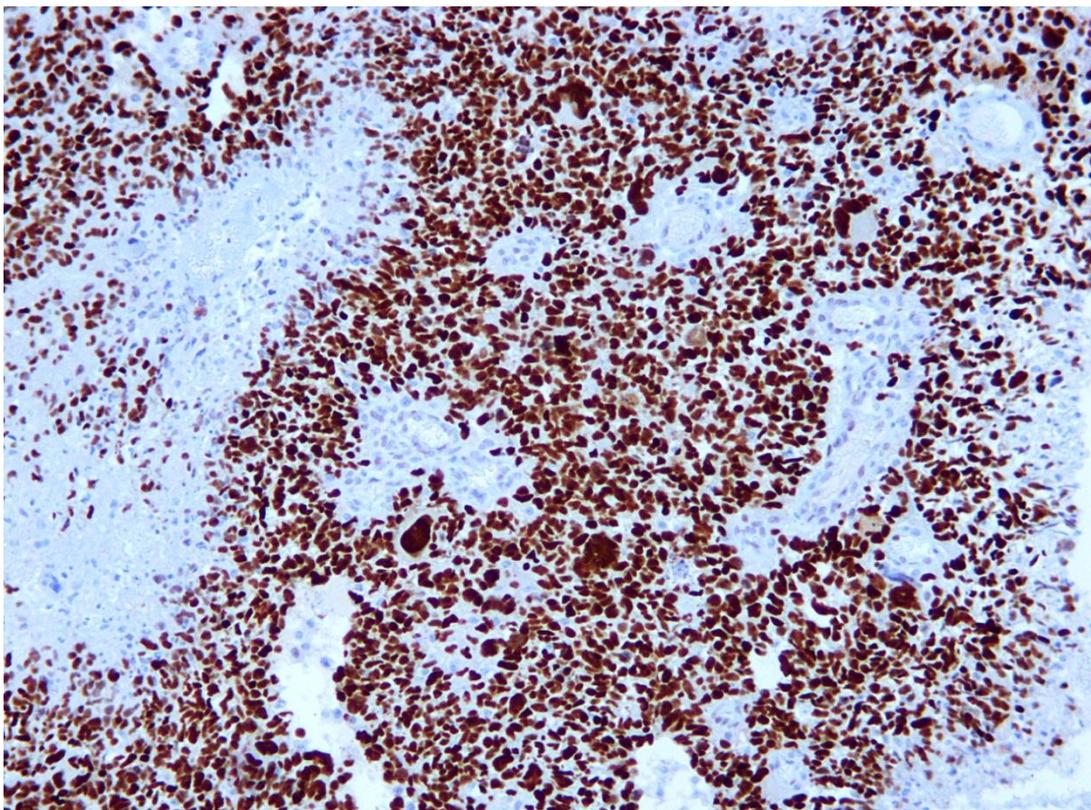
**Figure 31:** Glioblastome, expression de l'ATRX maintenue par les cellules tumorales (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



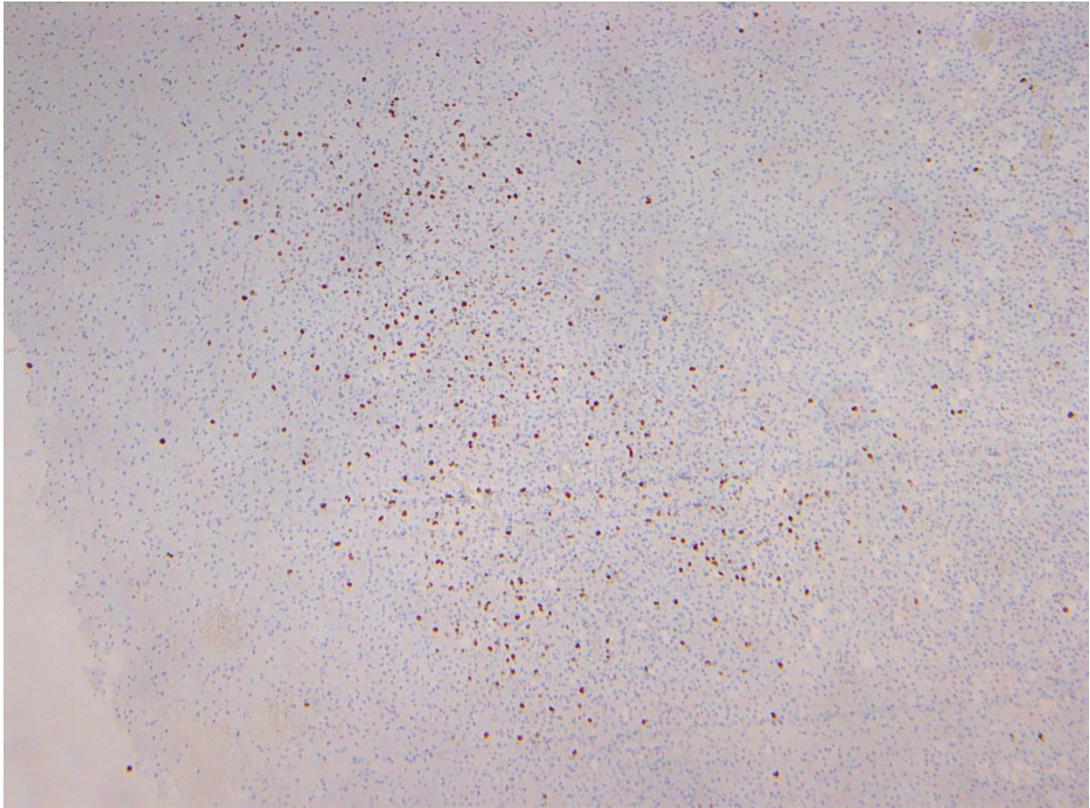
**Figure 32:** Astrocytome diffus IDH muté, perte d'expression de l'ATRX (astérix). Les cellules endothéliales sont positives (flèche) (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



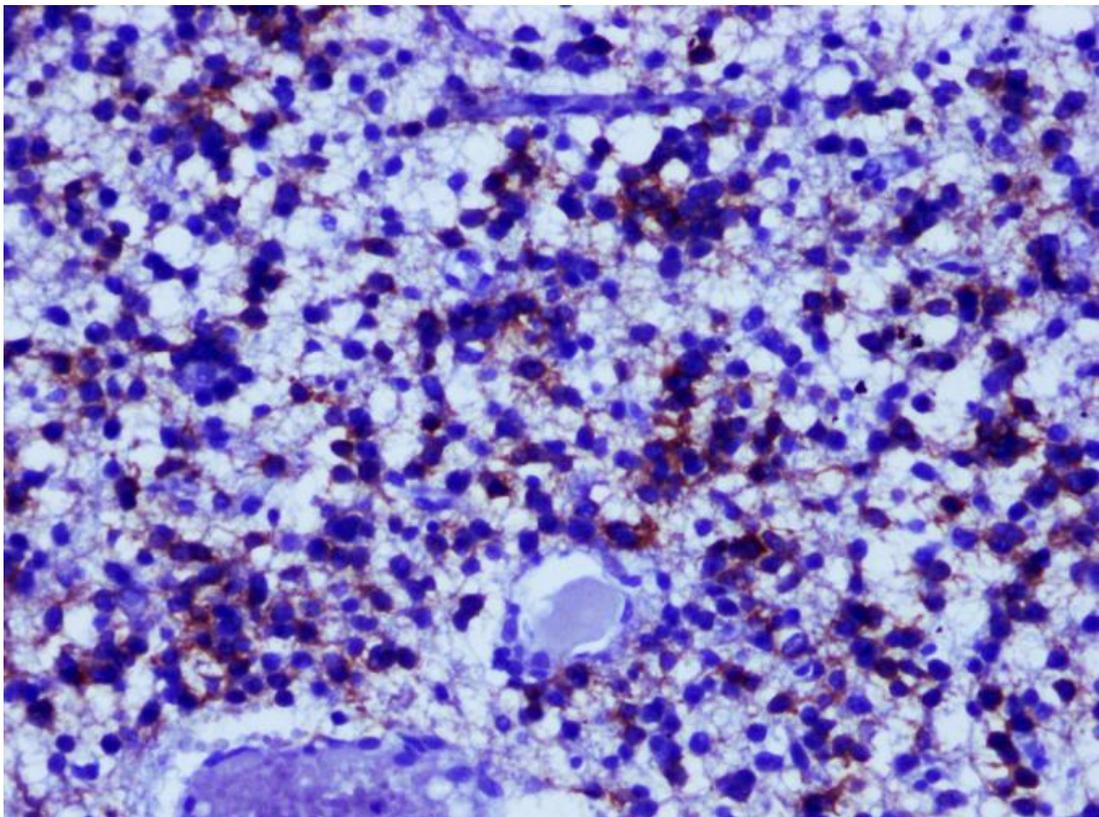
**Figure 33 :** Gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, expression nucléaire à l'anticorps H3K27M (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



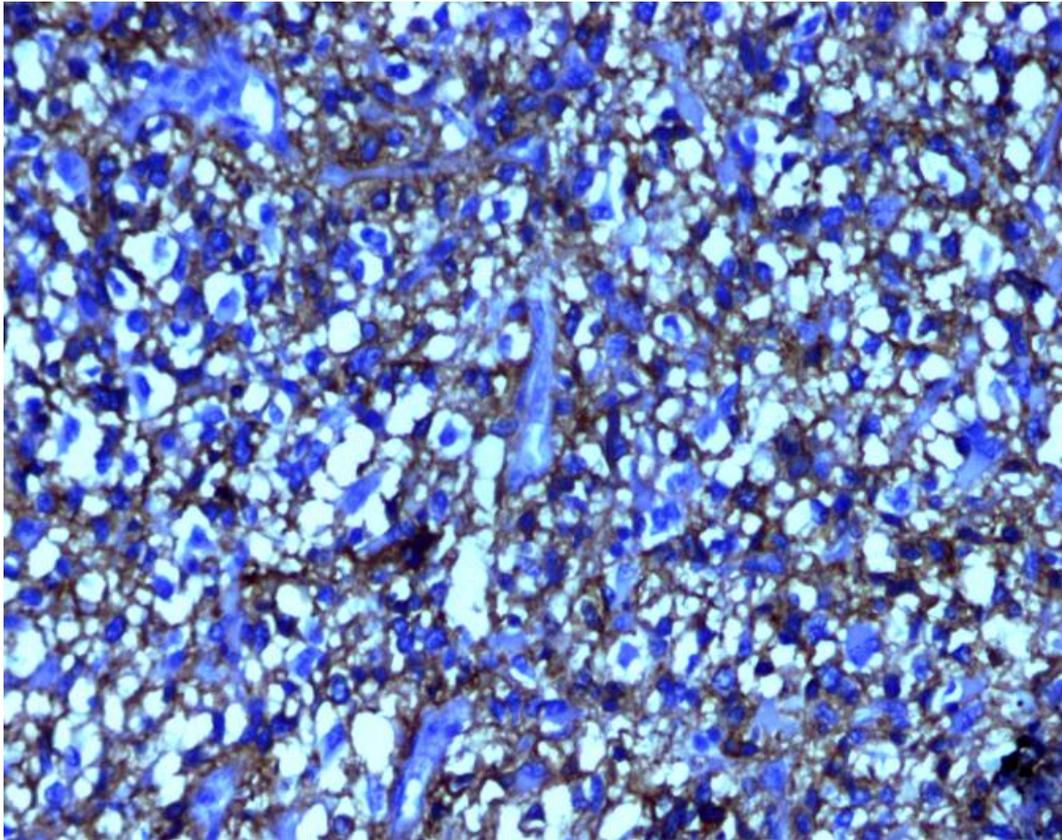
**Figure 34:** Glioblastome, marquage nucléaire intense des cellules tumorales à la P53 (IHCX20). Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



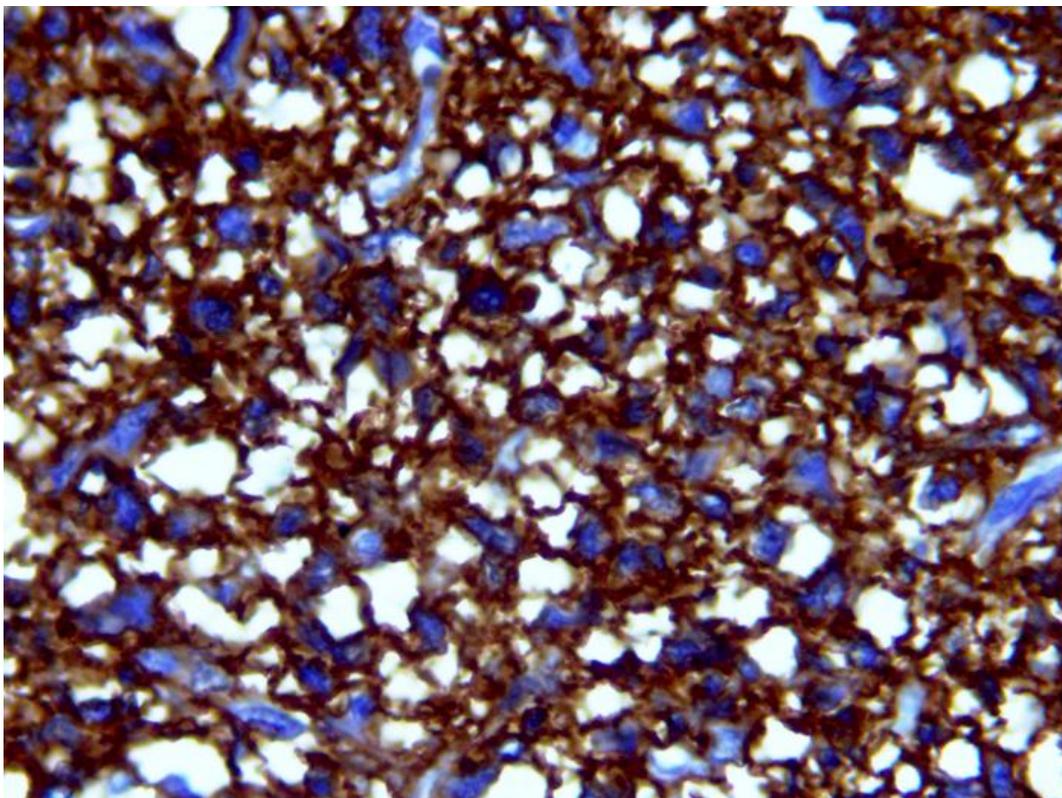
**Figure 35:** Oligodendrogliome, marquage nucléaire avec l'anticorps Ki67 (IHCX10).  
Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



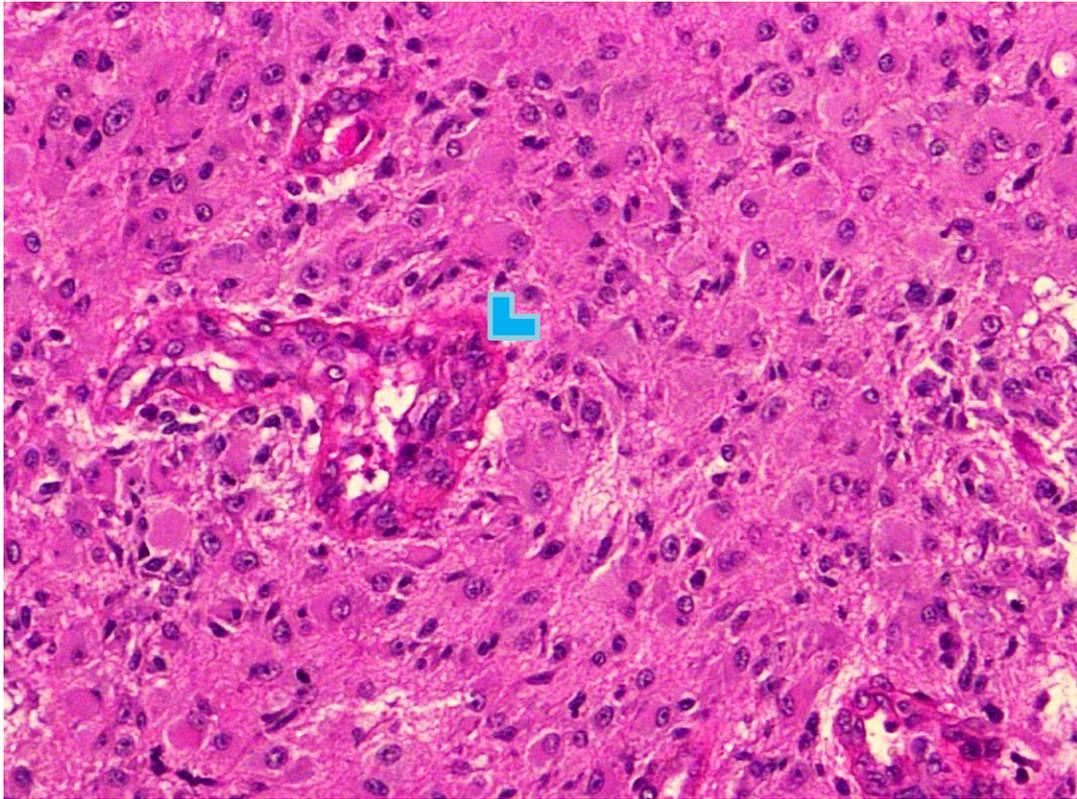
**Figure 36:** Glioblastome, marquage à l'EGFR: score 1 (IHCX20). Laboratoire  
d'anatomie pathologique CHU Sétif



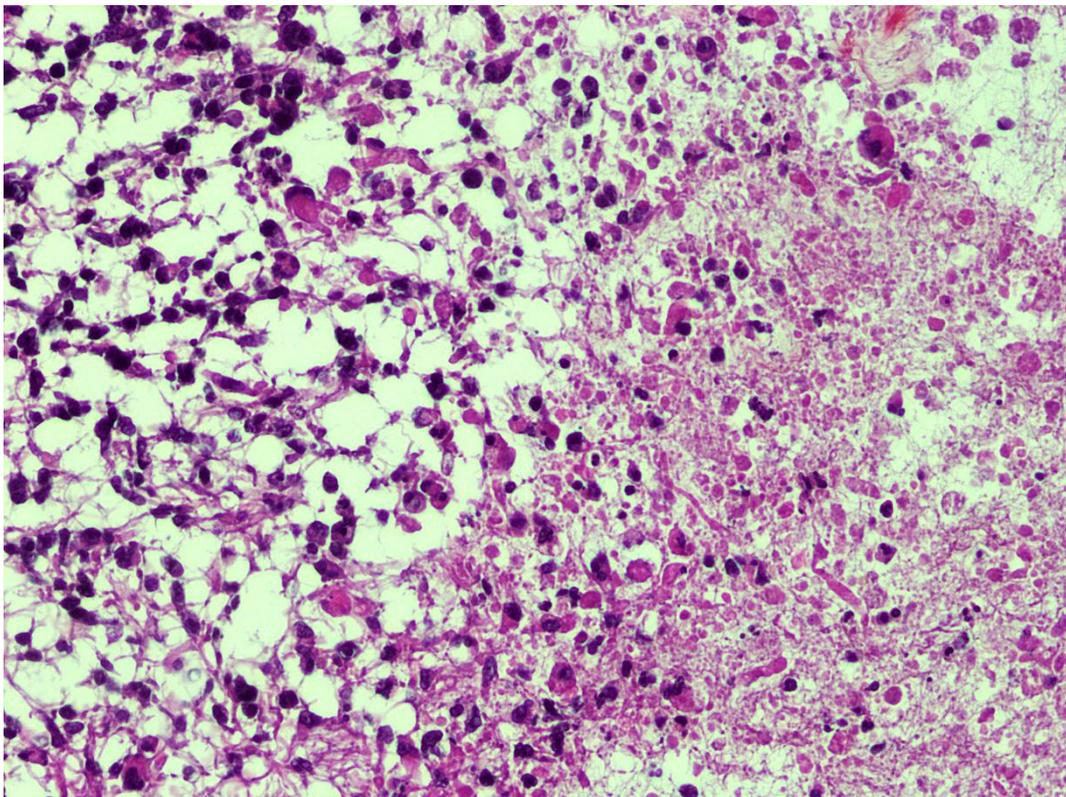
**Figure 37: Glioblastome, marquage à l'EGFR: score 2 (IHCX20).** Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



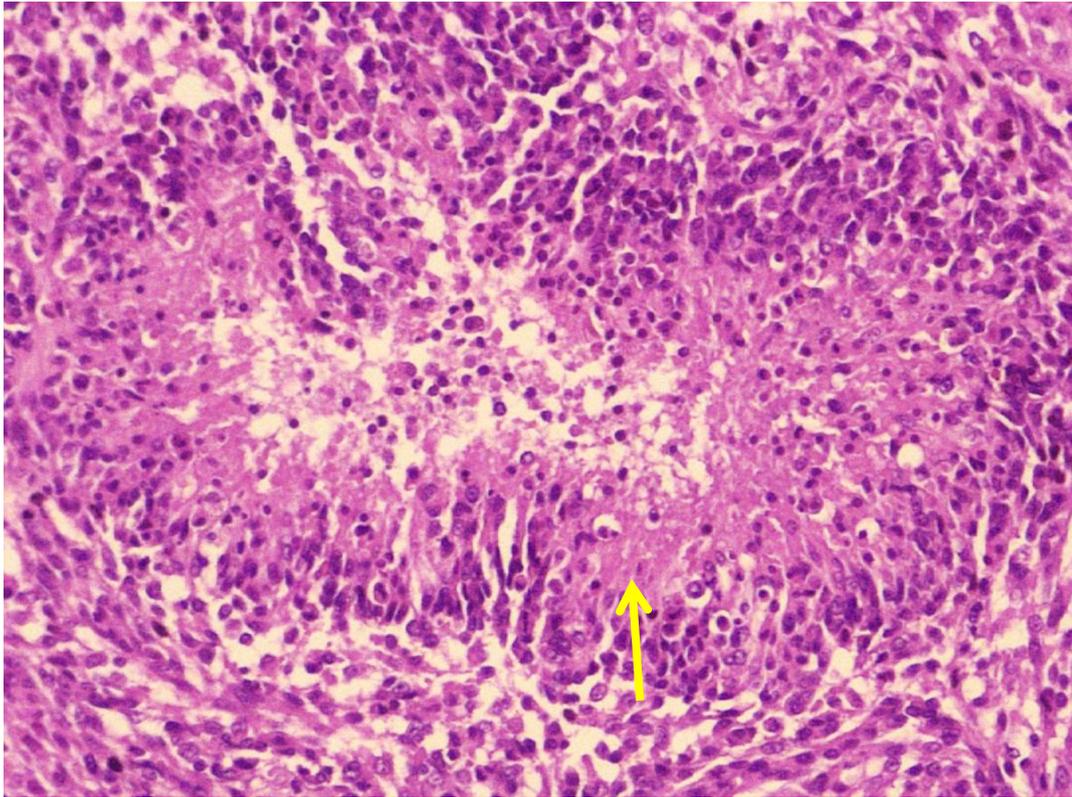
**Figure 38: Glioblastome, marquage à l'EGFR: score 3 (IHCX20).** Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



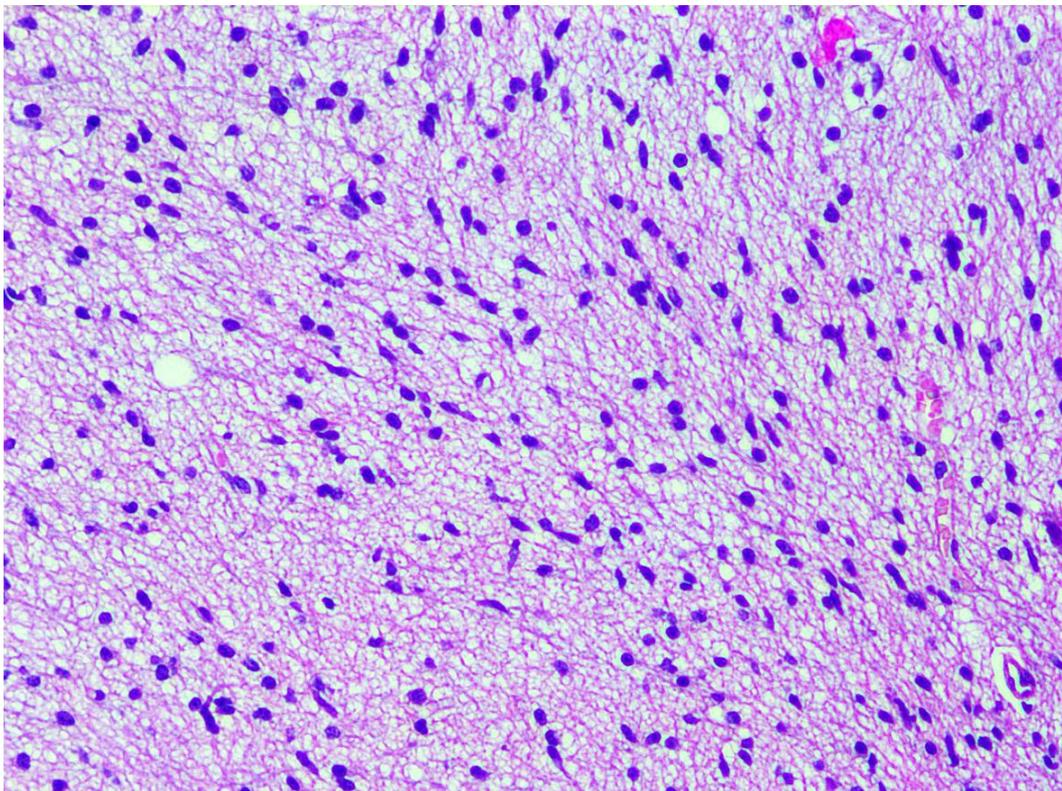
**Figure 39:** Prolifération endothéliocapillaire (tête de flèche) HEX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



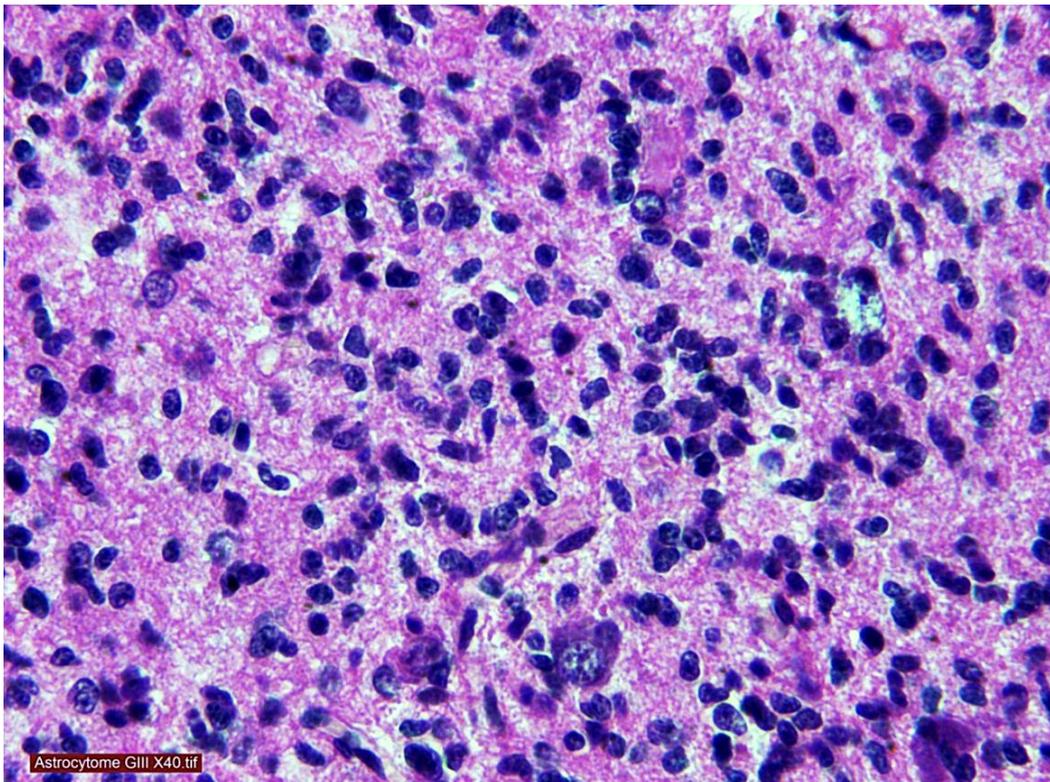
**Figure 40:** Glioblastome, nécrose tumorale (astérix) HEX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



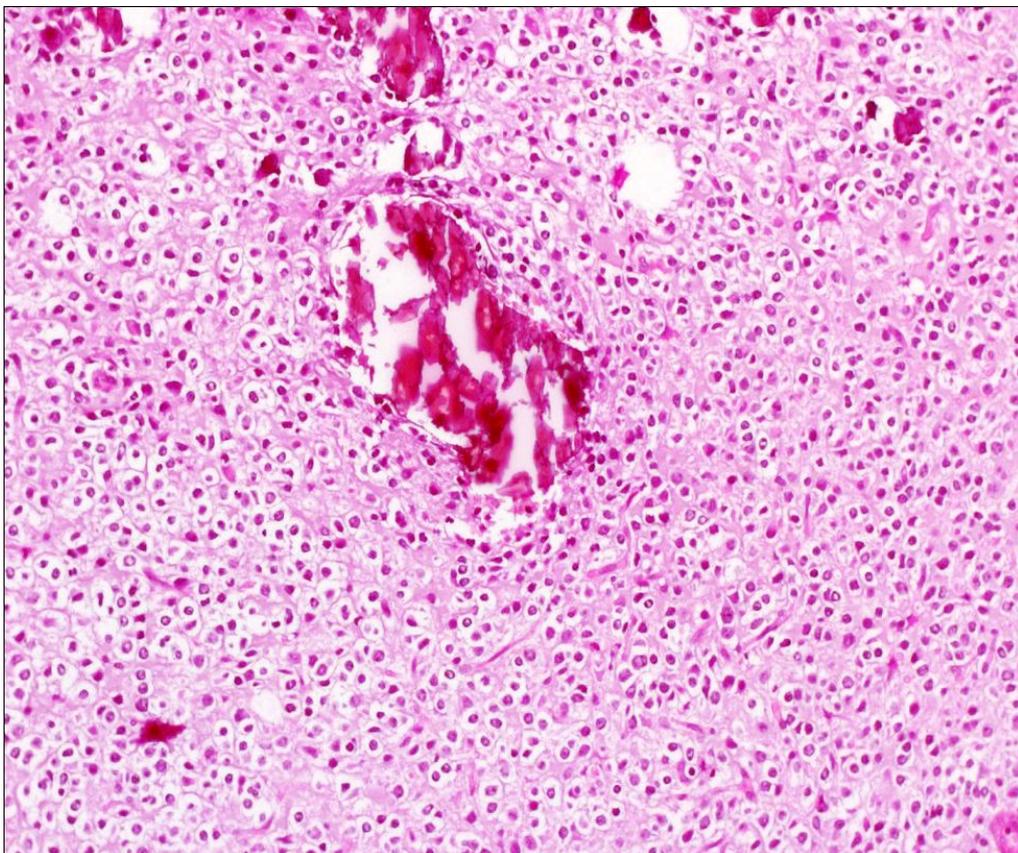
**Figure 41:** Glioblastome, Nécrose tumorale palissadique (flèche) HEX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



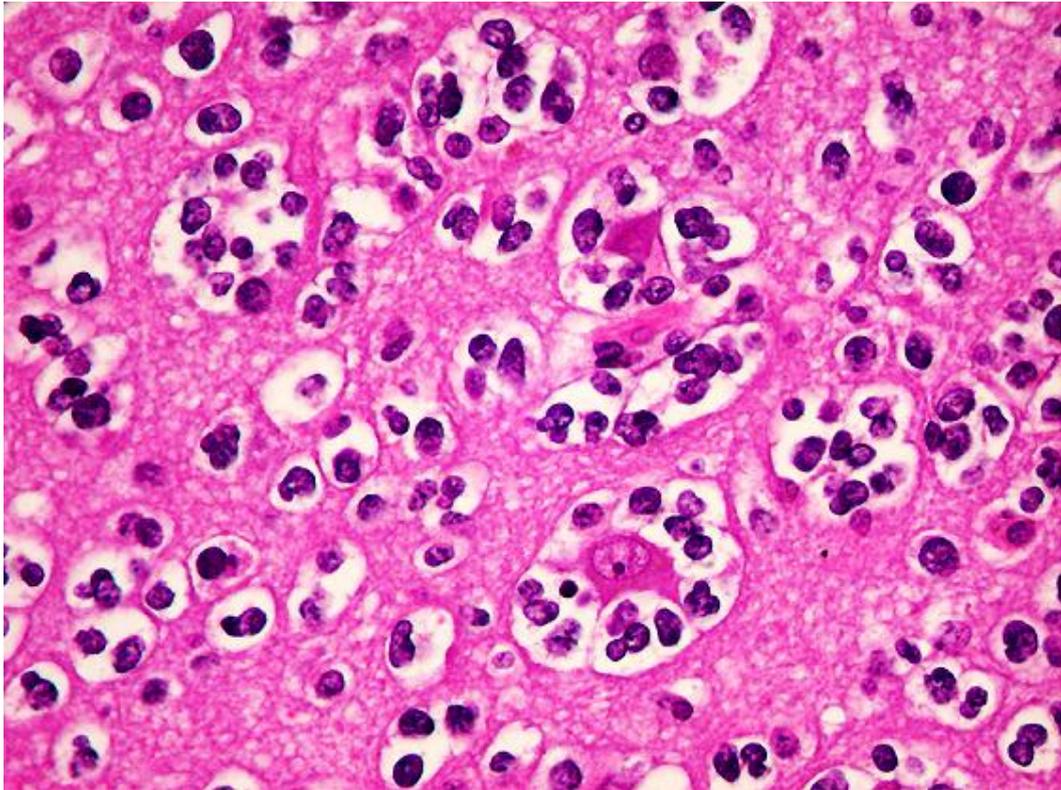
**Figure 38:** Astrocytome diffus GII, densité cellulaire légèrement élevée au sein d'un fond lâche et microkystique HEX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



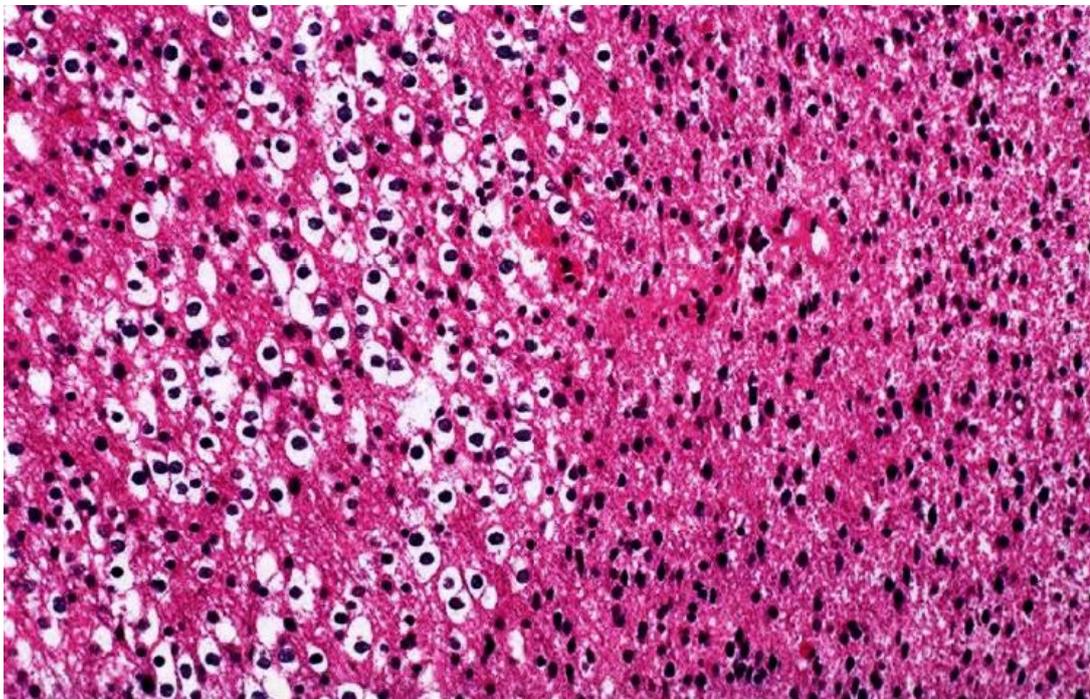
**Figure 43: Astrocytome anaplasique GIII, densité cellulaire élevée, atypies cytonucléaires et hyperchromasie HEX20.** Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



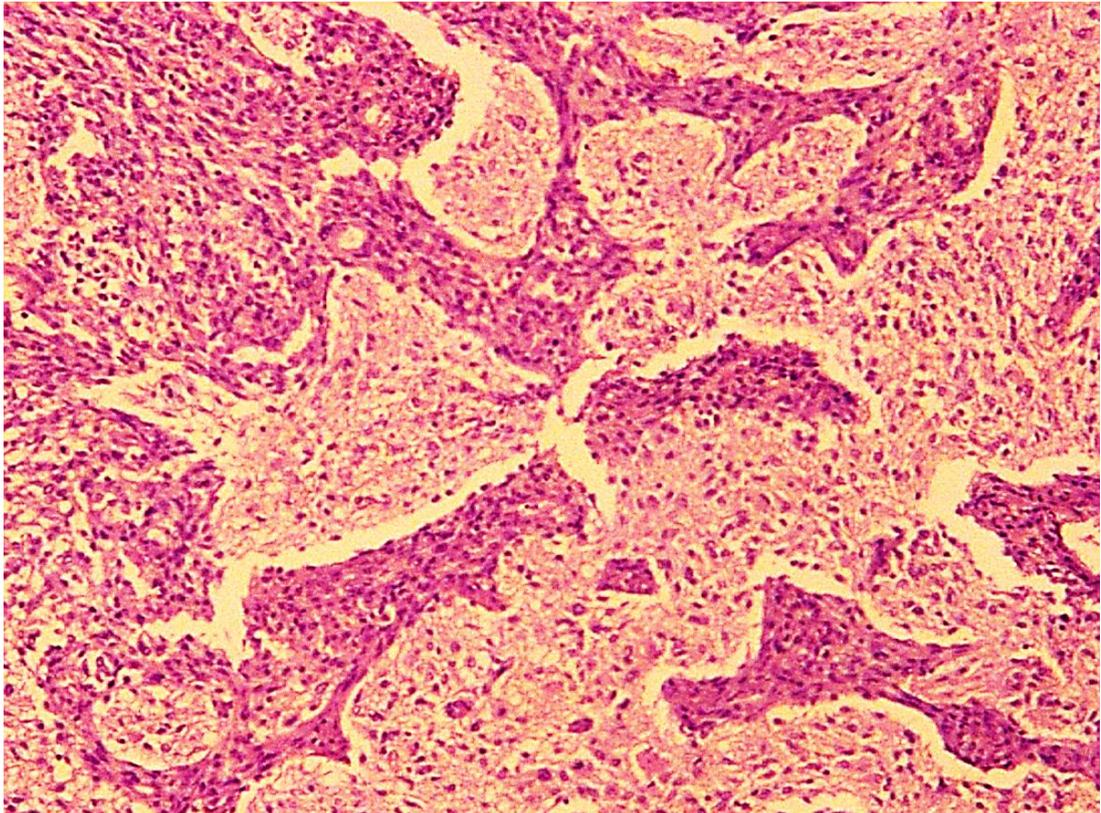
**Figure 44: Oligodendrogliome GII aspect en nids d'abeille, présence de microcalcifications HEX20.** Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



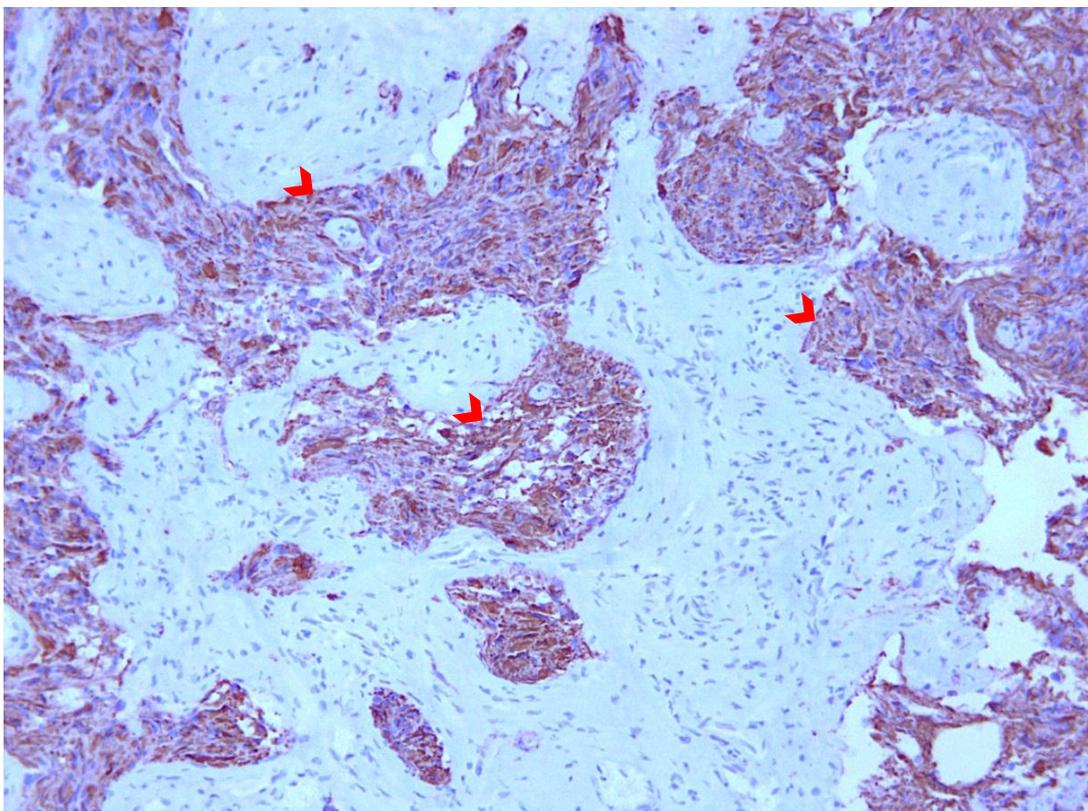
**Figure 45:** Oligodendrogliome, aspect de satellitose HEX40. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif



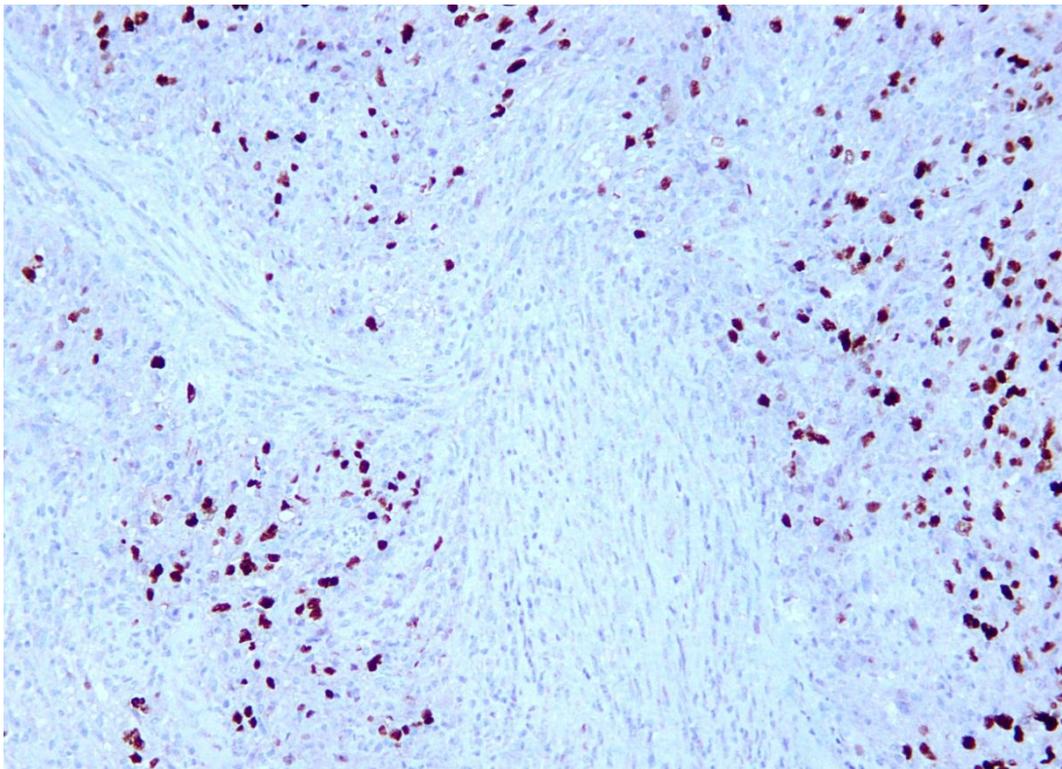
**Figure 46:** Oligoastrocytome, présence de deux contingents tumoraux distincts oligodendrogliome (gauche) et astrocytome (droite) [75]



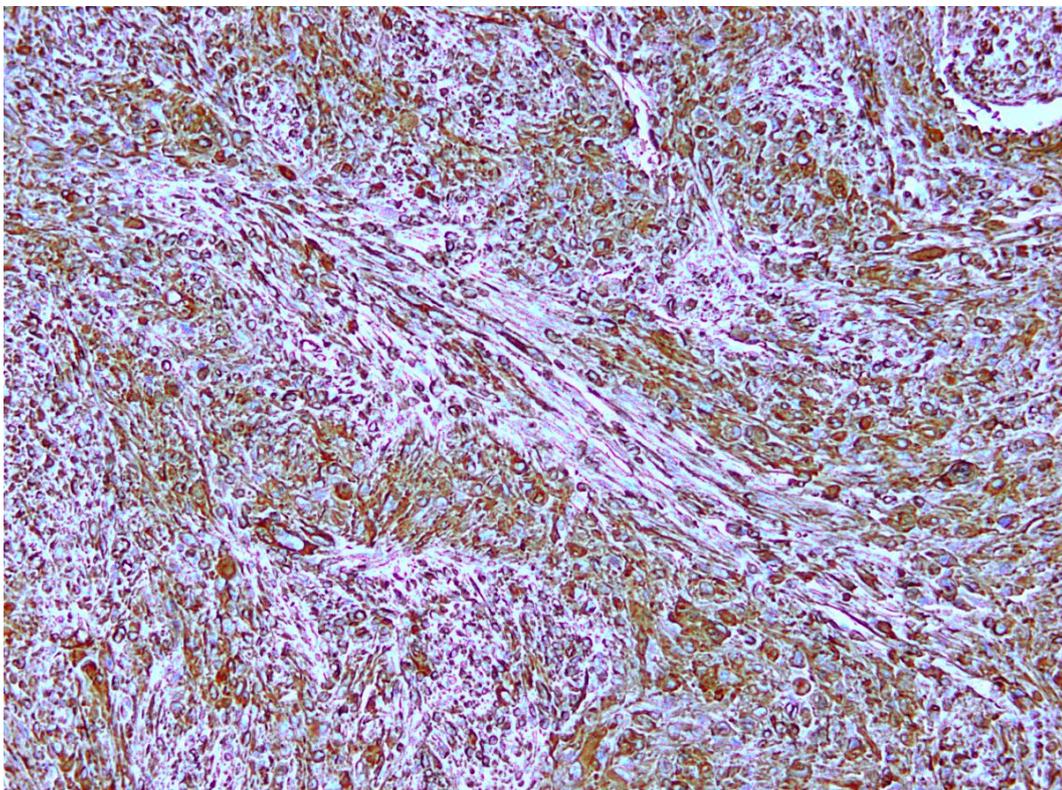
**Figure 47: Gliosarcome, alternance de deux composantes gliale et sarcomateuse HEX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif**



**Figure 48: Gliosarcome, aspect en mosaïque à la GFAP, seule la composante gliale est positive à la GFAP (tête de flèche) IHCX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif**



**Figure 49: Gliosarcome, marquage des cellules gliales à l'Olig2, la composante sarcomateuse est négative (astérix) IHCX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif**



**Figure 50: Gliosarcome, marquage des deux composantes gliale et sarcomateuse à la vimentine IHCX20. Laboratoire d'anatomie pathologique CHU Sétif**

## DISCUSSION

Ce travail est l'un des rares travaux à l'échelle nationale et maghrébine.

Cette étude était réalisée en utilisant des techniques d'IHC et de biologie moléculaire.

La détermination et l'intégration des différentes altérations moléculaires des gliomes diffus d'une région du nord algérien nous a permis de les reclasser selon la nouvelle classification de l'OMS 2016 et de stratifier les patients dans des groupes homogènes selon des critères morphologiques et moléculaires.

Lors de la réalisation de ce travail, nous avons rencontré quelques difficultés concernant le recueil des renseignements cliniques à partir des fiches de demande d'examen anatomopathologique ou à partir des dossiers archivés des patients de la série rétrospective. Pour remédier à l'insuffisance des renseignements cliniques, nous avons proposé une fiche de renseignements cliniques qui facilite le recueil des informations nécessaires pour une interprétation histologique adéquate (annexe 04).

Au terme de notre travail mené pendant une période de cinq années, nous avons confronté nos résultats aux données de la littérature.

### 1- Etude des caractéristiques cliniques et histologiques:

#### 1-1 Sexe:

Les gliomes diffus sont plus fréquents chez le sexe masculin [2,25,26]. Le sexe masculin représentait dans notre étude les deux tiers de l'effectif (66,7 %).

Les mêmes résultats étaient retrouvés dans différentes études, Laouar (Algérie) [24] rapportait un taux de 59,3 %, Trabelsi et al. [168] (Tunisie) 59 %, Senhaji et al. (Maroc) [169] 61,5 %, POLA (France) [9] 58 % et Killela et al. (USA) [170] 62,6 %. D'autres auteurs publiaient des résultats similaires (tableau 59).

Tableau 59: Répartition des gliomes diffus selon le sexe dans les différentes études

Etude	Masculin	Féminin
Laouar (Annaba)[24]	48 (59,3)	33 (40,7)
Trabelsi (Tunisie) [168]	65 (59,1)	45 (40,9)
Senhaji (Maroc) [169]	72 (61,5)	45 (38,5)
Saeed (Iraq) [171]	58 (53,2)	51 (46,8)
POLA (France) [9]	549 (58,0)	397(42,0)
Sanson (France) [100]	230 (57,0)	174 (43,0)
Kramar (Tchèque) [172]	50 (53,2)	44 (46,8)
Iuchi (Japan) [173]	238 (61,5)	149 (38,5)
Killela (USA) [170]	296 (62,6)	177 (37,4)
Pessôa (Brésil) [174]	19 (55,9)	15 (44,1)
Ranjan (Inde) [175]	18 (56,0)	14 (44,0)
Ren (Chine) [176]	308 (58,1)	220 (41,9)
<b>Notre étude</b>	<b>76 (66,7)</b>	<b>38 (33,3)</b>

### 1-2 Age:

➤ Plusieurs études ont montré que la fréquence des gliomes augmente d'une façon linéaire avec l'âge [26,28].

Dans notre étude la médiane d'âge, tous types histologiques confondus, était de 53 ans avec des extrêmes de 18 ans et de 75 ans.

Nos résultats se rapprochaient de ceux retrouvés par POLA [9] (50.4 ans) et Ranjan et al. [175] (51,5 ans).

D'autres auteurs publiaient des médianes d'âge inférieures à la médiane d'âge retrouvée dans notre série, Trabelsi et al. [168] (47 ans), Senhaji et al. [169] (41 ans) et Saeed et al. [171] (32 ans). Cette différence peut être expliquée par l'inclusion de la tranche d'âge (1-18 ans) dans leurs séries. Dans l'étude de Saeed et al. [171], un tiers des cas correspondaient à des gliomes pédiatriques.

**Tableau 60: Médiane d'âge des patients atteints de gliomes diffus dans les différentes études**

<b>Etude</b>	<b>Médiane d'âge (extrêmes)</b>
<b>Trabelsi (Tunisie)</b> [168]	47 ans (1-76 ans)
<b>Senhaji (Maroc)</b> [169]	41 ans (3-90 ans)
<b>Saeed (Iraq)</b> [171]	32 ans (1,5-73 ans)
<b>POLA (France)</b> [9]	50.4 ans (17,1–84.4 ans)
<b>Sanson (France)</b> [100]	48,6 ans (16-84 ans)
<b>Kramar (Tchèque)</b> [172]	52 ans
<b>Iuchi (Japan)</b> [173]	60 ans (3- 88 ans)
<b>Pessôa (Brésil)</b> [174]	Homme: 42,5 ans, Femme: 37,1 ans Extrêmes: 1-74 ans
<b>Ranjan (Inde)</b> [175]	51.5 ans (4-80 ans)
<b>REN (Chine)</b> [176]	41,1 ans (14-68 ans)
<b>Notre étude</b>	53 ans (18-75 ans)

➤ La moyenne d'âge varie en fonction du type histologique. Les gliomes (astrocytome ou oligodendrogliome) de G II ou de G III touchent les sujets jeunes [24].

La moyenne d'âge des astrocytomes et des oligodendrogliomes dans notre étude était respectivement de 30,1 ans et 45,3 ans. Killela et al. [170] ont rapporté des moyennes d'âge respectives de 39 et 41,2 ans.

Les GBM surviennent essentiellement chez les patients âgés de plus de 50 ans [26]. Ils peuvent se voir également chez l'adolescent et l'adulte jeune. Ceci supporte l'hypothèse que les GBM se développent selon deux voies génétiques différentes chez les sujets jeunes et les sujets âgés [17,23,177].

Dans notre série, les patients atteints de GBM avaient une moyenne d'âge de 55,5 ans. Ce résultat était proche de ceux de la littérature, Trabelsi et al. [168] (49,2 ans), Senhaji et al. [169] (50,5 ans) et killela et al. [170] (54,9 ans).

Au Japan, Mukasa et al. [178] rapportaient une moyenne d'âge de 47 ans pour les GBM secondaires et 62 ans pour les GBM primaires.

➤ La moyenne d'âge varie également en fonction du grade. Les gliomes de G II et de G III surviennent à un âge plus jeune par rapport aux gliomes de G IV à l'exception des gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté qui touchent les enfants et les adultes jeunes.

Dans notre série, la moyenne d'âge variait en fonction du grade, 43,1 ans, 35,3 ans, et 54,1 ans respectivement pour les gliomes de G II, G III, et G IV avec une différence statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

Au Brésil, Pessôa et al. [174] comparaient la distribution de l'âge en fonction des grades (par analyse de variance), ils trouvaient une différence significative de l'âge de survenue dans les différents grades, les tumeurs moins agressives survenaient chez des patients jeunes, la médiane d'âge augmentait d'une façon parallèle par rapport au grade, (16,4 ans, 51,3 ans et 56,4 ans respectivement pour les gliomes de G II, G III et G IV).

Sanson et al. [100] rapportaient les mêmes résultats avec des moyennes d'âge qui variaient en fonction des grades et qui augmentaient d'une façon parallèle par rapport au grade, G II (37 ans), G III (44,3 ans), et G IV (58,5 ans).

Nos données concernant la moyenne d'âge pour les gliomes de G II et de G III étaient différentes par rapport à celles retrouvées dans la littérature, ceci peut être expliqué par la prédominance du type histologique oligodendrogliome de G II diagnostiqué chez des patients âgés de plus de 55 ans.

### **1-3 Types histologiques:**

Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Ils constituent un groupe hétérogène de tumeurs, et sont caractérisés par leur agressivité avec un risque de récurrence et de progression vers un grade plus élevé [23,84]. Ce sont des tumeurs mal limitées qui infiltrent le parenchyme cérébral adjacent sous forme de structures secondaires de Scherer (rosettes périvasculaires, satellitose, envahissement sous pial) rendant l'exérèse complète difficile voire impossible [179].

Dans la classification de l'OMS 2007 [5], le diagnostic histopathologique constituait le gold standard pour la décision thérapeutique. Il repose sur la détermination du phénotype cellulaire (oligodendrogliale ou astrocytaire) et sur des critères morphologiques (atypies cytonucléaires, mitoses, PEC, et nécrose). Tous ces éléments permettent de définir le type histologique et de préciser le grade de la tumeur qui varie du G II (tumeur qui récidive fréquemment avec risque de progression vers un grade plus élevé) au G IV (tumeur agressive et hautement maligne avec une survie moyenne de 01 an).

Durant les trois dernières décennies, l'IHC a participé dans l'amélioration de la qualité des diagnostics. Elle se concentrait au début sur l'identification des lignées d'origine [179].

La découverte des altérations moléculaires essentiellement la mutation IDH1/2 et la codélétion 1p/19q a permis de comprendre les premières altérations moléculaires impliquées dans la gliomagenèse. Ces altérations sont des marqueurs prédictifs d'une survie plus longue et d'une meilleure réponse au traitement [10,79,126,127].

Le consensus de Haarlem [13] a recommandé l'intégration des données moléculaires dans les critères diagnostiques des gliomes diffus. Les diagnostics doivent être définis selon des critères précis afin de permettre la stratification des patients dans des groupes homogènes.

En se référant à ces recommandations, une étude récente sur les gliomes diffus de l'adulte de bas et de haut grade en utilisant les critères du diagnostic intégré a montré qu'il a une valeur pronostique et prédictive sur la survie globale plus que la classification histologique classique [105,138].

Il est possible actuellement de stratifier les patients dans des groupes homogènes (tumeur astrocytaire ou oligodendrogliale) en se basant sur des critères moléculaires robustes (mutation IDH1/2, codélétion 1p/19q). La nouvelle classification histomoléculaire des gliomes diffus a des implications cliniques, pronostiques et prédictives.

La classification actuelle des gliomes diffus est basée sur la présence d'altérations moléculaires particulières, elle est passée d'une classification purement histologique à une classification histomoléculaire intégrant les données morphologiques aux données moléculaires. L'utilisation de diagnostic intégré peut être à l'origine de modification du grade dans certains cas.

En plus, le diagnostic de gliome mixte ou oligoastrocytome devient virtuellement inexistant lorsqu'on intègre les données morphologiques aux données moléculaires (IDH, ATRX, 1p/19q) et il peut être classé soit en astrocytome ou en oligodendrogliome [92,116]. Malgré ces données, la classification de l'OMS 2016 retient ce diagnostic pour les gliomes biphasiques ou mixtes sur le plan morphologique lorsque les tests moléculaires ne peuvent pas être réalisés [13,14].

La nouvelle entité gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, identifiée dans la classification de l'OMS 2016, est caractérisée par une localisation médiane et un âge de survenue jeune mais un mauvais pronostic (moins de 10 % de survie à 10 ans) [13,14]. Il est défini par la présence d'une mutation du gène codant pour l'histone 27 (H3.3 ou H3.1) [180].

Dans les cas où le type histologique des gliomes est difficile à définir (à cause de problème d'interprétation histologique ou prélèvement de petite taille), le diagnostic de gliome (malin)/NOS) peut être utilisé.

Ces avancées récentes ont un impact sur la démarche diagnostique et la pratique en neurooncologie. Ceci est bien établi pour le traitement des gliomes où l'administration d'agents alkylants (Témazolomide) en association avec la radiothérapie a permis d'améliorer la survie globale en la comparant avec la résection chirurgicale associée à la radiothérapie[181].

L'évaluation des critères de la nouvelle classification s'avère nécessaire pour améliorer la pratique quotidienne des anatomopathologistes et des cliniciens. Pour cela, un groupe d'experts en neuropathologie ont initié une évaluation des différentes recommandations proposées dans la nouvelle classification et de les améliorer, en cas de nécessité. Cette évaluation est apparue sous le nom de cIMPACT-NOW (the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy) dont le but est d'établir des consensus concernant les nouvelles données moléculaires et leur intégration d'une manière pratique dans la prochaine édition de l'OMS [182].

La première édition de cIMPACT-NOW a proposé l'utilisation du terme « NEC » (Not Elsewhere Classified) qui reflète les situations où les tests moléculaires ont été réalisés mais le gliome ne peut pas être classé dans aucune des catégories de la classification de l'OMS 2016. Dans la même édition, les auteurs ont recommandé d'utiliser le terme « NOS » dans les situations où les tests moléculaires n'ont pas été réalisés [183]. L'utilisation de ces termes permettent aux cliniciens de distinguer entre les tumeurs qui ont fait l'objet d'une étude moléculaire et ceux qui nécessitent d'autres analyses moléculaires (FISH, PCR).

Notre travail nous a permis de reclasser, selon la nouvelle classification de l'OMS 2016, les gliomes diffus de l'adulte, initialement classés selon la classification de l'OMS 2007, après avoir déterminé les différentes altérations moléculaires (IDH1/2, codéletion 1p/19q, ATRX, et P53).

Le tableau 61 résume nos résultats ainsi que les résultats des différents auteurs. Tous les auteurs ont utilisé la classification de l'OMS 2007 à l'exception de Iuchi et al.[173] et POLA [9] qui ont utilisé également la classification de l'OMS 2016.

**Tableau 61: Fréquence des différents types histologiques des gliomes diffus dans les différentes études**

Etude	Effectif	A n(%)	AA n(%)	O n(%)	OA n(%)	GBM n(%)	GS n(%)	GBM G n(%)	G H3K27M n(%)	Oa n(%)	OaA n(%)	GBMO n(%)
<b>Laouar (Annaba) [24]</b>	81	16(19,7)	5(6,2)	5(6,3)	3(3,7)	39(48,2)	1(1,2)	1(1,2)	0	3(3,7)	4(4,8)	4(4,8)
<b>Trabelsi (Tunisie) [168]</b>	98	04(4,1)	15(15,3)	08(8,2)	02(2,0)	61(62,2)	-	-	-	07(7,2)	01(1,0)	-
<b>Senhaji (Maroc) [169]</b>	117	13(11,1)	06(5,1)	7(6,0)	23(19,6)	62(53)	-	-	-	3(2,6)	3(2,6)	-
<b>Sami saeed (Iraq) [171]</b>	84	16(19,0)	19(22,6)	05(05,9)	01(01,2)	43(51,3)	-	-	-	-	-	-
<b>POLA 2007 (France) [9]</b>	1041	00	73(7,0)	00	329(31,6)	197(18,9)	-	-	-	-	287(27,6)	155(14,9)
<b>2016</b>		00	169(16,2)	00	338(32,5)	524(50,3)	-	-	10(01,0)	00	00	00
<b>Sanson (France) [100]</b>	404	12(2,9)	18(4,5)	54(13,4)	49(12,1)	131(32,4)	-	-	-	34(8,4)	54(13,4)	52(12,9)
<b>Sonoda (Japan) [184]</b>	112	02(1,8)	21(18,8)	09(8,0)	14(12,5)	62(55,3)	-	-	-	-	4(3,6)	-
<b>Mukasa (Japan) [178]</b>	235	29(12,3)	29(12,3)	25(10,6)	15(6,5)	122(51,9)	-	-	-	7(3,0)	5(2,1)	3(1,3)
<b>KRAMAR (Tchèque) [172]</b>	90	25(27,8)	-	06(6,6)	-	58(64,5)	-	-	-	1(1,1)	-	-
<b>Iuchi 2007 (Japan) [173]</b>	387	18(4,6)	29(7,5)	31(8,0)	31(8,0)	260(67,2)	-	-	-	5(1,3)	13(3,4)	-
<b>2016</b>		26(6,7)	53(13,7)	26(6,7)	16(4,1)	256(66,2)	-	-	10(2,6)	-	-	-
<b>Killela (USA) [170]</b>	473	40(8,5)	48(10,1)	44(9,3)	43(9,1)	240(50,7)	-	-	-	28(5,9)	30(6,4)	-
<b>Pessôa (Brésil) [174]</b>	23	03(13,0)	03(13,0)	02(08,7)	-	09 (39,2)	02 (08,7)	-	-	01(04,4)	03(13,0)	-
<b>Ranjan (inde) [175]</b>	29	2(6,9)	1(3,5)	-	1(3,5)	23(79,1)	1(3,5)	-	-	-	1(3,5)	-
<b>Ren (Chine) [176]</b>	528	108(20,6)	45(8,5)	80(15,2)	37(7,0)	88(16,7)	-	-	-	99(18,6)	71(13,4)	-
<b>Notre étude 2007</b>	109	5(4,6)	1(0,9)	9(8,2)	5(4,6)	72(66,1)	3(2,8)	3(2,8)	00	1(0,9)	2(1,8)	8(7,3)
<b>2016</b>		2(1,8)	7(6,5)	6(5,5)	5(4,6)	79(72,5)	3(2,7)	4(3,7)	3(2,7)	00	00	00

A : astrocytome diffus, AA : astrocytome anaplasique, O : oligodendrogliome, OA : oligodendrogliome anaplasique, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG : glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, Oa: oligoastrocytome, OaA : oligoastrocytome anaplasique, GBMO : glioblastome avec composante oligodendrogliale, n :effectif

**4-1- Classification de l'OMS 2007:** Selon cette classification, les GBM dans notre série étaient les plus fréquents, et représentaient les deux tiers de l'effectif (66,1 %). Nos résultats se rapprochaient de ceux de la littérature. Laouar [24] rapportait 48,2 %, Trabelsi et al. [168] 62,2 %, Senhaji et al. [169] 53 % et Iuchi et al. [173] 67,2 %.

Les autres gliomes de G IV étaient plus rares dans notre série par rapport aux GBM. Les GBMO représentaient 7,3 %, les gliosarcomes et les GBM à cellules géantes 2,8 % chacun.

Les astrocytomes et les oligodendrogliomes, dans notre série, représentaient respectivement 5,5 % et 12,8 %.

Nous constatons qu'il existait une différence entre le taux des astrocytomes retrouvé dans notre série et ceux retrouvés dans les autres études des pays du Maghreb, Trabelsi et al. [168] 19,4 %, Senhaji et al. [169] 16,2 %. Cette différence peut être expliquée par l'inclusion de la tranche d'âge (1-18 ans) dans leurs séries, où les gliomes circonscrits de phénotype astrocytaire de G I sont fréquents.

**4-2- Classification de l'OMS 2016:** La fréquence des GBM dans notre série était plus élevée dans la classification 2016 (72,5 % vs 66,1 %).

Les astrocytomes et les oligodendrogliomes représentaient respectivement 8,3 % et 10,1 %. Aucun cas d'oligoastrocytome n'était diagnostiqué.

Les variantes histologiques gliosarcome et GBM à cellules géantes demeuraient rares et représentaient respectivement 2,7 % et 3,7 % des cas.

La nouvelle entité gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté était représentée dans notre série par 03 cas (2,7 %).

En France, dans l'étude de POLA [9], la fréquence des GBM augmentait (50,3 % vs 18,9 %).

La fréquence des différents types histologiques différait de nos résultats car cette étude a intéressé 1041 gliomes diffus de haut grade (G III et G IV) avec une morphologie oligodendrogliale.

Au Japon, Iuchi et al. [173], après la reclassification de 387 gliomes diffus, aucun cas d'oligoastrocytome n'était diagnostiqué. Les GBM étaient les plus fréquents (66,2 %). Dix cas (2,6 %) de gliomes diffus de la ligne médiane étaient diagnostiqués.

#### 4-3- Différence entre les classifications de l'OMS 2007 et 2016:

La classification de l'OMS 2016 des tumeurs du SNC a apporté des changements considérables dans le diagnostic des tumeurs gliales [13,14].

La stratification des patients selon la présence de mutation IDH1/2 et ATRX ainsi que la codélétion 1p/19q montrait des modifications dans la fréquence des gliomes diffus de G II et de G III et des gliomes mixtes.

➤ Dans notre étude, la fréquence des GBM était plus élevée (72,5 % vs 66,1 %). Cette augmentation dans la fréquence est due au fait que tous les cas de GBMO diagnostiqués étaient reclassés en GBM.

Les oligoastrocytomes étaient reclassés en oligodendrogliome (33,3 %), en astrocytome (33,3 %) ou en GBM (33,3 %).

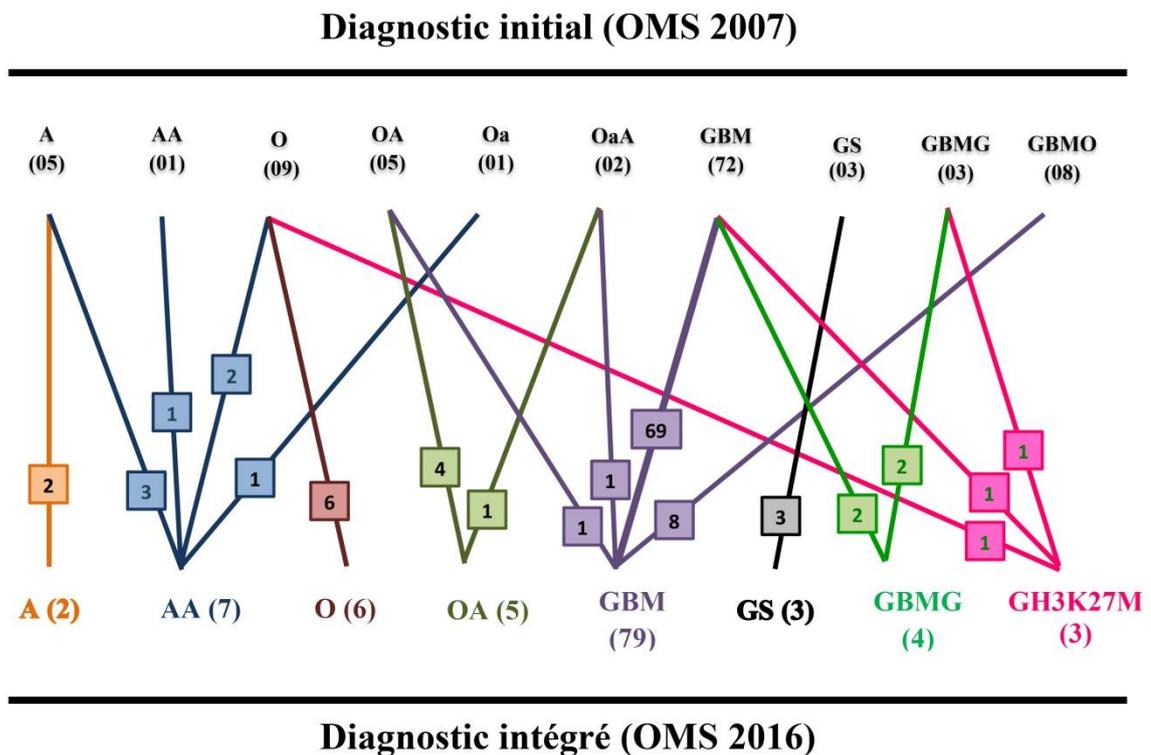
Les trois cas de gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté correspondaient dans la classification de l'OMS 2007 à : oligodendrogliome de G II (01 cas), GBM à cellules géantes (01 cas) et GBM (01 cas) (figure 51)

➤ Dans l'étude POLA [9], la reclassification de 1041 cas de gliomes de haut grade montrait un changement dans la fréquence des GBM (50,3 % vs 18,9 %) alors que la fréquence des oligodendrogliomes demeurait inchangée. Dix cas étaient reclassés en gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté. Tous les cas d'oligoastrocytomes et de GBMO étaient reclassés selon la présence de mutation IDH1/2 et de codélétion 1p/19q. Plus de 50 % des oligoastrocytomes anaplasiques étaient reclassés en GBM IDHm ou IDHwt (figure 52).

➤ Les mêmes résultats ont été observés au Japon dans l'étude de Iuchi et al. [173], les cas d'oligoastrocytomes diagnostiqués selon la classification de l'OMS 2007 étaient reclassés en oligodendrogliome ou en astrocytome diffus IDHm. Un astrocytome anaplasique sur 10 était reclassé en GBM. Les gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté correspondaient dans la classification de l'OMS 2007 à des GBM ou à des astrocytomes anaplasiques (figure 53).

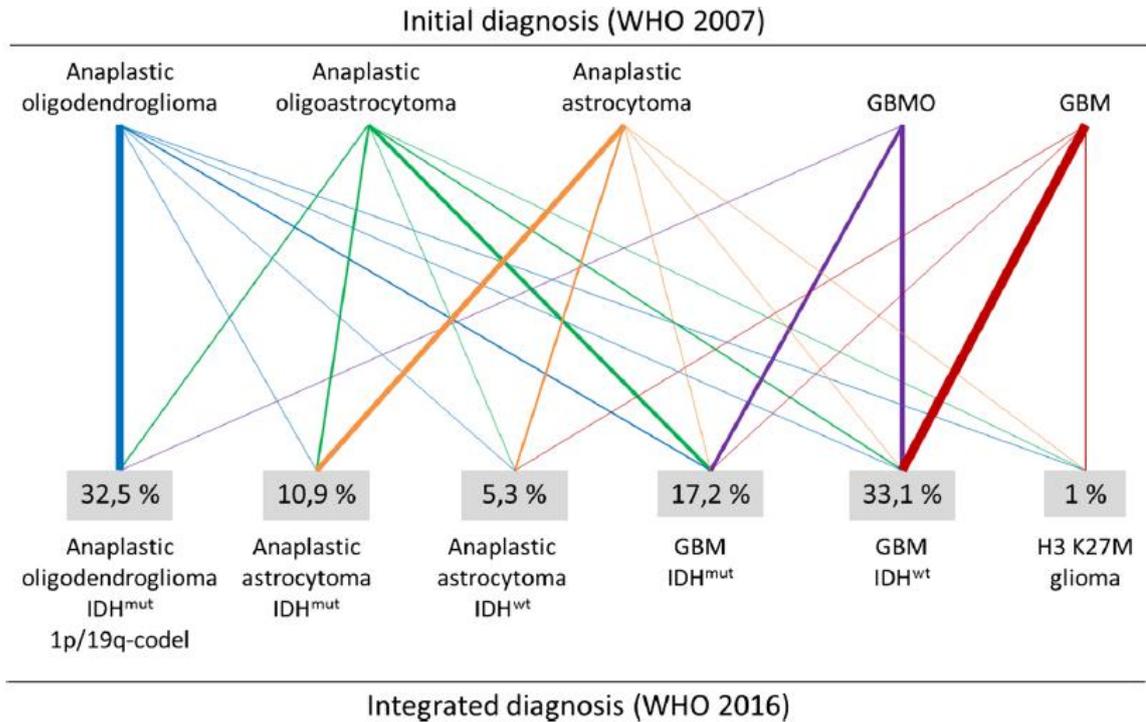
Selon notre étude et celles de POLA [9] et de Iuchi et al. [173], les oligoastrocytomes, l'entité qui était l'objet d'une variabilité interobservateur et qui souffrait d'un manque de reproductibilité, peuvent être actuellement reclassés selon les altérations moléculaires retrouvées soit en astrocytome, en oligodendrogliome ou en GBM dont le traitement, le pronostic et l'évolution ne sont pas identiques.

La grande hétérogénéité morphologique des gliomes diffus de la ligne médiane H3K27M muté suggère, en l’absence de mutation IDH avec surexpression de P53 et/ou perte d’expression de l’ATRX, la recherche systématique de la mutation H3K27M chez les sujets jeunes en cas de localisation médiane.

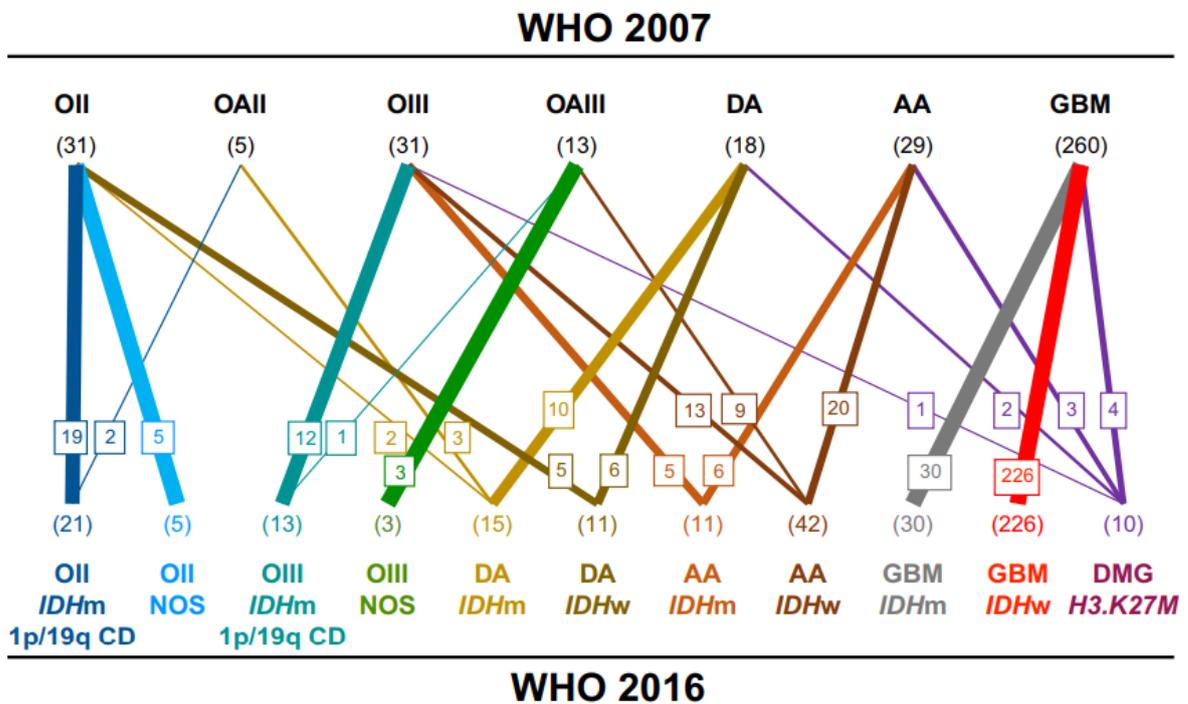


**Figure 51:** Différences observées dans la fréquence des différents types histologiques des gliomes selon les classifications OMS 2007 et 2016 dans notre série

A: astrocytome diffus, AA: astrocytome anaplasique, O: oligodendrogliome, OA: oligodendrogliome anaplasique, GBM: glioblastome, GS: gliosarcome, GBMG: glioblastome à cellules géantes, GH3K27M: gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, Oa: oligoastrocytome, OaA: oligoastrocytome anaplasique, GBMO: glioblastome avec composante oligodendrogliale.



**Figure 52:** Différences observées dans la fréquence des différents types histologiques des gliomes selon les classifications OMS 2007 et 2016 dans l'étude POLA [9]



**Figure 53:** Différences observées dans la fréquence des différents types histologiques des gliomes selon les classifications OMS 2007 et 2016 dans l'étude de Iuchi [173]

**1-4 Grade:**

Les GBM représentent le type histologique prédominant par rapport aux autres types histologiques [28,116].

Dans notre série, il ressort que les gliomes de G IV (78,9 %) prédominaient par rapport à ceux de G II (13,8 %) et de G III (7,3 %).

Des résultats similaires où les gliomes de G IV sont prédominants étaient retrouvés dans différentes études (tableau 63), Laouar [24] rapportait 54,9 %, Trabelsi et al. [168] 62,4 %, Senhaji et al. [169] 52,9 %, et Iuchi et al. [173] 67,2 %. Cependant, la fréquence des gliomes de G IV dans leurs séries était inférieure à nos valeurs, ceci est probablement en rapport avec l'inclusion des gliomes de G I par ces auteurs (tumeurs qui surviennent chez les sujets jeunes).

En France dans l'étude POLA [9], pour les mêmes raisons (critères d'inclusion), la fréquence des gliomes de G IV avoisinait les 34 %. D'une part, La cohorte comportait uniquement les gliomes de haut grade (G III et G IV) et d'autre part la morphologie oligodendrogliale était exigée pour l'inclusion des patients. Les autres gliomes de G IV (GBM classique, GBM à cellules épithélioïdes, gliosarcome) étaient exclus de l'étude. Aucun cas de gliome de G II n'a été inclus.

Quelle que soit la classification utilisée, les gliomes de G IV demeuraient les plus fréquents.

Tableau 62: Répartition des gliomes diffus en fonction des grades dans les différentes études

Etude	Effectif	G II <sub>n</sub> (%)	G III <sub>n</sub> (%)	G IV <sub>n</sub> (%)
Laouar (Annaba)[24]	82	25 (30,5)	12 (14,6)	45 (54,9)
Trabelsi (Tunisie) [168]	98	19 (19,3)	18 (18,3)	61 (62,4)
Senhaji (Maroc) [169]	117	23 (19,7)	32 (27,4)	62 (52,9)
Saeed (Iraq) [171]	84	21 (25,0)	20 (23,8)	43 (51,2)
<b>POLA</b>				
<b>2007</b>		00	689 (66,2)	352 (33,8)
<b>(France) [9]</b>	1041			
<b>2016</b>		00	507 (48,7)	534 (51,3)
Sanson (France) [100]	404	100 (24,8)	121 (29,9)	183 (45,3)
Sonoda (Japan) [184]	112	11 (09,8)	39 (34,8)	62 (55,4)
Kramar (Tchèque) [172]		15 (16,7)	17 (18,9)	58 (64,4)
Mukasa (Japan) [178]	235	81 (34,5)	29 (12,3)	125 (53,2)
<b>Iuchi</b>				
<b>2007</b>		54 (13,9)	73 (18,9)	260 (67,2)
<b>(Japan)[173]</b>	387			
<b>2016</b>		52 (13,5)	69 (17,8)	266 (68,7)
Killela (USA) [170]	473	112 (23,7)	121 (25,6)	240 (50,7)
Pessôa (Brésil) [174]	23	06 (26,1)	06 (26,1)	11 (47,8)
REN (Chine) [176]	528	287 (54,4)	153 (28,9)	88 (16,7)
<b>2007</b>		15 (13,8)	08 (07,3)	86 (78,9)
<b>Notre étude</b>				
<b>2016</b>	109	08 (07,3)	12 (11,0)	89 (81,7)

*n: effectif*

### 1-5 Localisation:

Dans notre série, les localisations frontales et pariétales étaient prédominantes (19,3 % chacune).

Dans la série de Trabelsi et al. [168], la localisation frontale était la plus fréquente (35 %). Senhaji et al. [169] trouvaient les mêmes résultats. Iuchi et al. [173] rapportaient également la prédominance de la localisation frontale (48,8 %).

## 2- Etude des caractéristiques moléculaires:

### 2-1 Statut mutationnel IDH1/2:

En 2008, la découverte de la mutation IDH1/2 dans les gliomes de l'adulte a entraîné une révolution dans la caractérisation des gliomes diffus [10]. Dans la classification de l'OMS 2016, l'évaluation du statut mutationnel IDH1/2 est indispensable pour le diagnostic des gliomes diffus [14].

Plusieurs publications récentes ont montré que la détermination du statut mutationnel IDH a une valeur diagnostique et pronostique [9,138].

➤ Pour le diagnostic, la mutation IDH est exclusive pour les gliomes diffus, elle permet de différencier entre une gliose réactionnelle et un parenchyme cérébral infiltré par des cellules tumorales, il permet également de distinguer les gliomes diffus des autres tumeurs gliales qui sont IDH non muté comme l'astrocytome pilocytique et le xanthoastrocytome pléomorphe [93,98].

➤ Du point de vue pronostique, les gliomes IDHm ont une durée de vie plus longue avec une meilleure réponse au traitement par rapport aux gliomes IDHwt [12,98,101].

Il est admis que la mutation IDH survient à un stade précoce de la gliomagenèse et peut affecter la population des cellules progénitrices [17,151–153], car elle se voit dans les gliomes infiltrants quel que soit le phénotype (astrocytaire, ou oligodendroglial) avant même la survenue d'autres altérations moléculaires comme la mutation P53 et la codélétion 1p/19q qui sont respectivement des marqueurs de différenciation astrocytaire et oligodendrogliale [23,106,150,152].

Selon les travaux des groupes américains et européens, les mutations IDH1 ont été retrouvées dans les astrocytomes (G II et G III), les oligodendrogliomes (G II et G III) et les GBM secondaires [89,98]. Les mutations IDH2 ont été retrouvées dans les gliomes diffus de G II et de G III en absence de mutation IDH1 [98].

D'autres études ont montré que ces mutations sont fréquentes dans les GBM secondaires (> 80 %), mais absentes ou rarement détectées dans les GBM primaires (< 10 %) [89,93,98,99,152,185]. Plus récemment, Oghaki et al. ont montré que les rares cas de GBM primaires IDHm correspondent probablement à une progression rapide d'un gliome de bas grade méconnu et cliniquement asymptomatique [23,96].

Malgré qu'ils apparaissent similaires au microscope, les gliomes diffus IDHm ont un pronostic meilleur que les gliomes IDHwt, ce qui est en faveur de deux voies moléculaires différentes d'initiation et de progression [151]. Les mutations IDH1/2 sont accompagnées d'autres altérations moléculaires comme les mutations P53 et ATRX et la codélétion 1p/19q. La mutation IDH1/2 est étroitement associée au profil moléculaire, elle est constante dans les gliomes avec codélétion 1p/19q. Ces deux altérations sont considérées comme un événement précoce dans la gliomagenèse.

Il existe une association entre la mutation IDH1/2 et la diminution du risque de mortalité des patients atteints de GBM [12].

Tableau 63: Fréquence des mutations IDH1/2 dans les gliomes diffus

Etude	IDH1 muté	IDH2 muté	IDHwt
<b>Trabelsi (Tunisie)</b> [168]	35 (35,7)	-	63 (64,3)
<b>Senhaji (Maroc)</b> [169]	43 (36,8)	01 (0,8)	73 (62,4)
<b>Saeed (Iraq)</b> [171]	36 (42,8)	-	48 (57,2)
<b>POLA (France)</b> [9]	599 (57,5) R132H: 562 (93,8) R132C: 15 (02,5) R132G: 13 (02,2) R132S: 06 (01,0) R132L: 03 (0,5)	27 (02,6) R172K: 19 (70,4) R172M: 5 (18,5) R172I: 1 (03,7) R172S: 1 (03,7) R172 W:1 (03,7)	415 (39,9)
<b>Sanson (France)</b> [100]	155 (38,0) R132H: 138 (89,1) R132C: 05 (03,2) R132G: 07 (04,5) R132S: 03 (01,9) R132L: 02 (01,3)	-	249 (62,0)
<b>Kramar (Tchèque)</b> [172]	36 (40,0)	01 (01,1)	53 (58,9)
<b>Sonoda (Japan)</b> [184]	33 (29,5)	01 (0,9)	78 (69,6)
<b>Iuchi (Japan)</b> [173]	87 (22,6) IDH1R132H: 86 (98,9) IDH1R132C: 01 (01,1)	IDH2R172L:01 (0,6)	297 (76,8)
<b>Mukasa (Japan)</b> [178]	73 (31,3) IDH1R132H: 70 (95,9) IDH1R132S: 02 (02,7) IDH1R132C: 01 (01,4)	02 (0,9) IDH2R172K: 01(50,0) IDH2R172W: 01 (50,0)	158 (67,8)
<b>Killela (USA)</b> [170]	227 (47,9)	-	246 (52,1)
<b>Sabha (Canada)</b> [186]	79 (73,1) IDH1R132H: 70 (88,6) IDH1R132C: 04 (05,1) IDH1R132G: 04 (05,1) IDH1R132G: 01 (01,2)	04(03,8) IDH2R172K: 02(50,0) IDH2R172G: 02 (50,0)	25 (23,1)
<b>Pessôa (Brésil)</b> [174]	06 (26,1)	00	17 (73,9)
<b>Ranjan (Inde)</b> [175]	IDH1R132H: 06 (18,7)	00	26 (81,3)
<b>Ren (Chine)</b> [176]	164/280 (58,6)		116 (41,4)
<b>Notre étude</b>	18 (16,5) IDH1R132H:17 (94,4) IDH1R132G: 01 (5,6)	00	91 (83,5)

La fréquence de la mutation IDH était très variable d'une étude à une autre. Dans notre étude, 16,5 % des gliomes diffus étaient IDHm.

En Inde, Ranjan et al. [175] rapportaient des résultats similaires (18,7 %).

En France, cette fréquence était plus élevée dans les études de POLA [9] (60 %) à raison du nombre important des oligodendrogliomes inclus dans l'étude. Sanson et al. [100] rapportaient un taux de 38 %.

En Tchéquie, Kramar et al. [172] rapportaient un taux de 40 % de gliomes IDHm.

Au Canada, Sabha et al. [186] trouvaient un taux élevé de mutation IDH1/2 (77 %), leur étude intéressait seulement les gliomes de G II et de G III.

Quel que soit le taux de mutation IDH, la mutation IDH1R132H était la plus fréquente (tableau 64).

En Iraq, Saeed et al. [171] rapportaient un taux de 42 % et en Tunisie, Trabelsi et al. [168] publiaient des résultats proches (35,7 %). Ces deux auteurs ont cherché la mutation IDH1R132H par technique immunohistochimique, les mutations minoritaires n'étaient pas recherchées.

### **2-1-1 Statut mutationnel IDH1/2 et âge:**

Les mutations IDH affectent des patients jeunes. La médiane d'âge est de 40 ans avec des extrêmes de 13 ans et de 71 ans. Elles sont considérées comme un important facteur pronostique prédictif d'un pronostic plus favorable et une survie prolongée significative [106,187].

Les gliomes diffus qui surviennent chez l'adulte jeune sont souvent IDHm, par contre ceux qui touchent le sujet âgé sont IDHwt. Les GBM IDHm surviennent chez les sujets jeunes (moyenne d'âge 47,9) alors que les GBM IDHwt surviennent chez des sujets plus âgés (moyenne d'âge 60,9) [154].

Les GBM IDHm ont une survie plus longue que celle des GBM IDHwt (31 mois vs 15 mois). Les mêmes résultats sont retrouvés pour les astrocytomes anaplasiques (62 mois vs 20 mois) [98].

Dans notre série, la mutation IDH était significativement liée à l'âge de survenue des gliomes. Les patients atteints de gliomes diffus IDHm étaient plus jeunes que ceux sans mutation IDH (39 ans vs 53,62 ans),  $p < 0,001$ . Les astrocytomes IDHm touchaient des sujets jeunes en

comparant aux astrocytomes IDHwt (27,33 ans vs 35,67 ans) mais sans différence statistiquement significative,  $p= 0,387$ . Ces résultats étaient concordants avec ceux de la littérature.

Ranjan et al. [175] trouvaient dans leur série de 22 cas une différence significative entre la présence de mutation IDH chez les deux groupes de patients (âge inférieur et supérieur à 50 ans),  $p= 0.047$ . Shasha et al. [188] rapportaient une relation significative entre la mutation IDH et l'âge de survenue (39,4 ans vs 53,1 ans),  $p < 0,001$ . Sonoda et al. [184], trouvaient une différence statistiquement significative dans la médiane d'âge de survenue des gliomes diffus, 35 ans pour les GBM IDHm vs 57 ans pour les GBM IDHwt ( $p=0,0158$ ). Cependant, il n'avaient pas trouvé de différence significative de la médiane d'âge dans les autres types histologiques avec ou sans mutation.

Par contre, Pessôa et al. [174] n'avaient pas trouvé de relation significative entre l'âge jeune de survenue et la présence de mutation IDH,  $p= 0,1316$ .

### **2-1-2 Statut mutationnel IDH1/2 et sexe:**

Concernant la relation entre la présence de mutation IDH et le sexe, nos résultats rejoignaient ceux de la littérature. Aucune étude n'a trouvé de différence significative concernant la présence de mutation IDH chez les deux sexes.

Dans notre série, la fréquence de mutation IDH était proche chez les deux sexes masculin et féminin (14,9 % vs 17,1 %),  $p= 0,750$ .

Au Brésil, dans la série de Pessôa et al. [174], la mutation IDH était deux fois plus fréquente chez le sexe féminin par rapport au sexe masculin sans aucune différence statistiquement significative, ( $p= 0,1101$ ).

En Inde, Ranjan et al. [175] rapportaient une fréquence proche de celle de Pessôa et al. [174], la mutation IDH était détectée chez 21,4 % des femmes et 11,1 % des hommes. La différence n'était pas significative entre les deux sexes,  $p= 0,732$ .

### **2-1-3 Statut mutationnel IDH1/2 et localisation:**

Les gliomes IDHm touchent le cortex avec une prédilection pour les lobes frontaux suggérant que ces tumeurs prennent naissance à partir d'une population de précurseurs neuronaux qui ne sont présents que dans le cerveau [187].

Dans notre série, il existait une relation significative entre la présence de mutation IDH et la localisation frontale ( $p= 0,030$ ).

En Chine, Ren et al. [176] rapportaient une relation statistiquement significative entre la localisation frontale et la présence de mutation IDH par rapport aux autres localisations ( $p= 0.001$ ), mais il n'avaient pas trouvé de différence significative entre la présence de mutation et le côté atteint.

#### **2-1-4 Statut mutationnel IDH1/2 et type histologique:**

Les gliomes diffus sont caractérisés par un profil moléculaire hétérogène. Pour un seul aspect morphologique, les altérations moléculaires sont différentes.

Les marqueurs moléculaires récents ont permis d'améliorer la stratification des gliomes diffus de l'adulte. Les mutations IDH1/2 sont fréquentes dans les gliomes de G II et de G III et les GBM secondaires mais rares dans les GBM primaires [10,98].

Dans le passé, la distinction entre les GBM primaires et secondaires était basée sur des critères cliniques. Les GBM sont considérés primaires lorsque le diagnostic est posé lors de la première biopsie, sans histoire clinique ou antécédent d'un gliome de bas grade préexistant. Pour le GBM secondaires, le diagnostic n'est retenu que s'il y'a une évidence clinique ou histologique d'un gliome de bas grade préexistant [189].

il est admis actuellement que les GBM primaires et secondaires se développent selon deux voies moléculaires distinctes mais ils sont morphologiquement identiques et les critères diagnostiques sont communs (atypies, mitoses, PEC, nécrose) [23].

Selon la classification de l'OMS 2016, l'intégration du statut mutationnel IDH et la codélétion 1p/19q dans les critères diagnostiques des gliomes diffus est exigée [13,14]. De nombreuses études ont montré que la classification actuelle est plus robuste que la classification antérieure basée uniquement sur des critères morphologiques [9,138].

Dans cette classification, plusieurs définitions des altérations moléculaires caractéristiques des différents types histologiques ont été précisées:

➤ Les oligodendrogliomes sont définis par la présence d'une codélétion complète 1p/19q, elle est associée avec la mutation IDH1/2 et est mutuellement exclusive avec les mutations P53, ATRX et EGFR.

➤ Les astrocytomes anaplasiques IDHm sont les gliomes diffus anaplasiques les plus fréquents chez l'adulte. Ils sont définis par la présence de mutation IDH et l'absence de codélétion 1p/19q. Par définition, en présence de PEC et /ou de nécrose, la tumeur est considérée comme un GBM IDHm.

Il n'est pas encore clair si la distinction entre les astrocytomes anaplasiques IDHm et les GBM IDHm a une influence pratique car le pronostic est le même comme rapportés par certaines études [9,101]. La majorité des astrocytomes anaplasiques IDHm sont associés à la mutation ATRX et P53 [190].

➤ Les astrocytomes anaplasiques IDHwt constituent un groupe hétérogène de gliomes diffus et sont considérés comme une entité provisoire. De nombreuses études ont montré que ces gliomes peuvent être divisés en deux groupes de pronostics complètement différents en rapport avec le statut mutationnel TERTp, le gain du chromosome 7, et la perte du chromosome 10 ou le statut de méthylation O6-méthylguanine-DNA méthyltransferase (MGMT).

Les astrocytomes anaplasiques IDHwt avec des caractéristiques moléculaires observées dans les GBM ont un mauvais pronostic et peuvent être considérés comme des GBM moléculaires. Il est actuellement recommandé d'utiliser la nomenclature «astrocytome anaplasique IDHwt avec des aspects moléculaires de GBM de G IV» [191].

**Tableau 64: Fréquence des mutations IDH1/2 dans les différents types histologiques des gliomes diffus dans les différentes études**

Etude	Effectif IDHm/n	A IDHm/n	AA IDHm/n	O IDHm/n	OA IDHm/n	GBM IDHm/n	GS IDHm/n	GBM G	G H3K27M	Oa IDHm/n	OaA IDHm/n	GBMO IDHm/n
Trabelsi [168]	35/98	4/15 (29,0)		8/10 (57,0)		18/65 (28,0)	-	-	-	5/8 (57,0)		-
Senhaji [169]	33/117	8/13(61,5)	4/6 (66,7)	3/7 (42,8)	18/23(78,3)	8/62(12,9)	-	-	-	1/3 (33,3)	1/3 (33,3)	-
Saeed [171]	36/109	10/16 (62,5)	09/19 (47,4)	02/5 (40,0)	01/01 (100,0)	14/43 (32,5)	-	-	-	-	-	-
POLA [9]	1041	-	114/ (67,4)	-	334 (98,8)	178 (34,0)	-	-	0/10	-	-	-
Sanson [100]	155/404	10/12 (83,3)	9/18 (50,0)	41/54 (75,9)	24/49 (49,0)	6/131 (4,6)	-	-	-	26/34 (76,5)	34/54 (63,0)	5/52 (9,6)
Sonoda [184]	34/112	00/02	13/ 21 (11,6)	06/09 (66,7)	7/14 (50,0)	5/62 (8,1)	-	-	-	00	3/4 (75)	-
Iuchi [173]	90/387	15/26 (57,7)	11/53 (20,8)	21/26 (80,8)	13/16 (81,3)	30/256 (11,7)	-	-	0/10	-	-	-
Mukasa [178]	75/235	17/29 (59,0)	8/29 (28,0)	19/25 (76,0)	10/15 (67,0)	12/122 (9,8)	-	-	-	4/7 (57,0)	4/5 (80,0)	1/3 (33,0)
Killela [170]	473	69/88 (78,4)		84/87 (96,5)		24/216 (10,0)	-	-	-	50/58 (86,2)		-
Pessôa [174]	6/23	01/03 (33,3)	02/3 (66,7)	01/2 (50,0)	-	0/09	0/02	-	-	0/1	2/3 (66,7)	-
Ranjan [175]	7/29	01/02 (50,0)	0/01	-	01/01 (100,0)	03/23 (13,0)	-	-	-	-	01/01 (100,0)	-
REN [176]	164/280	56/108 (51,4)	17/45 (36,6)	66/80 581,8)	29/37 (76,5)	-	-	-	-	93/170 (54,8)		-
<b>Notre étude</b>	18/109	1/2 (50)	5/7 (71,4)	6/6 (100)	5/5 (100)	1/79 (1,3)	0/3	0/4	0/3	00		00

A : astrocytome diffus, AA : astrocytome anaplasique, O : oligodendrogliome, OA : oligodendrogliome anaplasique, GBM : glioblastome, GS : gliosarcome, GBMG : glioblastome à cellules géantes, GH3K27M : gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté, Oa: oligoastrocytome, OaA : oligoastrocytome anaplasique, GBMO : glioblastome avec composante oligodendrogliale, n : effectif, IDHm : IDHmuté

Dans notre série, la mutation IDH était détectée essentiellement dans les astrocytomes et les oligodendrogliomes qu'ils soient de G II ou de G III, avec une relation significative entre la présence de mutation IDH et le type histologique ( $p < 0,001$ ).

Saeed et al. [171] n'avaient pas trouvé de relation significative entre les différents types histologiques et la mutation IDH ( $p = 0,056$ ).

Pessôa et al. [174] n'avaient pas trouvé également de relation significative entre la mutation IDH1/2 et le type histologique ( $p = 0,1116$ ).

### 2-1-5 Statut mutationnel IDH1/2 et grade:

La mutation IDH1/2 est fortement corrélée avec le grade.

Elles s'observent dans 59 à 88 % des astrocytomes diffus de G II, 50 à 78 % des astrocytomes anaplasiques, 50 à 88 % des GBM secondaires, 3 à 12 % des GBM primaires et 8,8 % de tous les GBM.

**Tableau 65: Fréquence des mutations IDH1/2 selon les grades dans les différentes études**

Etude	Effectif	G II IDHm/n	G III IDHm/n	G IV IDHm/n
Senhaji [169]	117	12/23 (52,2)	23/32 (71,9)	8/62 (12,9)
Saeed [171]	84	12/21 (05,7)	10/20 (50,0)	14/43 (32,5)
POLA [9]	1041	00	448/507 (88,7)	178/534 (33,3)
Sanson [100]	404	77/100 (77,0)	67/121 (55,4)	11/183 (06,0)
Sonoda [184]	112	06/11 (54,5)	22/39 (56,4)	05/62 (08,1)
Iuchi [173]	387	36/52 (69,2)	24/69 (34,8)	30/266 (11,3)
Mukasa [178]	235	40/61 (65,5)	22/49 (44,9)	13/125 (10,4)
Pessôa [174]	23	02/6 (33,3)	04/6 (66,7)	0/11
Ranjan [175]	29	01/02 (50,0)	02/02 (100,0)	03/24 (12,5)
<b>Notre étude</b>	109	7/8 (87,5)	10/12 (83,3)	1/89 (01,1)

IDHm: IDH muté, n: effectif

Dans notre cohorte, la mutation IDH1/2 était détectée essentiellement dans les gliomes de G II (87,5 %) et de G III (83,3 %). La fréquence de cette mutation était rare dans les gliomes de G IV (1,1 %),  $p < 0,001$ .

Les mêmes résultats étaient retrouvés dans la littérature avec une prédominance des mutations dans les gliomes de G II et de G III (tableau 65).

Saeed et al. [171] n'avaient pas trouvé de différence significative de la mutation IDH dans les différents grades.

Au Brésil, Pessôa et al. [174] n'avaient pas trouvé de différence significative de la présence de mutation IDH dans les gliomes de GII et de GIII ( $p = 0,0748$ ). Aucune mutation IDH n'a été détectée dans les gliomes de G IV de leur série.

Dans la cohorte de Ren et al. [176], il n'existait pas une différence significative de la présence de la mutation IDH dans les deux grades (G II et G III) aussi bien pour les astrocytomes ( $p = 0,129$ ) que les oligodendrogliomes ( $p = 0,892$ ).

## **2-2 Mutations ATRX et p53:**

Les mutations p53 et ATRX sont retrouvées dans la majorité des astrocytomes IDHm et les GBM secondaires, environ 30 % des GBM primaires mais jamais dans les oligodendrogliomes 1p/19q codéleté [23,116,135,141]. Elles sont considérées comme la signature moléculaire des astrocytomes IDHm [92,106,154], et constituent une aide diagnostique pour différencier une tumeur oligodendrogliale d'une tumeur astrocytaire car elles sont mutuellement exclusives avec la codélétion 1p/19q [136,192,193].

Dans notre série, nous avons trouvé une relation significative entre la présence des mutations IDH et ATRX ( $p < 0,001$ ). Par contre, il n'existait pas de relation significative entre les mutations IDH et p53 ( $p = 0,506$ ) ni entre les mutations ATRX et p53 ( $p = 0,378$ ).

Dans les gliomes IDHm, il existait une relation significative entre les mutations ATRX et p53 ( $p = 0,022$ ).

Jiao et al. [193] montrait après l'analyse de 363 tumeurs cérébrales de différents types histologiques (203 tumeurs astrocytaires de GII, G III, G IV, 50 oligodendrogliomes, 40 oligoastrocytomes, 05 épendymomes, et 65 médulloblastomes) que les mutations ATRX étaient fréquentes dans les astrocytomes et les oligoastrocytomes de G II et de G III (67 à 73 %) et les GBM secondaires (57 %) mais rare dans les GBM primaires (4 %). La

quasitotalité de ces gliomes diffus avec mutation ATRX (99 %) étaient également IDHm, et 94 % étaient associés à une mutation p53.

Liu et al. [135] montraient lors de l'analyse de 140 gliomes, par technique immunohistochimique ou séquençage que la mutation ATRX était fréquente dans les gliomes diffus de l'adulte et est spécifique du phénotype astrocytaire IDH1/2 et p53 mutés. La mutation ATRX était présente dans 33 % des gliomes de G II et 46 % des G III, 80 % des GBM secondaires et 7 % des GBM primaires.

Les auteurs trouvaient une association statistiquement significative entre la mutation ATRX et les mutations IDH1/2 ( $p= 0,0001$ ) et p53 ( $p= 0,0001$ ) indépendamment du grade de la tumeur. La mutation était présente surtout dans les astrocytomes mais absente dans les oligodendrogliomes ( $p= 0.0001$ ).

Kannan et al. [194] rapportaient dans une série de 32 gliomes un taux de mutation ATRX de 37,5 %, 70 % de ces tumeurs sont IDHm avec une association significative entre les deux mutations ATRX et IDH1/2 ( $p= 0.0001$ ).

### **2-3 Amplification de l'EGFR:**

L'amplification de l'EGFR survient dans environ 40 % des GBM et 10 % des astrocytomes anaplasiques détectée par FISH, CGH, ou PCR. Cette amplification est moins fréquente dans les astrocytomes de bas grade et est considérée comme un évènement génétique tardif intervenant dans la progression de ces tumeurs vers des GBM [195,196]. Une méta-analyse de sept travaux publiés a suggéré que l'amplification de l'EGFR n'est pas associée avec une différence pronostique significative [197]. La majorité des études génétiques ont conclu que le statut EGFR n'a pas de valeur pronostique significative chez les patients avec GBM [195,196,198].

Liu et al. [196] analysaient 221 tumeurs astrocytaires (incluant 160 GBM, 41 astrocytomes anaplasiques, et 20 astrocytomes de G II) par Southern blot et PCR quantitative à la recherche de l'amplification de l'EGFR et le réarrangement EGFRvIII et ont corrélé ces résultats avec la survie des patients. Cette étude montrait que 41 % des GBM, 9.8 % des astrocytomes anaplasiques, et 0 % des astrocytomes G II présentaient une amplification de l'EGFR. La survie était moins longue chez les patients atteints d'astrocytome anaplasique avec amplification de l'EGFR ( $p= 0.069$ ). Cependant, ni l'amplification de l'EGFR ni le

réarrangement EGFRvIII n'étaient associés à une survie plus courte chez les patients atteints de GBM.

Différentes études ont montré que l'amplification et la surexpression de l'EGFR dans les astrocytomes anaplasiques sont peu fréquentes, elle définit un groupe de patients qui vont progresser ultérieurement vers un GBM et est associée à un mauvais pronostic.

Dans notre étude, la surexpression de l'EGFR était détectée exclusivement dans les gliomes de G IV (27/78 cas soit 34,6 %) avec une relation significative,  $p=0,028$ .

Karnam et al. [199] recherchaient l'amplification de l'EGFR dans une série de GBM par technique immunohistochimique. Elle était retrouvée dans 92 % des 28 GBM analysés.

Montgomery et al. [200] analysaient une série de GBM (35 primaires, et 1 secondaire) la surexpression de l'EGFR était retrouvée dans 30/36 cas. Dans cette étude, le seul cas de GBM secondaire présentait également une surexpression de l'EGFR.

### **2-4 Codélation 1p/19q:**

Les gliomes IDHm et 1p/19q codélaté montrent un pourcentage légèrement plus élevé de la mutation IDH2 par rapport aux gliomes non codélatés mais ce pourcentage demeure peu important par rapport à la mutation IDH1 [92].

La codélation 1p/19q est associée à une chimiosensibilité et à un meilleur pronostic. Cairncross et al. [201] ont été les premiers auteurs qui ont montré que les oligodendrogliomes anaplasiques 1p/19q codélaté récidivants répondent mieux à la chimiothérapie [202].

Dans notre série, tous les oligodendrogliomes 1p/19q codélaté étaient tous IDH1R132H muté, aucune mutation ATRX ou P53 n'était observée dans ces cas. Aucune mutation IDH2 n'a été détectée en association avec la codélation 1p/19q. Il existait une corrélation entre la morphologie oligodendrogliale et la codélation 1p/19q. Un seul cas de gliome avec une morphologie oligodendrogliale était 1p/19q non codélaté.

Durand et al. [129] rapportait dans leur série de 40 gliomes (5 astrocytomes, 12 oligodendrogliomes, 11 oligoastrocytomes, 12 GBM) que les délétions complètes 1p et 19q étaient présentes dans tous les oligodendrogliomes et absentes dans les autres tumeurs gliales étudiées ( $p < 0,0001$ ). Deux GBM et un oligoastrocytome présentaient une perte complète 1p sans perte 19q associée.

Différentes études montraient une prédilection des oligodendrogliomes pour la localisation frontale.

On a noté que le type histologique oligodendrogliome avait une prédilection pour la localisation frontale dans notre étude,  $p=0,008$ .

Ren et al. [176] trouvaient que l'incidence de la codélétion dans la région frontale (50,4 %) était significativement plus élevée par rapport à la localisation non frontale (27 %),  $p=0,001$ . Ils n'avaient pas trouvé de différence significative entre la présence de codélétion et le côté.

### 2-5 Internexine alpha:

L'étude de l'expression de l'INA dans les gliomes est plus récente. Elle s'observe dans les oligodendrogliomes alors qu'elle est absente ou faible dans les tumeurs astrocytaires ou mixtes dépourvues de ces altérations génomiques [160,203–205].

Il existe une corrélation entre la codélétion 1p/19q et la positivité de l'INA en IHC. Une étude récente a montré que l'expression de l'INA évaluée par technique immunohistochimique pourrait être un bon marqueur pronostique et prédictif de la codélétion 1p/19q [206]. Ducray et al. [160] ont montré que l'expression de l'INA a une spécificité de 80 % et une sensibilité de 85 % pour prédire de la présence de la codélétion 1p/19q.

Dans notre série, l'INA était positive dans 06/11 cas d'oligodendrogliomes diagnostiqués (54,5 %). Ce taux peut être expliqué par l'hétérogénéité du marquage en IHC dans une même tumeur avec des zones positives et d'autres négatives. Ces dernières peuvent être à l'origine de faux négatifs lors d'explorations biopsiques. Un seul cas de GBM était positif à l'INA. Aucune positivité n'était observée dans les astrocytomes.

Durand et al. [129] rapportaient dans leur étude que l'expression de l'INA était exprimée dans 73 % des oligodendrogliomes. Cette expression était corrélée avec le phénotype oligodendrogliol (1p/19q codéléte) ( $p < 0,0001$ ), alors qu'elle était absente ou faible dans les tumeurs astrocytaires.

Ducray et al. [160] analysaient 409 gliomes. L'INA était exprimée dans 59 % des oligodendrogliomes de GII ( $n = 73$ ), 45 % des oligodendrogliomes de G III ( $n = 133$ ), 0 % des astrocytomes de G II ( $n = 14$ ), 6 % des astrocytomes de G III ( $n = 17$ ) et 0 % des

GBM (n = 36). L'expression de l'INA était détectée dans 85 % des gliomes 1p/19q codélecté (n = 85) vs 15 % des gliomes 1p/19q non codélecté (n = 245),  $p < 0.0001$ .

Il existe une bonne corrélation entre la codélecté 1p/19q et la positivité INA en IHC ce qui peut limiter l'indication de la FISH dans les cas de gliomes de phénotype oligodendroglial positifs à l'INA.

Le profil immunohistochimique (IDH muté, ATRX maintenu, INA positive, p53 non muté) serait un outil de diagnostic robuste en faveur de l'oligodendrogliome qui permettra de limiter l'utilisation de techniques de biologie moléculaire à la recherche de la codélecté au moins dans les pays à ressources limitées.

### **2-6 Vimentine:**

Peu d'études se sont intéressées à la recherche de relations entre le type histologique et la vimentine [207].

Suite à l'analyse des gliomes diffus dans notre série, la vimentine était exprimée dans tous les types histologiques à l'exception des oligodendrogliomes,  $p < 0,001$ .

En plus des marqueurs sus cités, nous pensons que la vimentine serait un marqueur intéressant pour différencier entre les astrocytomes et les oligodendrogliomes en l'associant aux marqueurs sus cités ce qui limite l'utilisation d'autres techniques plus coûteuses.

### **2-7 Mutation des histones:**

Les mutations H3K27M sont des altérations épigénétiques impliquées dans la gliomagenèse des gliomes diffus de la ligne médiane similaires à la mutation IDH des gliomes diffus hémisphériques de l'adulte. Les mutations H3K27M et IDH sont mutuellement exclusives [112,208].

Dans ces gliomes, la mutation 53 est observée dans 80 % des cas, alors que la mutation ATRX survient dans 50 % des cas [112,113,208].

Durant les dernières années, plusieurs cas de gliomes de bas grade H3K27M muté étaient rapportés. Il s'agit de gangliogliomes, d'astrocytomes pilocytiques et d'épendymomes [209–213]. Ces différents types histologiques sont des entités distinctes sur les plans clinique

et pathologique avec des pronostics différents. Par exemple, les astrocytomes pilocytiques ont une moyenne de survie de 10 ans [214].

Pour ces raisons, la deuxième édition cIMPACT-NOW a complété la définition de ce groupe de tumeurs : «le diagnostic de gliome diffus de la ligne médiane H3K27M muté doit être réservé aux gliomes diffus (infiltrants) localisés au niveau du thalamus, le tronc cérébral et la moelle épinière et qui sont H3K27M muté» cette définition exclue les autres localisations [215].

En cas d'absence de mutation du gène IDH (IHC et séquençage), la mutation H3K27M doit être recherchée chez l'adolescent et l'adulte jeune en cas de localisation médiane.

Les trois cas de gliome diffus de la ligne médiane que nous avons diagnostiqué étaient localisés au niveau du cervelet, du corps calleux et du tronc cérébral. En se référant aux dernières recommandations publiées, le seul cas qui sera retenu est celui localisé au niveau du tronc cérébral.

Notre étude nous a permis de définir les caractéristiques anatomocliniques et moléculaires des gliomes diffus. Elle n'a intéressé qu'une région de l'Algérie. Les cas de gliomes inclus dans notre série ne reflètent pas la fréquence réelle de cette pathologie dans notre pays.

Les principales limites de notre étude étaient le nombre limité des patients et la distribution biaisée des gliomes qui comportait un grand nombre de GBM IDHwt par rapport aux autres types histologiques.

## **RECOMMANDATIONS**

Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales les plus agressives, caractérisés par un mauvais pronostic et un faible taux de survie.

La découverte récente des altérations moléculaires (mutation IDH et codélétion 1p/19q) a forcé la réévaluation des critères diagnostiques des gliomes diffus. Ces marqueurs ont une valeur diagnostique, pronostique et prédictive de la réponse au traitement.

Le statut mutationnel IDH scinde les gliomes diffus qui ont une similarité morphologique en des groupes distincts sur les plans moléculaire et clinique. Les mutations ATRX et/ou P53 et la codélétion 1p/19q sont considérées actuellement comme des signatures moléculaires des astrocytomes et des oligodendrogliomes respectivement. Ces classes moléculaires corrèlent mieux avec le pronostic des patients par rapport aux critères histologiques seuls.

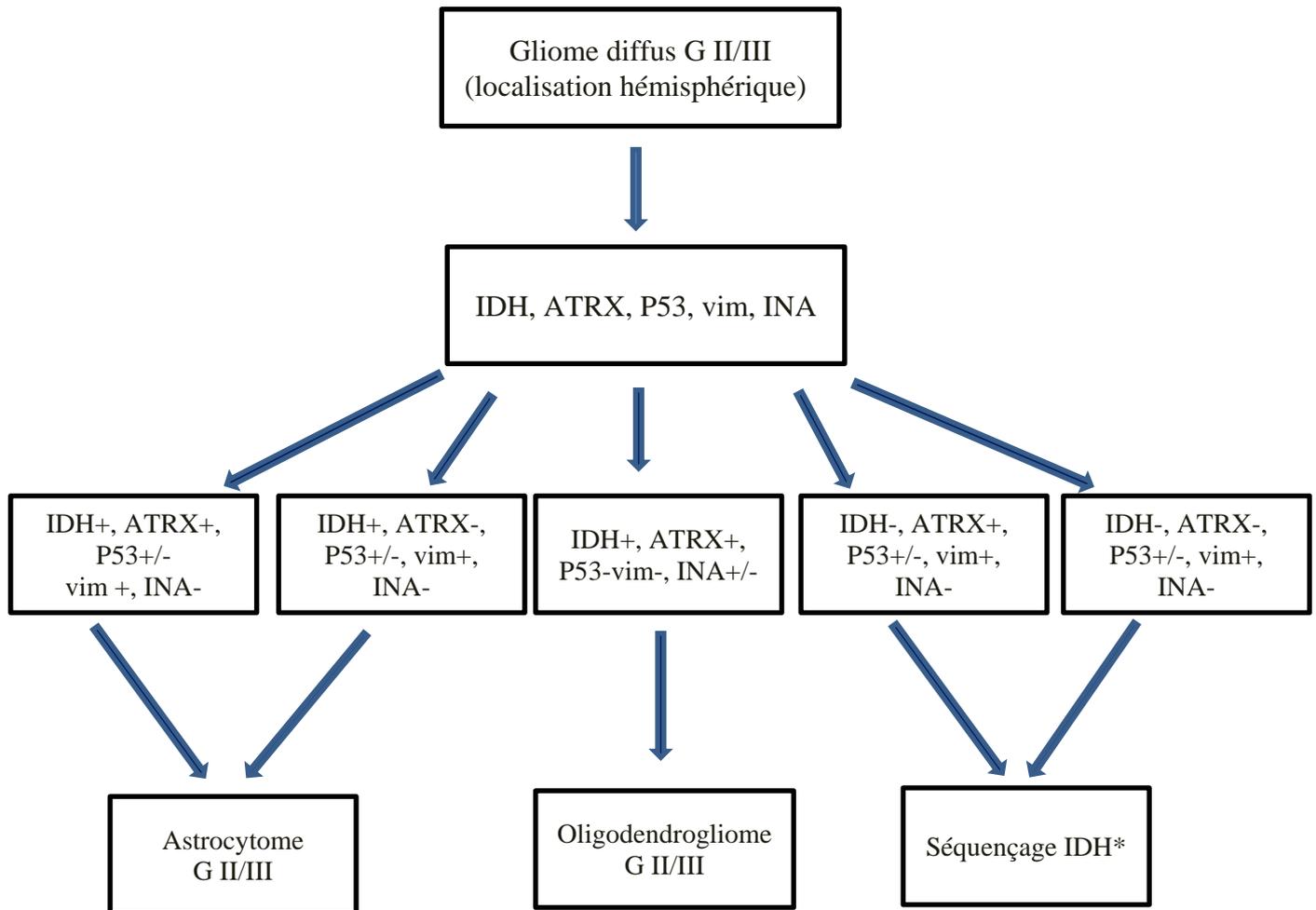
Dans la classification de l'OMS 2016, il est indispensable d'intégrer les données moléculaires aux critères morphologiques.

Le profil moléculaire joue un rôle central dans la prise en charge des gliomes non seulement dans le diagnostic mais également à l'échelle thérapeutique. Il est indispensable pour les gliomes anaplasiques car il est prédictif du pronostic et de la réponse thérapeutique.

Les techniques de biologie moléculaire sont coûteuses et peu disponibles dans notre pays. Au terme de notre étude, nous avons remarqué qu'il existe une bonne corrélation entre l'analyse combinée de plusieurs marqueurs en IHC et le profil moléculaire ce qui permet de réduire le recours à des techniques moléculaires coûteuses, parfois non disponibles.

Pour ces raisons, nous proposons un algorithme décisionnel simplifié (figure 54) pour le diagnostic des gliomes diffus. Cet algorithme peut être applicable dans les pays à ressources limitées et remplacer celui proposé par l'OMS 2016 (figure 37).

Il permet de réduire les indications des tests moléculaires au séquençage IDH pour les gliomes négatifs à IDH1R132H en IHC. La réalisation de la FISH serait facultative en fonction de sa disponibilité dans les laboratoires.



\* Les gliomes de localisation médiane négatifs à IDH1R132H en IHC, doivent être testés avec l'anticorps H3K27M

**Figure54:** Algorithme décisionnel du diagnostic des gliomes diffus proposé par les auteurs

Nos recommandations :

- Généraliser l'utilisation de l'algorithme proposé par les auteurs en l'appliquant d'une façon systématique sur une large cohorte avec évaluation ultérieure de sa rentabilité et sa validation.
- Enrichir la fiche de renseignements proposée aux neurochirurgiens et généraliser son utilisation.
- Mettre en place des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour une prise en charge rapide des patients et une confrontation des différentes données cliniques,

radiologiques et anatomopathologiques. Pour sa réussite, les différents acteurs doivent être impliqués (neurochirurgiens, radiologues, anatomopathologistes, oncologues et radiothérapeutes).

➤ Standardiser l'utilisation de la classification histomoléculaire dans les gliomes diffus de l'adulte et uniformiser le compte rendu anatomo-pathologique. Elle sera facilitée par l'organisation de formations au profit des jeunes pathologistes pour l'application des critères de la classification et au profit des neurochirurgiens et des thérapeutes pour les sensibiliser de l'importance de cette classification et son impact sur la décision thérapeutique vis-à-vis des patients.

➤ Créer un comité régional de lecture des cas de neuropathologie qui réunit les anatomopathologistes de la région Est qui s'intéressent à cette discipline, ce qui permet d'une part de discuter les cas difficiles et d'autre part d'échanger les expériences.

➤ Créer un registre des tumeurs cérébrales au moins au niveau de l'est algérien, en collaboration avec les neurochirurgiens et les épidémiologues.

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Dans notre étude, les gliomes de G IV, connus par leur pronostic redoutable, étaient les plus fréquents avec un taux de 81,7 %. Ils sont plus fréquents chez les patients de sexe masculin âgés de plus de 55 ans.

Les astrocytomes représentaient 8,3 % (66,7 % IDHm), les oligodendrogliomes 10,1 % (100 % IDHm et 1p/19q codéléte), les GBM 72,5 % (1,3 % IDHm), les GBM à cellules géantes 3,7 % (0 % IDHm), les gliosarcomes et les gliomes diffus de la ligne médiane 2,8 % chacun (0 % IDHm).

Sur le plan moléculaire, la mutation IDH était plus fréquente dans les gliomes de G II et de G III. Un seul cas de GBM secondaire était diagnostiqué. Toutes les mutations concernaient le gène IDH1 (R132H dans 94,5 %). Aucune mutation IDH2 n'était détectée dans notre série. Tous les cas d'oligodendrogliomes étaient confirmés par la mise en évidence de la codélation 1p/19q par technique FISH comme exigé dans la classification de l'OMS 2016. Il y'avait une bonne corrélation entre l'aspect morphologique oligodendrogliol et la codélation 1p/19q.

Les mutations ATRX et p53 étaient retrouvées dans les gliomes de phénotype astrocytaire. La surexpression de l'EGFR n'était retrouvée que dans les gliomes de G IV.

L'utilisation des critères du diagnostic intégré a permis de reclasser 19 % des gliomes avec modification du grade.

Notre étude constitue une piste pour les cliniciens et les thérapeutes pour mieux prendre en charge les patients en intégrant ces différentes altérations moléculaires dans leur approche thérapeutique. L'étude actuelle sera suivie d'autres études pour évaluer l'impact pronostique de cette classification et identifier les altérations moléculaires qui caractérisent les gliomes IDHwt.

Nos perspectives :

➤ Assurer le suivi de nos patients pour évaluer l'impact pronostique de cette classification histomoléculaire, à travers un projet de recherche dont le succès dépendra de l'étroite collaboration entre les différentes disciplines.

- Faire du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Sétif un centre de référence dans la prise en charge diagnostique des tumeurs cérébrales, en particulier les gliomes, ce qui permettra de développer des techniques de biologie moléculaire à notre niveau.
- Etablir à travers une coopération avec les laboratoires de recherche nationaux et internationaux une étude du profil génomique des gliomes, si les préalables réglementaires et budgétaires le permettront, afin de mieux définir les caractéristiques moléculaires de nos patients.

La recherche clinique se base sur les résultats de la recherche fondamentale. Le pathologiste se doit d'évoluer pour être un partenaire éclairé de la biologie moléculaire, en lui garantissant la qualité des prélèvements.

Depuis la publication de la dernière classification de l'OMS, les connaissances concernant les différentes altérations moléculaires sont en progrès permanent ce qui permettra d'améliorer les critères diagnostiques et mieux caractériser les entités provisoires comme les astrocytomes anaplasiques IDHwt.

Durant les années qui viennent d'autres biomarqueurs vont être identifiés et validés supportant la neurooncologie dans l'ère du diagnostic moléculaire et du traitement personnalisé.

**REFERENCES**

1. Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. janv 2005;109(1):93-108.
2. Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, Berteaud E, Carles C, Loiseau H. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2016;172(1):46-55.
3. Crocetti E, Trama A, Stiller C, Caldarella A, Soffiatti R, Jaal J, et al. Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *Eur J Cancer*. juill 2012;48(10):1532-42.
4. Nakada M, Nakada S, Demuth T, Tran NL, Hoelzinger DB, Berens ME. Molecular targets of glioma invasion. *Cell Mol Life Sci*. févr 2007;64(4):458-78.
5. 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)*. 12 juill 2007;114(2):97-109.
6. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, AJ Y, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer*. Ap 1997;(1;79(7)):1381-93.
7. Prayson RA, Agamanolis DP, Cohen ML. Interobserver reproducibility among neuropathologists and surgical pathologists in fibrillary astrocytoma grading. *J Neurol Sci*. 2000;175::33-39.
8. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG. Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg*. 1 déc 1996;85(6):1091-4.
9. For POLA Network, Tabouret E, Nguyen AT, Dehais C, Carpentier C, Ducray F, et al. Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort. *Acta Neuropathol (Berl)*. oct 2016;132(4):625-34.
10. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science*. 26 sept 2008;321(5897):1807-12.
11. Chen J-R, Yao Y, Xu H-Z, Qin Z-Y. Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2 Mutations as Prognostic Markers in Patients With Glioblastomas: *Medicine (Baltimore)*. mars 2016;95(9):e2583.
12. Dai Y, Ning X, Han G, Li W. Assessment of the Association between Isocitrate Dehydrogenase 1 Mutation and Mortality Risk of Glioblastoma Patients. *Mol Neurobiol*. avr 2016;53(3):1501-8. 13. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading: ISN-Haarlem Brain Tumor Classification Guidelines. *Brain Pathol*. sept 2014;24(5):429-35.

13. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahm F, Wiestler B, Quandt J, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. *Nature*. août 2014;512(7514):324-7.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2016;131(6):803-20.
15. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahm F, Wiestler B, Quandt J, et al. A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. *Nature*. août 2014;512(7514):324-7.
16. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, et al. An Inhibitor of Mutant IDH1 Delays Growth and Promotes Differentiation of Glioma Cells. *Science*. 3 mai 2013;340(6132):626-30.
17. Li Q-J, Cai J-Q, Liu C-Y. Evolving molecular genetics of glioblastoma. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(4):464.
18. Soffiatti R, Franchino F, Magistrello M, Pellerino A, Rudà R. Perspectives of Personalized Chemotherapy of Gliomas Based on Molecular Tumor Profiling. In: *Intracranial Gliomas Part II-Adjuvant Therapy*. Karger Publishers; 2018. p. 168-179.
19. Figarella-Branger D, Chappe C, Padovani L, Mercurio S, Colin C, Forest F, et al. Les tumeurs gliales et glioneuronales de l'adulte et de l'enfant: principales altérations génétiques et classification histomoléculaire. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(7-8):715-726.
20. Verreault M, Delattre J-Y, Idbah A. Les tumeurs gliales diffuses de l'adulte: Hétérogénéité génétique et implications thérapeutiques. *médecine/sciences*. oct 2012;28(10):813-6.
21. Brat DJ, Prayson RA, Ryken TC, Olson JJ. Diagnosis of malignant glioma: role of neuropathology. *J Neurooncol*. sept 2008;89(3):287-311.
22. Kros JM, Gorlia T, Kouwenhoven MC, Zheng P-P, Collins VP, Figarella-Branger D, et al. Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organization For Research and Treatment of Cancer Trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2007;66(6):545-551.
23. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic profile of astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Brain Tumor Pathol*. juill 2011;28(3):177-83.
24. LAOUAR Omar. Tumeurs cérébrales: profil anatomopathologique [Thèse pour l'obtention de grade de docteur en sciences médicales]. [ANNABA]: BADJI Mokhtar; 2013.
25. Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Rev Neurol (Paris)*. août 2009;165(8-9):650-70.

26. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro-Oncol.* oct 2015;17(suppl 4):iv1-iv62.
27. Li K, Lu D, Guo Y, Wang C, Liu X, Liu Y, et al. Trends and patterns of incidence of diffuse glioma in adults in the United States, 1973-2014. *Cancer Med.* oct 2018;7(10):5281-90.
28. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives. *Neurochirurgie.* févr 2012;58(1):4-13.
29. Bauchet L, Rigau V, Zouaoui S, Darlix A, Bessaoud F, Bauchet F, et al. French national histological brain tumor registry. *J Clin Oncol.* 20 mai 2015;33(15\_suppl):e13051 - e13051.
30. Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP. Glioblastoma in England: 2007–2011. *Eur J Cancer.* mars 2015;51(4):533-42.
31. Belkacemi Y, Bolle S, Bourdeaut F, Collin P, Cornu P, Delatre J-Y, et al. Guidelines, “minimal requirements” and standard of care in glioblastoma around the Mediterranean Area: A report from the AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa) Neuro-Oncology working party. *Crit Rev Oncol Hematol.* févr 2016;98:189-99.
32. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer.* 1 mars 2015;136(5):E359-86.
33. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Gliomas. In: Raizer J, Parsa A, éditeurs. *Current Understanding and Treatment of Gliomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 16 févr 2019]. p. 1-14. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5_1)
34. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 1 oct 2008;113(S7):1953-68.
35. Kieran MW, Walker D, Frappaz D, Prados M. Brain tumors: from childhood through adolescence into adulthood. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4783–4789.
36. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre L, Pier-Luigi, et al. Genetic Pathways to Glioblastoma: A Population-Based Study. [CANCER RESEARCH 64. 1 oct 2004;6892–6899.
37. Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Gliomas. In: Raizer J, Parsa A, éditeurs. *Current Understanding and Treatment of Gliomas* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 5 mars 2017]. p. 1-14. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5_1)

38. Nakao T, Sasagawa Y, Nobusawa S, Takabatake Y, Sabit H, Kinoshita M, et al. Radiation-induced gliomas: a report of four cases and analysis of molecular biomarkers. *Brain Tumor Pathol.* oct 2017;34(4):149-54.
39. for the Million Women Study Collaborators<sup>2</sup>, Benson VS, Pirie K, Green J, Casabonne D, Beral V. Lifestyle factors and primary glioma and meningioma tumours in the Million Women Study cohort. *Br J Cancer.* juill 2008;99(1):185-90.
40. Holick CN, Giovannucci EL, Rosner B, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of cigarette smoking and adult glioma: dosage, duration, and latency. *Neuro-Oncol.* 2007;9(3):326-334.
41. Efird JT, Friedman GD, Sidney S, Klatsky A, Habel LA, Udaltsova NV, et al. The risk for malignant primary adult-onset glioma in a large, multiethnic, managed-care cohort: cigarette smoking and other lifestyle behaviors. *J Neurooncol.* 2004;68(1):57-69.
42. Hou L, Jiang J, Liu B, Han W, Wu Y, Zou X, et al. Smoking and adult glioma: a population-based case-control study in China. *Neuro-Oncol.* 2016;18(1):105-113.
43. Braganza MZ, Rajaraman P, Park Y, Inskip PD, Freedman ND, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and risk of glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer.* 7 janv 2014;110(1):242-8.
44. Shao C, Zhao W, Qi Z, He J. Smoking and Glioma Risk: Evidence From a Meta-Analysis of 25 Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* janv 2016;95(2):e2447.
45. Ogawa T, Sawada N, Iwasaki M, Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, et al. Coffee and green tea consumption in relation to brain tumor risk in a Japanese population: Coffee and green tea intake and brain tumor risk. *Int J Cancer.* 15 déc 2016;139(12):2714-21.
46. Kitahara CM, Linet MS, Brenner AV, Wang SS, Melin BS, Wang Z, et al. Personal History of Diabetes, Genetic Susceptibility to Diabetes, and Risk of Brain Glioma: A Pooled Analysis of Observational Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 janv 2014;23(1):47-54.
47. Seliger C, Ricci C, Meier CR, Bodmer M, Jick SS, Bogdahn U, et al. Diabetes, use of antidiabetic drugs, and the risk of glioma. *Neuro-Oncol.* mars 2016;18(3):340-9.
48. Seliger C, Meier CR, Jick SS, Uhl M, Bogdahn U, Hau P, et al. Use of cardiac glycosides and risk of glioma. *J Neurooncol.* avr 2016;127(2):321-8.
49. Gaist D, Andersen L, Hallas J, Toft Sørensen H, Schrøder HD, Friis S. Use of statins and risk of glioma: a nationwide case-control study in Denmark. *Br J Cancer.* 19 févr 2013;108(3):715-20.
50. Egan KM, Nabors LB, Thompson ZJ, Rozmeski CM, Anic GA, Olson JJ, et al. Analgesic use and the risk of primary adult brain tumor. *Eur J Epidemiol.* sept 2016;31(9):917-25.

51. Andersen L, Friis S, Hallas J, Ravn P, Kristensen BW, Gaist D. Hormonal contraceptive use and risk of glioma among younger women: a nationwide case-control study: Hormonal contraceptive use and glioma risk. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2015;79(4):677-84.
52. Scheurer ME, Amirian ES, Davlin SL, Rice T, Wrensch M, Bondy ML. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. *Int J Cancer*. 1 nov 2011;129(9):2290-6.
53. Hochberg F, Toniolo P, Cole P. Nonoccupational risk indicators of glioblastoma in adults. *J Neurooncol*. 1990;8(1):55-60.
54. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 févr 2016;25(2):282-90.
55. Talha Khan Burki. Association between allergies and reduced risk of glioma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;(25):282-90.
56. Ryan P, Lee MW, North JB, McMichael AJ. Risk factors for tumors of the brain and meninges: results from the Adelaide Adult Brain Tumor Study. *Int J Cancer*. 1992;51(1):20-27.
57. Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, Arslan A, et al. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. *Int J Cancer*. 1999;82(2):155-160.
58. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Hepworth SJ, McKinney PA, van Tongeren M, Muir KR. History of allergies and risk of glioma in adults: Allergies and Risk of Glioma. *Int J Cancer*. 1 nov 2006;119(9):2165-72.
59. Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M. History of allergies among adults with glioma and controls. *Int J Cancer*. 1 avr 2002;98(4):609-15.
60. Scheurer ME, El-Zein R, Thompson PA, Aldape KD, Levin VA, Gilbert MR, et al. Long-term Anti-inflammatory and Antihistamine Medication Use and Adult Glioma Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 7 mai 2008;17(5):1277-81.
61. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and Risk of Brain Tumors: A Meta-analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 17 oct 2007;99(20):1544-50.
62. Wiemels JL, Wiencke JK, Patoka J, Moghadassi M, Chew T, McMillan A, et al. Reduced Immunoglobulin E and Allergy among Adults with Glioma Compared with Controls. *Cancer Res*. 15 nov 2004;(64):8468-73.
63. Schwartzbaum J, Jonsson F, Ahlbom A, Preston-Martin S, Lönn S, Söderberg KC, et al. Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk: Allergic Conditions and Glioma and Meningioma Risk. *Int J Cancer*. 1 sept 2003;106(3):423-8.

64. Brenner AV, Linet MS, Fine HA, Shapiro WR, Selker RG, Black PM, et al. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. *Int J Cancer*. 10 mai 2002;99(2):252-9.
65. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a « state of the science » review. *Neuro-Oncol*. 1 juill 2014;16(7):896-913.
66. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG, et al. Cellular-telephone use and brain tumors. *N Engl J Med*. 2001;344(2):79-86.
67. Lonn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M, the Swedish Interphone Study Group. Long-Term Mobile Phone Use and Brain Tumor Risk. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2005;161(6):526-35.
68. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, Swerdlow AJ, van Tongeren MJA, McKinney PA. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ*. 15 avr 2006;332(7546):883-7.
69. Takebayashi T, Varsier N, Kikuchi Y, Wake K, Taki M, Watanabe S, et al. Mobile phone use, exposure to radiofrequency electromagnetic field and brain tumour: a case-control study. *Br J Cancer*. févr 2008;98(3):652-9.
70. Khanolkar AR, Ljung R, Talbäck M, Brooke HL, Carlsson S, Mathiesen T, et al. Socioeconomic position and the risk of brain tumour: a Swedish national population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health*. déc 2016;70(12):1222-8.
71. Muquit S, Parks R, Basu S. Socio-economic characteristics of patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. nov 2015;125(2):325-9.
72. Chen H, Ward MH, Tucker KL, Graubard BI, McComb RD, Potischman NA, et al. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. *Cancer Causes Control*. 2002;13(7):647-655.
73. Gomes J, Al Zayadi A, Guzman A. Occupational and environmental risk factors of adult primary brain cancers: a systematic review. *Int J Occup Environ Med*. 2011;2(2 April).
74. Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, Persson A, Petersen A, Nilbert M. Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. *Eur J Neurol*. avr 2015;22(4):717-24.
75. N.Louis D, Ohgaki H, Otmar D, Wiestler, Webster K, Cavenee. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC; Lyon 2016.
76. Wrensch M, Yuriko Minn, Chew T, Melissa Bondy, Mitchel S. Berger. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology*. oct 2002;(4):278j-299.
77. Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Ambrosi C, Schwarz A, Padovani A, et al. Epilepsy in cerebral glioma: timing of appearance and histological correlations. *J Neurooncol*. 2009;93(3):395-400.

78. Andon AK, Grill J, Vassal G, Couanet D, Hartmann O. Les tumeurs du système nerveux central. 2005.
79. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J Clin Oncol*. 20 janv 2013;31(3):344-50.
80. J. KELLY, W. SHARBROUGH, KALL A, J. GOERSS. Magnetic Resonance Imaging-Based Computer-Assisted Stereotactic Resection of the Hippocampus and Amygdala in Patients With Temporal Lobe Epilepsy. *Mayo Clin Proc*. févr 1987;62(Issue 2):103–108.
81. Baily P, C. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenic Basis with a Correlated Study of Prognosis.
82. Nataf F, Tucker M-L, Varlet P, Koziak M, Beuvon F, Daumas-Duport C, et al. Oligodendrogliomes: Historique des classifications. *Neurochirurgie*. 2005;51(3):219–227.
83. Roux FX, Nataf F. Cerebral oligodendrogliomas in adults and children. Current data and perspectives. *Neurochirurgie*. 2005;51(3-4 Pt 2):410–414.
84. Punsoni M, Donahue JE, Elinzano HD, Kinsella T. Updates in Molecular Pathology of Central Nervous System Gliomas in Adults. *R Med J*. 2013;98:17–19.
85. van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol (Berl)*. sept 2010;120(3):297-304.
86. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma classification: a molecular reappraisal. *Am J Pathol*. 2001;159(3):779.
87. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. janv 2010;17(1):98-110.
88. Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K. Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et biologie. *Ann Pathol*. oct 2012;32(5):318-27.
89. Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DT, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncol*. 2009;11(4):341–347.
90. L D, Jin S, Su SM. IDH mutations in glioma and acute myeloid leukemia. *TrendsMol Med*. sept 2010;16(9):387-97.
91. Zhao S, Yan Lin, Xu W, Wenqing Jiang, Zha Z, Pu Wang. Glioma-Derived Mutations in IDH1 Dominantly Inhibit IDH1 Catalytic Activity and Induce HIF-1 $\alpha$ . 10 avr 2009;324,(5924):261-5.

92. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2481-98.
93. Balss J, Meyer J, Mueller W, Korshunov A, Hartmann C, von Deimling A. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl).* déc 2008;116(6):597-602.
94. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas. *Neuro-Oncol.* janv 2016;18(1):16-26.
95. Watanabe T, Vital A, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. Selective acquisition of IDH1 R132C mutations in astrocytomas associated with Li-Fraumeni syndrome. *Acta Neuropathol (Berl).* juin 2009;117(6):653-6.
96. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2013;19(4):764-72.
97. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1058-1066.
98. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-773.
99. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clin Cancer Res.* 1 oct 2009;15(19):6002-7.
100. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas. *J Clin Oncol.* sept 2009;27(25):4150-4.
101. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, Capper D, Felsberg J, Simon M, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl).* déc 2010;120(6):707-18.
102. Zou P, Xu H, Chen P, Yan Q, Zhao L, Zhao P, et al. IDH1/IDH2 Mutations Define the Prognosis and Molecular Profiles of Patients with Gliomas: A Meta-Analysis. Yang I, éditeur. *PLoS ONE.* 22 juill 2013;8(7):e68782.
103. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillevin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology.* 2010;75(17):1560-1566.
104. Xia L, Wu B, Fu Z, Feng F, Qiao E, Li Q, et al. Prognostic role of IDH mutations in gliomas: a meta-analysis of 55 observational studies. *Oncotarget.* 2015;6(19):17354.

105. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol (Berl)*. juin 2015;129(6):809-27.
106. Appin CL, Brat DJ. Molecular genetics of gliomas. *Cancer J*. 2014;20(1):66-72.
107. Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol (Berl)*. nov 2009;118(5):599-601.
108. Kaneko M, Ogasawara S, Kato Y. Establishment of a novel multi-specific monoclonal antibody MsMab-1 recognizing both IDH1 and IDH2 mutations. *Tohoku J Exp Med*. 2013;(230):103-109.
109. Camelo-Piragua S, Jansen M, Ganguly A, Kim JC, Louis DN, Nutt CL. Mutant IDH1-specific immunohistochemistry distinguishes diffuse astrocytoma from astrocytosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2010;119(4):509-11.
110. Capper D, Weier S, Balss J, Habel A, Meyer J, Jäger D, et al. Characterization of R132H Mutation-specific IDH1 Antibody Binding in Brain Tumors: IDH1R132H Mutation-specific Antibody. *Brain Pathol*. janv 2010;20(1):245-54.
111. Catteau A, Girardi H, Monville F, Poggionovo C, Carpentier S, Frayssinet V, et al. A new sensitive PCR assay for one-step detection of 12 IDH1/2 mutations in glioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2(1):58.
112. Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang D-A, Jones DTW, Konermann C, et al. Hotspot Mutations in H3F3A and IDH1 Define Distinct Epigenetic and Biological Subgroups of Glioblastoma. *Cancer Cell*. oct 2012;22(4):425-37.
113. Fontebasso AM, Liu X-Y, Sturm D, Jabado N. Chromatin Remodeling Defects in Pediatric and Young Adult Glioblastoma: A Tale of a Variant Histone 3 Tail: Chromatin Remodeling Defects in Pediatric and Young Adult Glioblastoma. *Brain Pathol*. mars 2013;23(2):210-6.
114. Fontebasso AM, Liu X-Y, Sturm D, Jabado N. Chromatin Remodeling Defects in Pediatric and Young Adult Glioblastoma: A Tale of a Variant Histone 3 Tail: Chromatin Remodeling Defects in Pediatric and Young Adult Glioblastoma. *Brain Pathol*. mars 2013;23(2):210-6.
115. Bechet D, Gielen GGH, Korshunov A, Pfister SM, Rouso C, Faury D, et al. Specific detection of methionine 27 mutation in histone 3 variants (H3K27M) in fixed tissue from high-grade astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. nov 2014;128(5):733-41.
116. Ferris SP, Hofmann JW, Solomon DA, Perry A. Characterization of gliomas: from morphology to molecules. *Virchows Arch*. août 2017;471(2):257-69.
117. Brandner S, von Deimling A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas: Molecular markers in gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. oct 2015;41(6):694-720.

118. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L, James CD, Wechsler W, Collins VP. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol.* 1994;145(5):1175.
119. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) Mediates the Combined Deletions of 1p and 19q and Predicts a Better Prognosis of Patients with Oligodendroglioma. *Cancer Res.* 15 oct 2006;66(20):9852-61.
120. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der (1; 19)(q10; p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65(10):988-994.
121. Idhah A, Marie Y, Pierron G, Brennetot C, Hoang-Xuan K, Kujas M, et al. Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Ann Neurol.* sept 2005;58(3):483-7.
122. Labussiere M, Idhah A, Wang X-W, Marie Y, Boisselier B, Falet C, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology.* 8 juin 2010;74(23):1886-90.
123. Barbashina V, Salazar P, Holland EC, Rosenblum MK, Ladanyi M. Allelic losses at 1p36 and 19q13 in gliomas: correlation with histologic classification, definition of a 150-kb minimal deleted region on 1p36, and evaluation of CAMTA1 as a candidate tumor suppressor gene. *Clin Cancer Res.* 2005;11(3):1119-1128.
124. Kanner AA, Staugaitis SM, Castilla EA, Chernova O, Prayson RA, Vogelbaum MA, et al. The impact of genotype on outcome in oligodendroglioma: validation of the loss of chromosome arm 1p as an important factor in clinical decision making. *J Neurosurg.* 1 avr 2006;104(4):542-50.
125. The German Glioma Network, Weller M, Berger H, Hartmann C, Schramm J, Westphal M, et al. Combined 1p/19q Loss in Oligodendroglial Tumors: Predictive or Prognostic Biomarker? *Clin Cancer Res.* 1 déc 2007;13(23):6933-7.
126. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III Trial of Chemotherapy Plus Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone for Pure and Mixed Anaplastic Oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 20 juin 2006;24(18):2707-14.
127. Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'fallon J, Hosek SM, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):636-636.
128. Ducray F, Criniere E, Idhah A, Mokhtari K, Marie Y, Paris S, et al.  $\alpha$ -Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology.* 2009;72(2):156-161.
129. Durand K, Guillaudeau A, Pommepuy I, Mesturoux L, Chaunavel A, Gadeaud E, et al. Alpha-internexin expression in gliomas: relationship with histological type and 1p, 19q, 10p and 10q status. *J Clin Pathol.* 1 sept 2011;64(9):793-801.

130. Smith JS, Benjamin Alderete, Minn Y, Borell TJ, Arie Perry, Gayatry Mohapatra. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene*. 1999;(18):4144 ± 4152.
131. Horbinski C, Miller CR, Perry A. Gone FISHing: Clinical Lessons Learned in Brain Tumor Molecular Diagnostics over the Last Decade: FISH in Brain Tumors. *Brain Pathol*. janv 2011;21(1):57-73.
132. Horbinski C, Miller CR, Perry A. Gone FISHing: Clinical Lessons Learned in Brain Tumor Molecular Diagnostics over the Last Decade: FISH in Brain Tumors. *Brain Pathol*. janv 2011;21(1):57-73.
133. Park S-H, Won J, Kim S-I, Lee Y, Park C-K, Kim S-K, et al. Molecular Testing of Brain Tumor. *J Pathol Transl Med*. 15 mai 2017;51(3):205-23.
134. Ebrahimi A, Skardelly M, Bonzheim I, Ott I, Mühleisen H, Eckert F, et al. ATRX immunostaining predicts IDH and H3F3A status in gliomas. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. déc 2016 [cité 27 janv 2018];4(1). Disponible sur: <http://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-016-0331-6>
135. Liu X-Y, Gerges N, Korshunov A, Sabha N, Khuong-Quang D-A, Fontebasso AM, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol (Berl)*. nov 2012;124(5):615-25.
136. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, Korshunov A, von Deimling A, Pfister SM, et al. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. sept 2013;126(3):443-51.
137. Pilar Mur, Manuela Mollejo, Teresa Hernaández-Iglesias T, ngel Rodri´guez de Lope, Javier S. Castresana, Juan F. Garcia, et al. Molecular Classification Defines 4 Prognostically Distinct Glioma Groups Irrespective of Diagnosis and Grade. *J Neuropathol Exp Neurol*. mars 2015;74(3):241-9.
138. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)*. janv 2015;129(1):133-46.
139. Heaphy CM, Roeland F. de Wilde, Jiao Y, Alison P. Klein,1, Edil BH, Chanjuan Shi, et al. Altered Telomeres in Tumors with ATRX and DAXX Mutations. 22 juill 2011;333(6041):425.
140. Takami H, Yoshida A, Fukushima S, Arita H, Matsushita Y, Nakamura T, et al. Revisiting TP53 Mutations and Immunohistochemistry-A Comparative Study in 157 Diffuse Gliomas: *Brain Pathol*. mai 2015;25(3):256-65.
141. Bourne TD, Schiff D. Update on molecular findings, management and outcome in low-grade gliomas. *Nat Rev Neurol*. déc 2010;6(12):695-701.

142. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet.* mai 2015;47(5):458-68.
143. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular Classification of Low-Grade Diffuse Gliomas. *Am J Pathol.* déc 2010;177(6):2708-14.
144. Andersson U, Guo D, Malmer B, Bergenheim AT, Brannstrom T, Hedman H, et al. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol (Berl)* [Internet]. août 2004 [cité 11 nov 2018];108(2). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00401-004-0875-6>
145. Yip S, Iafrate AJ, Louis DN. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008;67(1):1-15.
146. Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5743-5750.
147. Shinojima N, Tada K, Shiraishi S, Kamiryo T, Kochi M, Nakamura H, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Res.* 2003;63(20):6962-6970.
148. Weller M, Kaulich K, Hentschel B, Felsberg J, Gramatzki D, Pietsch T, et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy: EGFRvIII mutation and prognosis of glioblastoma. *Int J Cancer.* 15 mai 2014;134(10):2437-47.
149. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Di Maria MV, Veve R, Bremnes RM, et al. Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Correlation Between Gene Copy Number and Protein Expression and Impact on Prognosis. *J Clin Oncol.* 15 oct 2003;21(20):3798-807.
150. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, Burkhard C, Yonekawa Y, Kleihues P, et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl).* mars 2002;103(3):267-75.
151. Agnihotri S, Aldape KD, Zadeh G. Isocitrate dehydrogenase status and molecular subclasses of glioma and glioblastoma. *Neurosurg Focus.* 2014;37(6):E13.
152. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas. *Am J Pathol.* avr 2009;174(4):1149-53.
153. Barthel FP, Wesseling P, Verhaak RGW. Reconstructing the molecular life history of gliomas. *Acta Neuropathol (Berl).* mai 2018;135(5):649-70.

154. Appin CL, Brat DJ. Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2015;22(1):50–58.
155. Wakimoto H, Tanaka S, Curry WT, Loebel F, Zhao D, Tateishi K, et al. Targetable Signaling Pathway Mutations Are Associated with Malignant Phenotype in IDH-Mutant Gliomas. *Clin Cancer Res*. 1 juin 2014;20(11):2898-909.
156. Phillips JJ, Aranda D, Ellison DW, Judkins AR, Croul SE, Brat DJ, et al. *PDGFRA* Amplification is Common in Pediatric and Adult High-Grade Astrocytomas and Identifies a Poor Prognostic Group in IDH1 Mutant Glioblastoma: *PDGFRA* Amplification Identifies Prognostic Subset. *Brain Pathol*. sept 2013;23(5):565-73.
157. Burford A, Little SE, Jury A, Popov S, Laxton R, Doey L, et al. Distinct Phenotypic Differences Associated with Differential Amplification of Receptor Tyrosine Kinase Genes at 4q12 in Glioblastoma. Fillmore H, éditeur. *PLoS ONE*. 21 août 2013;8(8):e71777.
158. Marck V, Sastre-Garau X. Manuel de techniques d’anatomo-cytopathologie théorie et pratique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
159. Denis M. Comparison of immunohistochemistry, DNA sequencing and allele-specific PCR for the detection of IDH1 mutations in gliomas. *Int J Oncol* [Internet]. 16 mars 2012 [cité 5 janv 2018]; Disponible sur: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2012.1404>
160. Ducray F, Mokhtari K, Crinière E, Idbaih A, Marie Y, Dehais C, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha internexin expression in a series of 409 gliomas. *Eur J Cancer*. mars 2011;47(5):802-8.
161. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, Capper D, Schittenhelm J, Heim S, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol (Berl)*. oct 2014;128(4):551-9.
162. Penault-Llorca F, Sabourin J-C. Le pathologiste et REGF en 2004: je t’aime, moi non plus. In: *Annales de Pathologie*. Elsevier; 2004. p. 416–426.
163. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):33–42.
164. Barresi V, Lioni S, Valori L, Gallina G, Caffo M, Rossi S. Dual-Genotype Diffuse Low-Grade Glioma: Is It Really Time to Abandon Oligoastrocytoma As a Distinct Entity? *J Neuropathol Exp Neurol*. mai 2017;76(5):342-6.
165. K. Mokhtari, :N. MARTIN-DUVERNEUIL. Les tumeurs intercrâniennes de l’adulte Neuroimagerie, Neuropathologie. sauramps medical; 2009.

166. Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of Necrosis in Grading of Oligodendroglial Neoplasms: A Clinicopathologic and Genetic Study of Newly Diagnosed High-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. déc 2006;24(34):5419-26.
167. Smith SF, Simpson JM, Brewer JA, Sekhon LHS, Biggs MT, Cook RJ, et al. The presence of necrosis and/or microvascular proliferation does not influence survival of patients with anaplastic oligodendroglial tumours: review of 98 patients. *J Neurooncol*. 25 sept 2006;80(1):75-82.
168. Trabelsi S, Chabchoub I, Ksira I, Karmeni N, Mama N, Kanoun S, et al. Molecular Diagnostic and Prognostic Subtyping of Gliomas in Tunisian Population. *Mol Neurobiol*. mai 2017;54(4):2381-94.
169. Senhaji N, Louati S, Chbani L, El Bardai S, Mikou K, MAAROUFI M, et al. Prevalence of IDH1/2 Mutations in Different Subtypes of Glioma in the North-East Population of Morocco. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(5):2649-2653.
170. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed BA, et al. Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*. 2014;5(6):1515.
171. Saeed MS. IDH1 Mutation in Gliomas in Mosul City - Iraq. *Open Access Maced J Med Sci*. 29 avr 2015;3(2):250.
172. Kramář F, Minárik M, Benešová L, Halkova T, Netuka D, Bradáč O, et al. IDH1/2 Mutation and MGMT Promoter Methylation—the Relevant Survival Predictors in Czech Patients with Brain Gliomas. *Folia Biol Praha*. 2016;62:194-202.
173. Iuchi T, Sugiyama T, Ohira M, Kageyama H, Yokoi S, Sakaida T, et al. Clinical significance of the 2016 WHO classification in Japanese patients with gliomas. *Brain Tumor Pathol*. avr 2018;35(2):71-80.
174. Pessôa IA, Sagica FES, Anselmo NP, Brito JRN, de Oliveira EHC. IDH1 and IDH2 mutations in different histologic subtypes and WHO grading gliomas in a sample from Northern Brazil. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):6533-42.
175. Ranjan Das B, Tangri R, Ahmad F, Roy A, Patole K. Molecular Investigation of Isocitrate Dehydrogenase Gene (IDH) Mutations in Gliomas: First Report of IDH2 Mutations in Indian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 31 déc 2013;14(12):7261-4.
176. Ren X, Cui X, Lin S, Wang J, Jiang Z, Sui D, et al. Co-Deletion of Chromosome 1p/19q and IDH1/2 Mutation in Glioma Subsets of Brain Tumors in Chinese Patients. *Ulasov I, éditeur. PLoS ONE*. 12 mars 2012;7(3):e32764.
177. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. *Nat Rev Dis Primer*. 16 juill 2015;15017.
178. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, et al. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. *Cancer Sci*. mars 2012;103(3):587-92.

179. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. In: Handbook of clinical neurology. Elsevier; 2016. p. 71–95.
180. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, Lu C, Paugh BS, Becksfort J, et al. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat Genet.* 2012;44(3):251.
181. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459–466.
182. Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol (Berl).* janv 2017;133(1):1–3.
183. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol (Berl).* mars 2018;135(3):481–4.
184. Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, et al. Analysis of *IDH1* and *IDH2* mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Sci.* oct 2009;100(10):1996–8.
185. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol (Berl).* oct 2009;118(4):469–74.
186. Sabha N, Knobbe CB, Maganti M, Al Omar S, Bernstein M, Cairns R, et al. Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. *Neuro-Oncol.* 1 juill 2014;16(7):914–23.
187. Lai A, Kharbanda S, Pope WB, Tran A, Solis OE, Peale F, et al. Evidence for Sequenced Molecular Evolution of *IDH1* Mutant Glioblastoma From a Distinct Cell of Origin. *J Clin Oncol.* déc 2011;29(34):4482–90.
188. Lv S, Teugels E, Sadones J, Quartier E, Huylebrouck M, Du Four S, et al. Correlation between IDH1 gene mutation status and survival of patients treated for recurrent glioma. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4457–4463.
189. Cachia D, Kamiya-Matsuoka C, Mandel JJ, Olar A, Cykowski MD, Armstrong TS, et al. Primary and secondary gliosarcomas: clinical, molecular and survival characteristics. *J Neurooncol.* nov 2015;125(2):401–10.
190. Izquierdo C, Joubert B, Ducray F. Anaplastic gliomas in adults: an update. *Curr Opin Oncol.* nov 2017;29(6):434–42.

191. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV”. *Acta Neuropathol (Berl)*. nov 2018;136(5):805-10.
192. Peraud A, Kreth FW, Wiestler OD, Kleihues P, Reulen H-J. Prognostic impact of TP53 mutations and P53 protein overexpression in supratentorial WHO grade II astrocytomas and oligoastrocytomas. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):1117-1124.
193. Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed BA, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*. 2012;3(7):709.
194. Kannan K, Inagaki A, Silber J, Gorovets D, Zhang J, Kasthuber ER, et al. Whole exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma. *Oncotarget*. 2012;3(10):1194.
195. Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(16):1246-1256.
196. Liu L, Bäcklund LM, Nilsson BR, Grandér D, Ichimura K, Goike HM, et al. Clinical significance of EGFR amplification and the aberrant EGFRvIII transcript in conventionally treated astrocytic gliomas. *J Mol Med*. nov 2005;83(11):917-26.
197. Huncharek M, Kupelnick B. Epidermal growth factor receptor gene amplification as a prognostic marker in glioblastoma multiforme: results of a meta-analysis. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther*. 2001;12(2):107-112.
198. Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(4):321-328.
199. Karnam S, Kottu R, Chowhan A, Bodepati P. Expression of p53 & epidermal growth factor receptor in glioblastoma. *Indian J Med Res*. 2017;146(6):738.
200. Montgomery RM, Queiroz L de S, Rogerio F. EGFR, p53, IDH-1 and MDM2 immunohistochemical analysis in glioblastoma: therapeutic and prognostic correlation. *Arq Neuropsiquiatr*. juill 2015;73(7):561-8.
201. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific Genetic Predictors of Chemotherapeutic Response and Survival in Patients With Anaplastic Oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst*. 7 oct 1998;90(19):1473-9.
202. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit From Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Oligodendroglial Tumors Is Associated With Mutation of *IDH*. *J Clin Oncol*. 10 mars 2014;32(8):783-90.
203. Buckley PG, Alcock L, Heffernan J, Woods J, Brett F, Stallings RL, et al. Loss of chromosome 1p/19q in oligodendroglial tumors: refinement of chromosomal critical regions and evaluation of internexin immunostaining as a surrogate marker. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70(3):177-182.

204. Mokhtari K, Ducray F, Kros JM, Gorlia T, Idbaih A, Taphoorn M, et al. Alpha-interneixin expression predicts outcome in anaplastic oligodendroglial tumors and may positively impact the efficacy of chemotherapy: European organization for research and treatment of cancer trial 26951. *Cancer*. 1 juill 2011;117(13):3014-26.
205. Thomas L, Di Stefano AL, Ducray F. Predictive biomarkers in adult gliomas: the present and the future. *Curr Opin Oncol*. nov 2013;25(6):689-94.
206. Ducray F, Criniere E, Idbaih A, Mokhtari K, Marie Y, Paris S, et al.  $\alpha$ -Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology*. 2009;72(2):156-161.
207. Yung W-KA, Luna M, Borit A. Vimentin and glial fibrillary acidic protein in human brain tumors. *J Neurooncol*. 1985;3(1):35-38.
208. Khuong-Quang D-A, Buczkowicz P, Rakopoulos P, Liu X-Y, Fontebasso AM, Bouffet E, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. sept 2012;124(3):439-47.
209. Kleinschmidt-DeMasters BK, Donson A, Foreman NK, Dorris K. H3 K27M Mutation in Gangliogliomas can be Associated with Poor Prognosis: Letters to the Editor. *Brain Pathol*. nov 2017;27(6):846-50.
210. Pagès M, Beccaria K, Boddaert N, Saffroy R, Besnard A, Castel D, et al. Co-occurrence of histone H3 K27M and BRAF V600E mutations in paediatric midline grade I ganglioglioma: Histone H3 K27M and BRAF V600E mutations in GG. *Brain Pathol*. janv 2018;28(1):103-11.
211. Orillac C, Thomas C, Dastagirzada Y, Hidalgo ET, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Pilocytic astrocytoma and glioneuronal tumor with histone H3 K27M mutation. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. déc 2016 [cité 2 déc 2018];4(1). Disponible sur: <http://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-016-0361-0>
212. Morita S, Nitta M, Muragaki Y, Komori T, Masui K, Maruyama T, et al. Brainstem pilocytic astrocytoma with H3 K27M mutation: case report. *J Neurosurg*. sept 2018;593-7.
213. Gessi M, Capper D, Sahm F, Huang K, von Deimling A, Tippelt S, et al. Evidence of H3 K27M mutations in posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. oct 2016;132(4):635-7.
214. Hochart A, Escande F, Rocourt N, Grill J, Koubi-Pick V, Beaujot J, et al. Long survival in a child with a mutated K27M-H3.3 pilocytic astrocytoma. *Ann Clin Transl Neurol*. avr 2015;2(4):439-43.
215. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2018;135(4):639 - 42.

---

## ANNEXE 1

### Diagnostic intégré des gliomes diffus selon les guidelines de Haarlem de la société internationale de neuropathologie [11]

**Layer 1, integrated diagnosis:** integrating all ‘highlights’ from tissue-based information as described in layers 2–4; until molecular information

becomes available, this can be filled out initially as ‘pending’

*Example 1:* anaplastic oligodendroglioma (WHO grade III); 1p/19q codeleted

*Example 2:* low-grade astrocytoma (WHO grade II); IDH-mut, ATRX loss

**Layer 2, histological classification:** standard microscopic diagnosis

*Example 1:* glioblastoma with oligodendroglial component

*Example 2:* low-grade mixed glioma

**Layer 3, WHO grade:** reflecting natural history; may be left out when uncertain or otherwise confusing

*Example 1:* WHO grade III or IV (dependent on molecular information)

*Example 2:* WHO grade II

**Layer 4, molecular information:** synoptic account of type of test(s) performed and the results obtained; may temporarily be filled with ‘pending’ as well or with ‘not done’ (preferably with a reason, e.g., ‘not considered necessary’, ‘not available’, ‘insufficient tissue for testing’)

*Example 1:* IDH1-R132H + (IHC), PTEN deletion (FISH), 1p/19q codeletion (FISH)

*Example 2:* IDH1-R132H + (IHC), p53 ++ (IHC), ATRX – (IHC)

## ANNEXE 2

## Fiche d'exploitation des données des patients atteints de gliomes diffus de l'adulte

Référence:

...../...

Nom / prénom :

Age :

Sexe :

Origine :

Antécédents : HTA Diabète 

Autres :

Récidive oui non 

Radiothérapie préopératoire

oui non **Signes cliniques :**crises convulsives  HIC  paresthésie  céphalées troubles visuels  Déficit moteur  troubles de comportement instabilité en station debout  troubles de coordination à la marche hydrocéphalie  douleurs  déficit endocrinien 

autres :

**Date d'appaition des symptômes :**

Jours

mois

non précisée **Radiologie****Organe :** hémisphères  tronc cérébral  cervelet  moelle **Si hémisphérique :** Frontal  temporal  pariétal  occipital Fronto-temporo-insulaire  autres :Œdème oui  non Nécrose oui  non Hypersignal oui  non Effet de masse oui  non 

Taille (mm) :

**Constataion peropératoire**

Couleur :

Consistance molle  ferme

Limitation oui  non

Vascularisation :

Nécrose oui  non

Hémorragie oui  non

R.kystiques : oui  non

Autres :

**Macroscopie (nbre de blocs : blocs/ R )**

### Microscopie (avis oui / non)

**Type histologique :** astrocytome  oligodendrogliome  oligoastrocytome

Glioblastome  GBMO  gliosarcome

Grade I  II  III  IV

**Autre contingent tumoral:** PNEToide  sarcomatoide  autres:

Atypies cytonucléaires marquées: oui  non

Densité cellulaire oui  non

Mitoses oui  non

PËC oui  non

Hyperplasie endothéliale oui  non

Vascularisation endocrinoïde oui  non

Nécrose palissadique oui  non

Nécrose sans palissade oui  non

Aspect en nids d'abeille oui  non

Envahissement sous pial oui  non

Autres :

### Immunohistochimie

GFAP : positive  négative  pourcentage % non fait

Olig2	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	pourcentage	%	non fait <input type="checkbox"/>
Vimentine	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	pourcentage	%	non fait <input type="checkbox"/>
Ki67	%	non fait <input type="checkbox"/>			
PCNA	%	non fait <input type="checkbox"/>			
IDH1	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	pourcentage	%	non fait <input type="checkbox"/>
Internexine alpha	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	pourcentage	%	non fait <input type="checkbox"/>
P53	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	pourcentage	%	non fait <input type="checkbox"/>
ATRX	positive	négative	pourcentage	%	non fait <input type="checkbox"/>
EGFR	%	intensité	score de Hirsh		non fait <input type="checkbox"/>
Autres :					

## Biologie moléculaire

### Statut 1p19q :

Délétion combinée	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>
Délétion 1p	partielle <input type="checkbox"/>	totale <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>
Délétion 19q	partielle <input type="checkbox"/>	totale <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>

### Statut IDH1/IDH2 :

Mutation IDH1	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>
Mutation IDH2	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>

<b>Amplification de l'EGFR</b>	oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>	non fait <input type="checkbox"/>
--------------------------------	------------------------------	------------------------------	-----------------------------------

Autres :

## AUTRES INFORMATIONS

### Annexe 3

#### Caractéristiques des patients atteints de gliomes IDH muté

Cas	Age	Sexe	localisation	SK	Dgc initial	Grade	Dgc intégré	Grade	IDH1	ATRX	P53	EGFR	INA	Codél 1p/19q	Vim
<b>01</b>	28	M	Pariétotemporooccipital	80	A	II	AA	III	R132H	neg	Pos	neg	neg	NF	pos
<b>02</b>	30	M	Temporopariétal	80	A	II	AA	III	pos	pos	Pos	NF	neg	NF	Pos
<b>03</b>	46	F	Frontal	80	O	II	O	II	R132H	Pos	Neg	neg	Pos	Pos	neg
<b>04</b>	18	M	temporal	90	AA	III	AA	III	R132H	neg	Neg	neg	Neg	NF	pos
<b>05</b>	47	M	Frontal	80	O	II	O	II	R132H	Pos	Neg	NF	pos	Pos	Neg
<b>06</b>	38	F	Frontopariétal	70	OA	III	OA	III	R132H	pos	Neg	neg	neg	pos	Neg
<b>07</b>	49	M	Frontal	80	O	II	O	II	R132H	pos	Neg	NF	neg	pos	Neg
<b>08</b>	40	F	pariétal	80	GBM	IV	GBM	IV	R132H	neg	Pos	NF	neg	NF	Pos
<b>09</b>	29	F	Temporopariétal	80	O	II	AA	III	R132H	neg	Pos	neg	neg	NF	Pos
<b>10</b>	32	M	frontocalleux	70	OA	III	OA	III	R132H	pos	Neg	NF	pos	pos	Neg
<b>11</b>	28	F	Frontopariétal	80	O	II	O	II	R132H	pos	Neg	NF	neg	pos	Neg
<b>12</b>	26	M	frontal	80	Oa	II	AA	III	R132G	neg	Pos	NF	neg	NF	Pos
<b>13</b>	56	M	frontocalleux	80	OaA	III	OA	III	R132H	pos	Neg	NF	neg	pos	Neg
<b>14</b>	52	F	Pariétal	80	OA	III	O	II	R132H	Pos	Neg	neg	neg	pos	Neg
<b>15</b>	33	F	Frontopariétal	90	A	II	A	II	R132H	Neg	Pos	NF	neg	NF	Pos
<b>16</b>	25	M	frontal	70	OA	III	OA	III	R132H	Pos	Neg	NF	pos	pos	Neg
<b>17</b>	62	M	frontal	80	O	II	O	II	R132H	Pos	Neg	NF	pos	pos	Neg
<b>18</b>	63	M	frontal	80	O	II	OA	III	R132H	Pos	Neg	neg	pos	pos	neg

*M: masculin, F: féminin, Dgn : diagnostic, pos: positif, neg: négatif, A: astrocytome, AA: astrocytome anaplasique, O: oligodendrogliome, OA: oligodendrogliome anaplasique, Oa: oligoastrocytome, GBM: glioblastome, IDH1: isocitrate déshydrogénase, ATRX : Alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, EGFR: epithelial growth factor receptor, INA: internexine alpha, vim: vimentine*

## ANNEXE 4

CHU SAADNA ABDENNOUR SETIF

## Fiche de demande d'examen neuropathologique

Sétif le :

Nom : Prénom : Sexe : F  M  Age :

Nom du médecin :

ATCD de tumeur cérébrale : OUI  NON 

Si oui préciser : le type

Date du diagnostic : traitement adjuvant OUI  NON **Symptomatologie** : Date d'apparition des premiers symptômesEpilepsie OUI  NON  Epilepsie 1<sup>er</sup> symptôme : Céphalées OUI  NON  HIC OUI  NON Déficit neurologique : OUI  NON 

Si OUI préciser :

Troubles visuels OUI  NON Troubles de comportement OUI  NON **Score de Karnofsky au moment de diagnostic:****Score de Karnofsky après corticothérapie:****Topographie** : Lésion intra parenchymateuse  lésion extra parenchymateuse **Coté** : droit  gauche  médian **Si Sus tentorielle** : Frontal  Temporal  Pariétal  Occipital  Corps calleux Région sellaire et suprasellaire  insulaire  Autre :**Si Sous tentorielle** : Cervelet  Tronc cérébral  4<sup>ème</sup> ventricule  Autre **Méninges** : cérébrales  rachidienne **Localisation médullaire** : OUI  NON  Siège de la lésion :**IRM** : Taille : mm**T1 et/ou T2** : unifocale  multifocale envahissement de la ligne médiane OUI  NON  nécrose radiologique OUI  NON **PC** : non connue  OUI  NON  Douteuse  hétérogène annulaire  punctiforme

## **Résumé**

Les gliomes diffus de l'adulte sont des tumeurs agressives. La compréhension de la gliomagenèse est améliorée par la découverte des altérations moléculaires comme les mutations IDH et ATRX et la codélétion 1p/19q. La nouvelle classification de l'OMS 2016 a entraîné un remaniement important dans la classification de ces tumeurs et recommande l'intégration des données moléculaires aux données morphologiques.

Le but de notre travail est de décrire le profil anatomopathologique des gliomes diffus diagnostiqués au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Sétif et d'établir une classification histomoléculaire.

### **Matériel et méthodes:**

Il s'agit d'une étude transversale portant sur les cas de gliomes diffus de l'adulte diagnostiqués dans le laboratoire d'anatomie pathologique du CHU SAADNA Abdennour Sétif (01 Janvier 2012-31 Décembre 2016). Plusieurs paramètres ont été analysés sur des prélèvements fixés au formol et inclus en paraffine. Il s'agit de: IDH, ATRX, P53, EGFR, INA, vimentine et la codélétion 1p/19q.

### **Résultats:**

On a diagnostiqué 114 cas de gliomes diffus. Deux tiers des patients étaient de sexe masculin. Cinq cas ont été exclus de l'analyse car les prélèvements étaient épuisés. Les différents tests ont permis de reclasser les gliomes diffus selon les critères de la nouvelle classification. La mutation IDH est retrouvée dans 16,5 % des cas, [grade II (7 cas), grade III (10 cas), grade IV (1 cas)]. Il s'agissait de la mutation IDHR132H dans 94,5 % des cas. Aucune mutation IDH2 n'a été détectée. Les astrocytomes représentaient 8,3 % (66,7 % IDHm), les oligodendrogliomes 10,1 % (100 % IDHm et 1p/19q codéléte), les glioblastomes 72,5 % (1,3 % IDHm), les glioblastomes à cellules géantes 3,7% (0 % IDHm), les gliosarcomes et les gliomes diffus de la ligne médiane 2,8 % chacun (0 % IDHm). Les mutations ATRX et P53 étaient retrouvés exclusivement dans les tumeurs astrocytaires. La vimentine était exclusivement négative dans les oligodendrogliomes. La surexpression de L'EGFR était observée dans les gliomes de grade IV.

### **Conclusion:**

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Les glioblastomes représentaient le type histologique le plus fréquent. Les mutations IDH étaient plus fréquentes dans les gliomes de grade II et III. Notre étude constitue une piste pour les oncologues et les cliniciens pour mieux prendre en charge les patients en intégrant ces différentes altérations moléculaires dans leur approche thérapeutique.

### **Mots clés:**

Gliome diffus, IDH, ATRX, codélétion 1p/19q, classification histomoléculaire

---

## ABSTRACT

Diffuse gliomas are the most frequent and aggressive primary brain tumors in adults, and until recently, they were classified according to the 2007 World Health Organization (WHO). This classification took into account morphologic criteria.

Molecular understanding of gliomagenesis was improved with the identification of the IDH and ATRX mutations and 1p/19q codeletion. The updated WHO classification appeared in 2016 incorporates both microscopic and molecular parameters into CNS tumor classification. It provides a major restructuring to a number of brain tumor groups, particularly diffuse gliomas.

The aim of our work was the describing of the pathological profile of diffuse gliomas diagnosed in laboratory of pathology CHU Setif and to establish an histomolecular classification.

### **Material and methods:**

The study concerned all diffuse gliomas diagnosed in the laboratory of pathology (CHU SAADNA abdennour sétif) from January 1<sup>st</sup> 2012 to December 31<sup>st</sup> 2016. The immunohistochemical and molecular analysis were performed on formalin fixed paraffin embedded tissues (IDH, ATRX, P53, EGFR, INA, vimentine and 1p/19q codeletion).

### **Results:**

we diagnosed 114 cases of diffuse gliomas, two third of them were male. Five cases were excluded of the study. IDH mutation was found in 16,5 % of cases [grade II (7 cases), grade III (10 cases), grade IV (1 case)]. IDH132H was detected in 94,5 % of the cases. No IDH2 mutation was found. According to the recommendations of the new classification, diagnoses included astrocytomas 8,3 % (66,7 % IDHm), oligodendrogliomas 10,1 % (100 % IDHm and 1p/19q codeleted), glioblastomas 72,5 % (1,3 % IDHm), giant cell glioblastomas 3,7 % (0 % IDHm), gliosarcomas and diffuse midline gliomas H3K27M mutant 2,8 % each one (0 % IDHm). ATRX and P53 mutations were found exclusively in astrocytic tumors. Vimentine was negative in all oligodendrogliomas. The overexpression of EGFR was observed in gliomas grade IV.

### **Conclusion:**

Our results are in concordance with the literature. Glioblastomas are the most frequent. IDH mutations were found in gliomas of grade II and III. This study will provide a reliable basis for clinicians and oncologists to raise awareness the importance of integrating molecular data in their therapeutic decision.

### **Key words:**

Diffuse glioma, IDH, ATRX, codeletion 1p/19q, histomolecular classification

## الملخص

الأورام الدبقية المنتشرة للبالغين هي الأورام الأولية الأكثر عدوانية في الجهاز العصبي المركزي. تم تصنيفها وفقاً لمنظمة الصحة العالمية لعام 2007 استناداً إلى معايير مورفولوجية. أدى اكتشاف التغيرات الجزيئية ، مثل طفرات IDH و ATRX و 1p/19q ، إلى تغيير كبير في تصنيف هذه الأورام. يوصي التصنيف الجديد لمنظمة الصحة العالمية لعام 2016 بدمج لبيانات المورفولوجية مع البيانات الجزيئية. الهدف من عملنا هو تحديد خصائص الأورام الدبقية التي تم تشخيصها في مخبر التشريح المرضي للمستشفى الجامعي سطيف وانشاء تصنيف مورفولوجي.

### المنهجية:

الدراسة الحالية تستعرض حالات الأورام الدبقية للبالغين التي تم تشخيصها في مختبر علم التشريح المرضي في المستشفى الجامعي سعادنة عبد النور سطيف خلال الفترة الممتدة من 1 يناير 2012 إلى 31 ديسمبر 2016. تم تحليل العينات بواسطة تقنيات الكيمياء المناعية و البيولوجيا الجزيئية (IDH - ATRX - P53-EGFR - INA- vimentine - 1p/19q )

### النتائج:

تم تشخيص 114 حالة من الورم الدبقي خلال فترة الدراسة. ثلثا المرضى كانوا من الذكور. لم يتم دراسة خمس حالات جزيئية بسبب استنزاف العينة. تم اكتشاف طفرة IDH في 16.5 ٪ من الحالات ، [الدرجة الثانية (7 حالات) ، الدرجة الثالثة (10 حالات) ، الدرجة الرابعة (1 حالة)]. في 92 ٪ من الحالات الطفرة تخص IDH1R132H. لم يتم إيجاد أي طفرة IDH2 في العينات التي تم دراستها. باستعمال معايير التصنيف الجديد تم اكتشاف Astrocytomas 8.3 ٪ (IDHm 66.7 ٪) ، oligodendrogliomas 10.1 ٪ (IDHm 100 ٪ و 1p/19q codéleté) ، glioblastomas 72.5 ٪ (1.3 ٪) ، giant cell glioblastomas 3.7 ٪ (IDHm 0 ٪) و gliosarcomas و diffuse midline gliomas (IDHm 0 ٪) و H3K27M mutant 2.8 ٪ لكل واحد (IDHm 0 ٪).

### الخلاصة:

تتلائم اغلب نتائجنا مع تلك المتحصل عليها في باقي الدراسات. كانت الأورام الدبقية من الدرجة الرابعة الأكثر شيوعاً. أما طفرات IDH فكانت أكثر شيوعاً في الأورام من الدرجة الثانية والثالثة. كما ان دراستنا تعتبر بداية بالنسبة للكليينيكين و معالجي الأورام لآخذ بعين الاعتبار نتائج التغيرات الجزيئية عند اتخاذ القرارات العلاجية.

### الكلمات الاستدلالية

الأورام الدبقية المنتشرة، IDH ، ATRX ، codeletion 1p/19q ، التصنيف المورفولوجي