



Abréviations



**PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI**

CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
GB	: Glioblastome
HTIC	: Hypertension intracrânienne
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
CDKN 2B	: Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B
RTEL1	: Regulator of telomere elongation helicase 1
RTK	: Récepteur de la tyrosine kinase
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
RB	: Rétinoblastome
HIF1-α	: Hypoxia inducible factor- α
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
SRM	: Spectroscopie par résonance magnétique
TEP	: Tomographie par émission de positons
GFAP	: Glial fibrillary acidic protein
MGMT	: O6-méthylguanine DNA méthyl transférase



Plan



<u>Introduction</u>	1
<u>Matériel et Méthodes</u>	3
<u>Résultats</u>	5
I- Épidémiologie	6
1-Fréquence.....	6
2-Age.....	6
3-Sexe.....	6
4-Origine géographique.....	7
5-Antécédents.....	8
II- Données cliniques	9
1-Délai d'évolution.....	9
2-Motif de consultation.....	10
3-Signes cliniques.....	11
III- Données paracliniques	13
1- Tomodensitometrie et Imagerie par résonnance magnétique.....	13
2- Bilan préopératoire.....	16
3- Autres examens paracliniques.....	17
IV- La prise en charge thérapeutique :	17
1-TraITEMENT médICAL :	17
2-TraITEMENT chirurgical :	17
3- Anatomopathologique :	18
4- La radiothérapie :	19
5- La chimiothérapie :	19
V- Évolution :	19
1-Evolution à court terme :	19

2- Évolution à long terme :	20
Iconographie :	22
Discussion :	27
I- Épidémiologie	28
1- Fréquence et incidence :.....	28
2- Age :.....	28
3- Sexe :.....	29
4- Facteurs de risque :.....	29
II- Oncogenèse et bases biologiques :	32
1- Cellules souches cancéreuses :	33
2- Altérations génétiques :	34
3- Angiogenèse :	36
4- Invasion tumorale :	38
III. Données cliniques :	40
1- Délai d'évolution :	40
2- Motif de consultation :.....	40
3- Signes cliniques :.....	41
IV- Données paracliniques :	45
1- La tomodensitométrie :.....	45
2- L'imagerie par résonance magnétique :.....	46
3- Tomographie par émission de positons :	48
4- Localisation tumorale :	48
V- Données anatomopathologiques :	49
1- Aspects macroscopiques :	49
2- Aspects microscopiques :	50

VI- Métastases :	54
1- Fréquence :.....	54
2- Délai d'apparition :.....	54
3- Sites métastatiques :.....	54
VII- Prise en charge thérapeutique :	55
1- Traitement médical :.....	55
2- La chirurgie :.....	57
3- Traitements antitumoraux locaux :.....	59
4- La radiothérapie :.....	61
5- La chimiothérapie :.....	63
6- Les thérapies ciblées :.....	63
7- Prise en charge des récidives :.....	65
VIII- Évolution et pronostic :	65
1- Évolution à court terme :.....	65
2- Évolution à long terme :.....	66
3- Facteurs pronostics :.....	67
Conclusion	70
Annexes	72
Résumés	
Bibliographie	



Introduction

**PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI**

Le glioblastome ou astrocytome grade IV est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente et la plus agressive, elle est relativement peu fréquente et survient avec prédisposition chez les sujets âgés, de sexe masculin. La localisation sus tentorielle hémisphérique est la plus fréquente.

C'est une tumeur qui évolue rapidement, en quelques semaines à quelques mois, donnant un tableau clinique fait essentiellement d'un syndrome d'hypertension intracrânienne, un déficit neurologique progressif et des crises comitiales. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique permettent d'évoquer le diagnostic, la confirmation est histologique après biopsie ou exérèse chirurgicale.

Malgré les progrès en matière de neurochirurgie, de radiothérapie et de chimiothérapie, le glioblastome (GB) reste une tumeur létale au pronostic sombre. Mais tout l'espoir est porté sur la recherche scientifique en matière de thérapie anticancéreuse pour apporter de nouvelles perspectives thérapeutiques pouvant améliorer le pronostic.

Nous proposons à travers une série de 71 cas de glioblastomes, l'expérience du service de neurochirurgie du CHU Mohamed VI de Marrakech en matière de prise en charge de cette entité pathologique, ainsi qu'une mise au point sur les nouvelles actualités thérapeutiques.



Matériel

et



méthodes

**PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI**

Notre étude est une analyse rétrospective d'une série consécutive de 71 cas de glioblastomes diagnostiqués et opérés au service de neurochirurgie du CHU Mohamed VI de Marrakech sur une période de 5 ans allant du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2009 et adressés au service d'oncologie pour complément thérapeutique.

Sont inclus dans ce travail les observations de patients âgés de plus de 18 ans, avec localisation sus tentorielle de la tumeur et ayant une confirmation histologique de glioblastome.

À travers une fiche d'exploitation, nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives, des dossiers médicaux archivés aux services de neurochirurgie et d'oncologie. (Annexe 1)

Ces paramètres ont été, par la suite, saisis et analysés à l'aide des logiciels « Epi info » et « Excel ».

Le but de ce travail est d'évaluer l'expérience du service de neurochirurgie en matière de prise en charge de cette pathologie, de comparer nos résultats avec ceux de la littérature et de faire une mise au point sur les nouvelles actualités thérapeutiques



Résultats



I. EPIDEMIOLOGIE :

1- Fréquence :

Sur une période de 5 ans, 71 cas de GB ont été pris en charge au service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI de Marrakech, ce qui représente 20,34 % des tumeurs cérébrales hospitalisées au sein du service pendant la même période et 0,89 % de l'ensemble des hospitalisations.

2- Age :

L'âge moyen de nos patients est de 54,42 ans avec des extrêmes allant de 18 à 76 ans, la tranche d'âge la plus touchée est comprise entre 51 et 60 ans. (Figure 1)

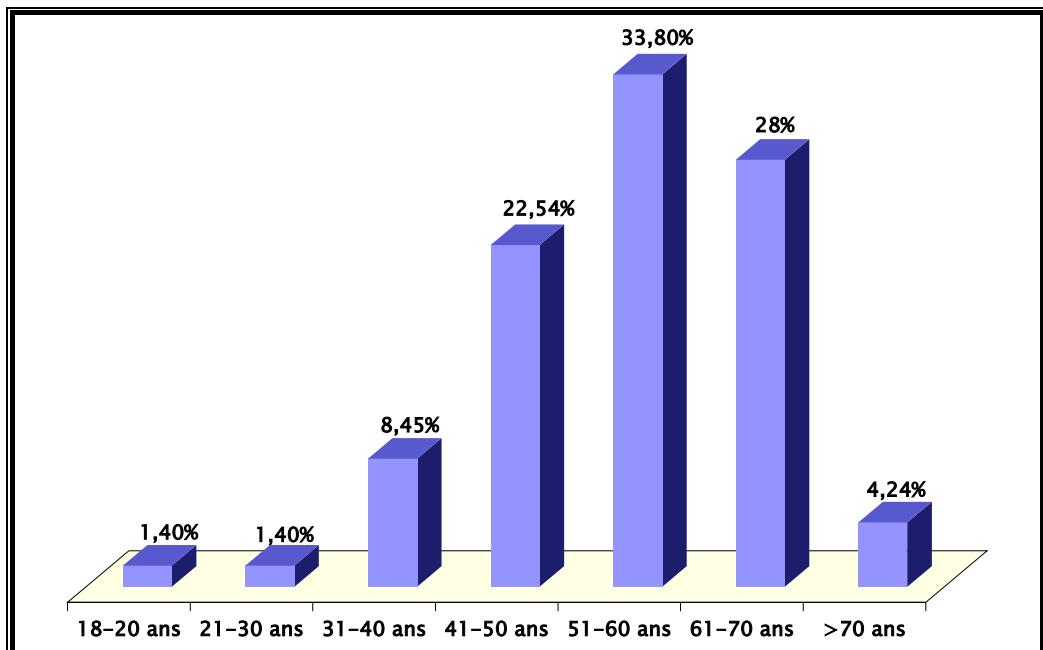


Figure 1 : Répartition des malades en fonction des tranches d'âge

3- Sexe :

Parmi les 71 patients, 52 sont de sexe masculin (73,24 %) et 19 de sexe féminin (26,76 %), soit un sexe ratio de 2,73. (Figure 2)

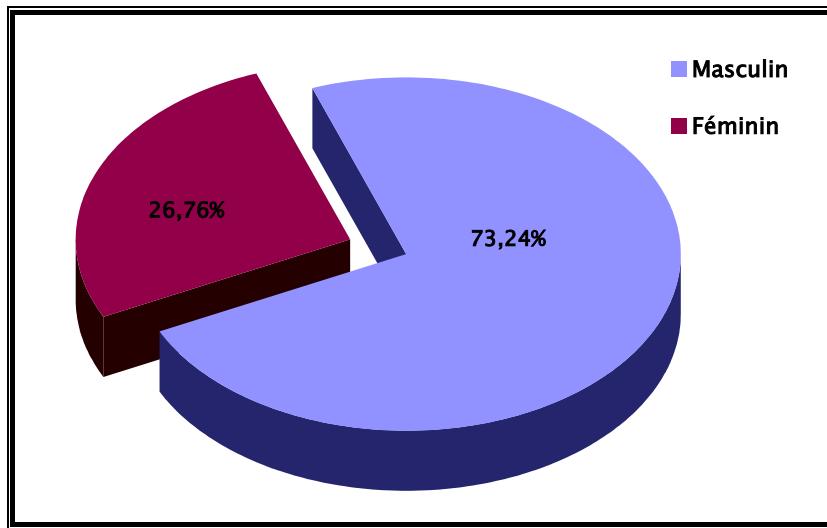


Figure 2 : Répartition des malades en fonction du sexe

4- Origine géographique :

La majorité de nos patients sont originaires de Marrakech et de ses régions, le reste se répartit sur les différentes villes de la région sud du Maroc. (Figure 3)

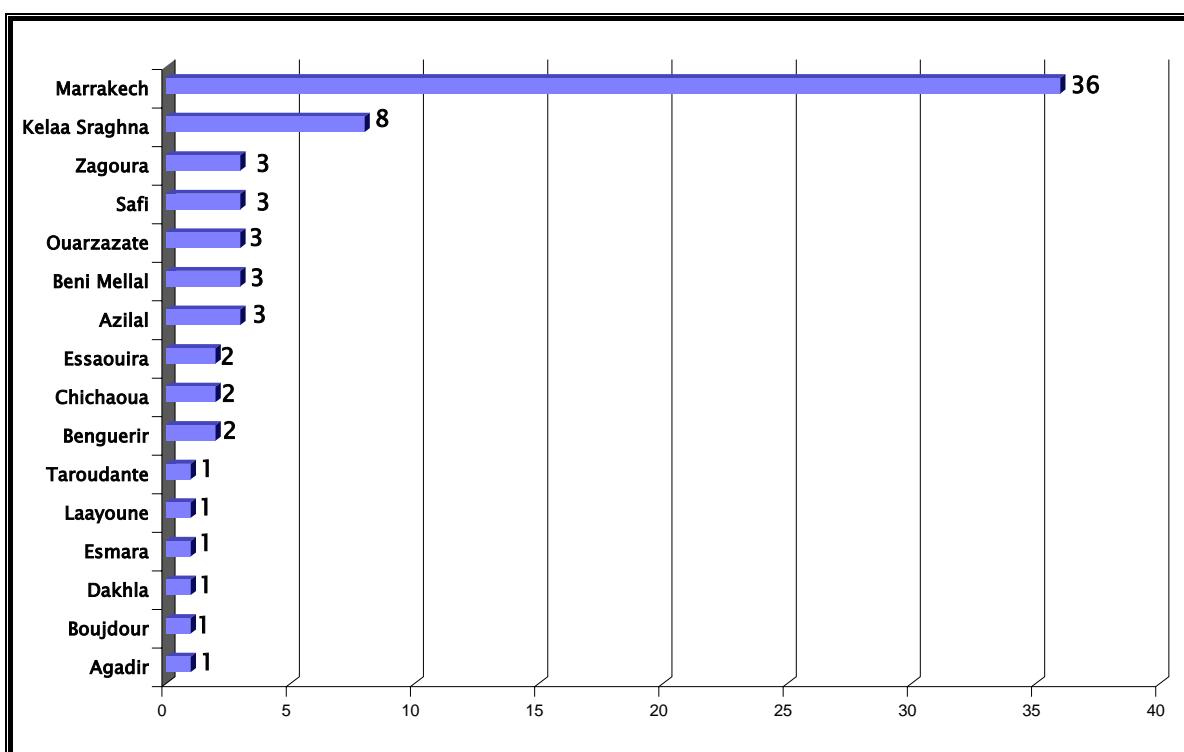


Figure 3 : Répartition des malades en fonction de l'origine géographique

5- Antécédents :

Dans notre série, 36 patients n'avaient pas d'antécédent notable. On a retrouvé un antécédent familial de tumeur cérébrale chez un malade. L'HTA, le diabète type II et le tabagisme, sont les antécédents les plus fréquemment retrouvés chez les 34 autres patients. (Tableau I)

Tableau I : Répartition des malades en fonction des antécédents

Antécédents		Nombre de cas	Pourcentage %
Personnels Médicaux	Diabète type II	10	14,08
	HTA	7	9,86
	Hypertrophie prostatique	3	4,22
	Goitre	2	2,82
	Épilepsie	1	1,41
Personnels chirurgicaux	Cholécystectomie	2	2,82
	Appendicectomie	1	1,41
	Occlusion intestinale	1	1,41
	PPU	1	1,41
Personnels toxiques	Tabagisme	14	19,72
	Alcoolisme	4	5,63
Familiaux	Fils traité pour tumeur cérébrale	1	1,41
	Frère décédé suite un cancer colorectal	1	1,41

II- DONNÉES CLINIQUES :

1- Délai d'évolution :

Il est défini par le délai écoulé entre le premier signe clinique et le diagnostic. Dans notre série, il varie entre 7 jours et 1 an. La plupart de nos malades (61,67 %) ont consulté dans un délai compris entre 1 et 3 mois avec une moyenne de 2 mois. (Figure 4)

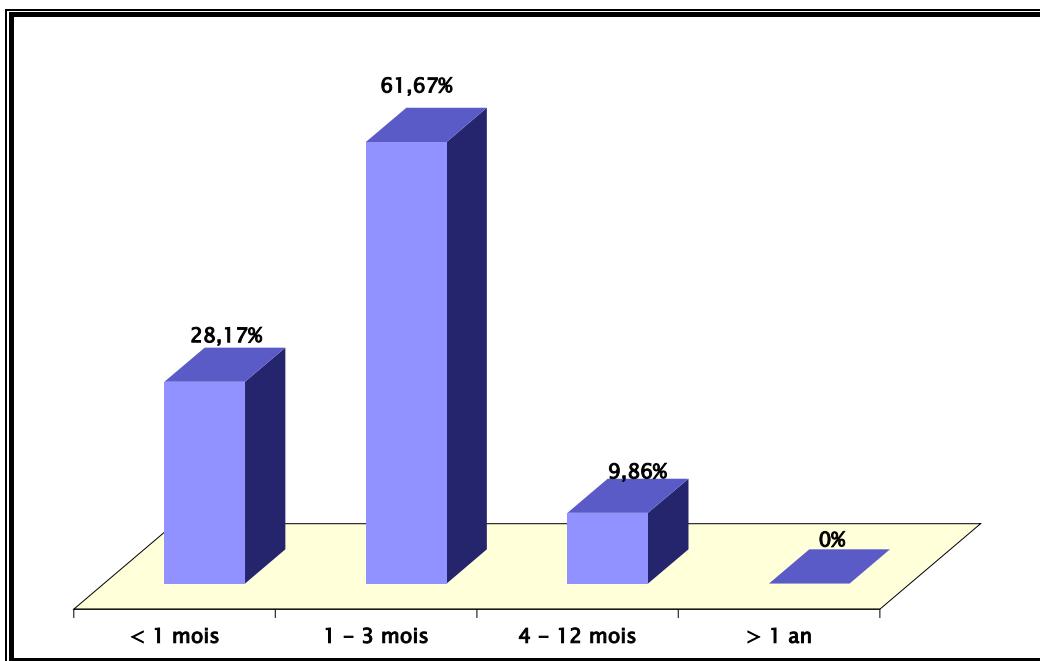


Figure 4 : Répartition des malades en fonction du délai d'évolution

2- Motif de consultation :

La majorité de nos patients soit 57,75 % avaient consulté au stade d'impotence fonctionnelle, 25,34 % avaient consulté pour des céphalées, 9,86 % pour des crises comitiales, 4,23 % pour des troubles du langage et 2,82 % pour autres troubles neurologiques. (Figure 5)

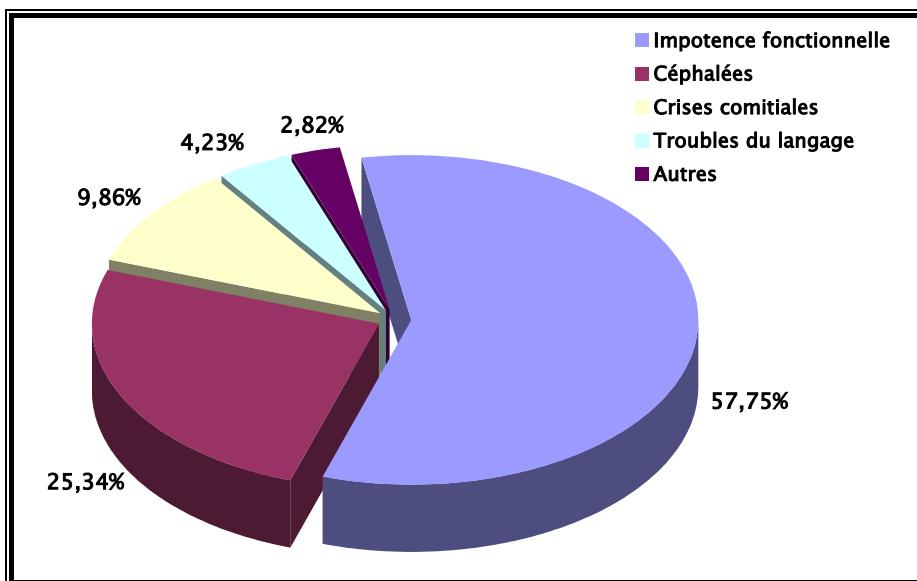


Figure 5 : Répartition des malades en fonction du motif de consultation

3- Signes cliniques : (Figure 6, Tableau II)

3-1. Troubles de la conscience :

Des troubles de la conscience ont été retrouvés chez 3 malades soit 4,22 % de l'ensemble des patients.

3-2. État général :

L'état général de nos malades a été évalué rétrospectivement par l'intermédiaire de l'indice de Karnofsky. Il est supérieur à 90 % chez 11 de nos patients (15,5 %), entre 80 % et 70 % chez 46 cas (64,8 %) et inférieur à 60 % chez 14 malades, soit 19,7 %.

3-3. Syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) :

Présent chez la majorité de nos patients 63 cas (88,73 %), fait de céphalées matinales s'aggravant progressivement, résistantes aux antalgiques habituels, accompagnées de vomissements faciles en jet dans 35 cas (49,30 %). Des troubles visuels ont été retrouvés chez 18 cas (25,35 %).

3-4. Crises comitiales :

Des crises comitiales, localisées ou généralisées, ont été rapportées par 13 patients soit 18,30 % de l'ensemble des cas.

3-5. Troubles moteurs :

Un déficit moteur a été retrouvé chez 49 malades (69 %), il s'agit d'une hémiplégie chez 40 cas (56,34 %), une hémiplégie chez 9 cas (11,26 %) et un malade (1,4 %) avait présenté une monoparésie.

3-6. Troubles sensitifs :

Présents chez 16 malades (22,54 %), sous forme d'hypoesthésie chez tous les cas.

3-7. Atteinte des nerfs crâniens :

Retrouvées chez 15 cas (21,12 %). Il s'agit dans la majorité des cas, 13 malades (18,30 %), d'une paralysie faciale centrale, une atteinte de la sixième paire crânienne est retrouvée chez 2 patients (2,82 %).

3-8. Troubles des fonctions supérieures :

Une altération des fonctions supérieures a été notée chez 29 malades (40,85 %), 15 cas de troubles du langage (21,13 %), 7 cas de troubles de la mémoire (9,86 %) et une confusion mentale retrouvée chez 7 patients (9,86 %).

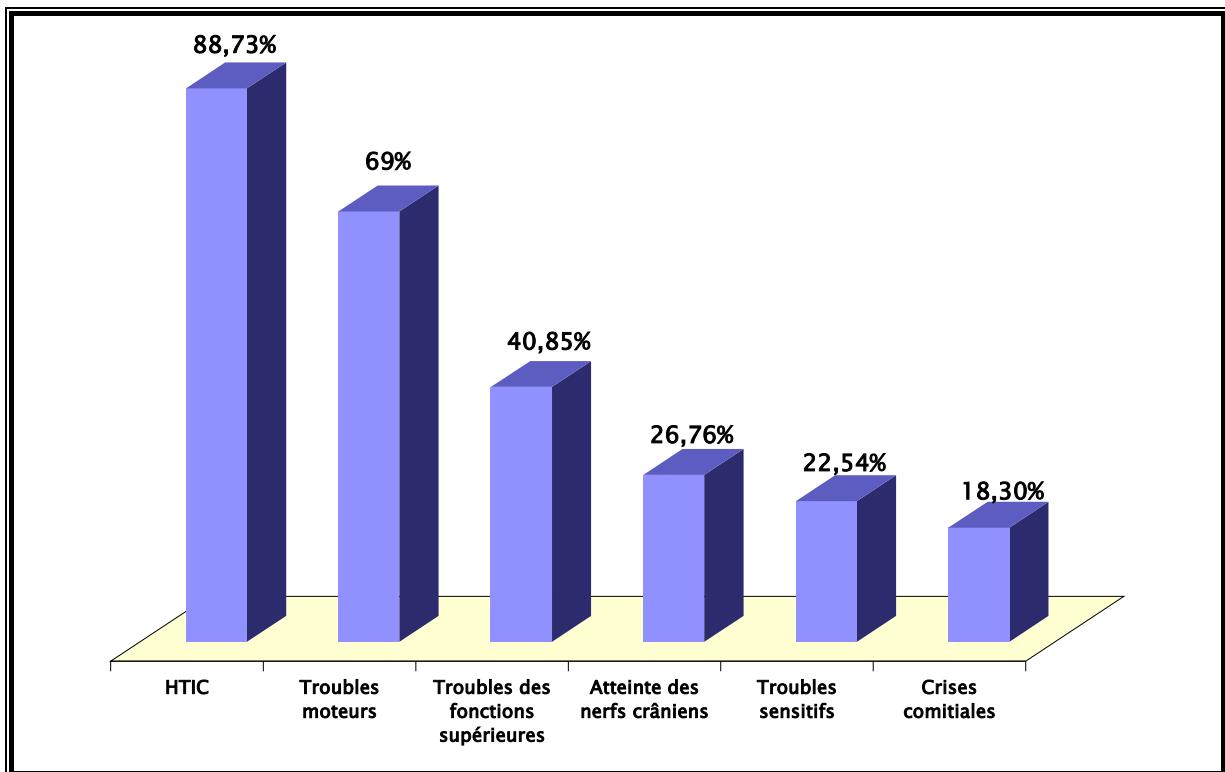


Figure 6 : Répartition des malades en fonction des principaux signes neurologiques

3-9. Autres :

Une hypertrophie prostatique retrouvée chez 3 malades.

Un goitre retrouvé chez 2 malades.

Tableau II : Répartition des malades en fonction des principaux signes neurologiques

Signes cliniques		Nombre de cas	Pourcentage %
Troubles de la conscience		3	4,22
Altération de l'état général		14	19,72
HTIC	Céphalées	63	88,73
	Vomissements	35	49,30
	Troubles visuels	18	25,35
Crises comitiales		13	18,30
Troubles moteurs	Hémiparésie	40	56,34
	Hémiplégie	9	11,26
	Monoparésie	1	1,4
Troubles sensitifs	Hypoesthésie	16	22,54
Atteinte des nerfs crâniens	VI	2	2,82
	VII	13	18,30
Troubles des fonctions supérieures	Langage	15	21,13
	Mémoire	7	9,86
	Confusion	7	9,86

III. DONNEES PARACLINIQUES :

1. Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique :

La tomodensitométrie (TDM) a été réalisée chez 68 patients, soit 95,77 %. Elle a été faite en association avec une IRM chez 5 cas (7,04 %) et seule chez 63 cas (88,73 %).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a été réalisée chez 8 patients, soit 11,27 %. Elle a été faite seule chez 3 cas (4,23 %).

La TDM et L'IRM ont permis d'évoquer le diagnostic de GB chez tous nos malades.

PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI

1-1. Aspect :

a- Aspect TDM :

La tumeur apparaît sous forme d'image spontanément hypodense, parfois isodense ou hyperdense.

La prise de contraste est hétérogène, annulaire périphérique avec un centre hypodense correspondant à la nécrose tumorale ou à une composante kystique.

b- Aspect IRM :

En séquence T_1 la tumeur émet un hyposignal, elle est en hypersignal en T_2 , avec prise du gadolinium en périphérie.

1-2. Nombre :

Parmi les 71 patients, 4 présentaient une atteinte multifocale, soit 5,63 %.

1-3. Siège :

a- Par rapport aux lobes cérébraux ; (Tableau III, Figure 8)

La localisation par rapport aux lobes cérébraux est résumée dans le Tableau III et la Figure 8.

Tableau III : Localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage %
Temporo-pariétale	23	32,39
Pariétale	13	18,31
Fronto-pariétale	8	11,27
Pariéto-occipitale	8	11,27
Temporale	6	8,45
Occipitale	4	5,63
Fronto-temporale	4	5,63
Frontale	2	2,82
Temporo-pariéto-occipitale	2	2,82
Fronto-temporo-pariétale	1	1,41

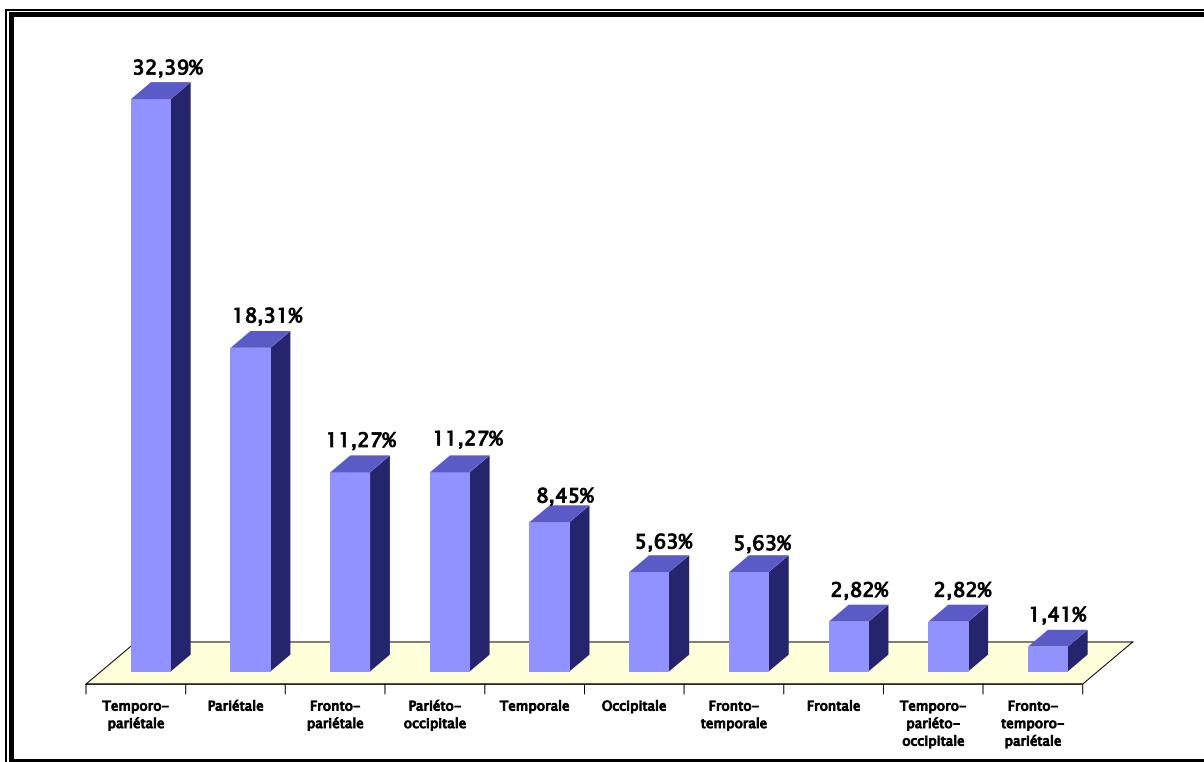


Figure 8 : Localisation de la tumeur par rapport aux lobes cérébraux

b- Selon le côté :

La localisation au niveau du côté gauche est retrouvée chez 39 malades (54,93 %), le côté droit est touché chez 32 cas (45,07 %).

Par ailleurs, nous n'avons pas rapporté de cas d'atteinte bilatérale dans notre série.
(Figure 7)

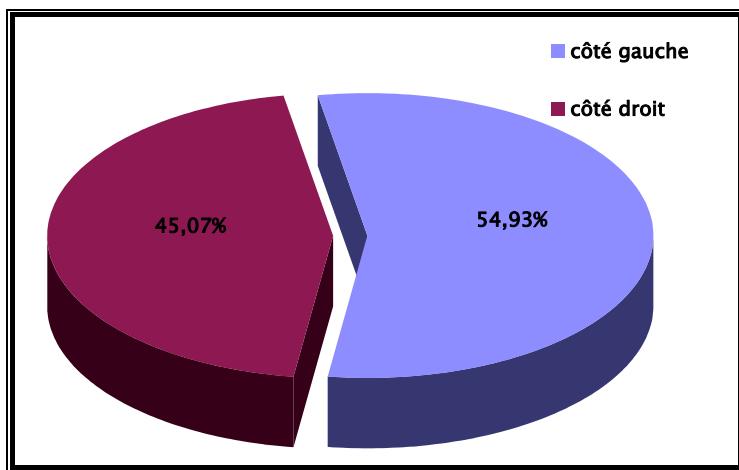


Figure 7 : Localisation de la tumeur selon le côté

1-4. Signes associés :

L'œdème périlésionnel est présent chez tous les malades.

La tumeur exerce un effet de masse sur la ligne médiane et le système ventriculaire chez 69 malades, soit 97,18 %.

Un engagement sous falcoriel est retrouvé chez 42 patients (59,15 %), 7 cas (9,86 %) présentent un engagement temporal.

Une hydrocéphalie est retrouvée chez 2 malades, soit 2,82 %.

2. Bilan préopératoire :

Tous nos malades ont bénéficié d'un bilan préopératoire comprenant :

- Une radiographie du thorax.
- Un électrocardiogramme.
- Une numération formule sanguine.
- Un groupage sanguin.
- Une glycémie à jeun.
- Un bilan rénal.
- Le dosage du taux de la prothrombine et la réalisation du temps de céphaline Kaolin.

3. Autres examens paracliniques :

Une échographie vésicoprostatique a été demandée chez 3 malades, elle a objectivé la présence d'une hypertrophie prostatique chez les 3.

Une échographie thyroïdienne a été réalisée chez 2 malades, objectivant la présence d'un goitre multinodulaire chez les 2, elle a été complétée par un bilan thyroïdien révélant une hyperthyroïdie chez un malade.

IV. LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

1. Traitement médical :

Un traitement anticomital a été indiqué en préopératoire chez les patients présentant une comitalité et chez tous les malades en postopératoire. La molécule utilisée est le valproate de sodium.

Une corticothérapie (méthylprénisolone à la dose de 120 mg) et un traitement antalgique ont été instaurés chez tous les malades en pré et postopératoire.

Une antibiothérapie prophylactique a été prescrite chez tous les malades en postopératoire.

Les patients diabétiques ont été mis sous insulinothérapie après avis spécialisé en endocrinologie. Un patient chez qui une hyperthyroïdie a été diagnostiquée a été mis sous antithyroïdiens.

2. Traitement chirurgical :

2.1. Les voies d'abord :

La voie d'abord varie selon le siège et l'étendue de la tumeur. (Tableau IV)

Tableau IV : Les voies d'abord chirurgicales réalisées dans notre série

Voie d'abord	Nombre de cas	Pourcentage %
Temporo-pariétale	18	25,35
Fronto-temporo-pariétale	11	15,49
Pariétale	10	14,08
Fronto-pariétale	8	11,27
Pariéto-occipitale	7	9,86
Fronto-temporale	4	5,63
Temporo-occipitale	3	4,23
Ptérionale	3	4,23
Frontale	2	2,82
Temporale	2	2,82
Occipitale	2	2,82
Temporo-pariéto-occipitale	1	1,40

2.2. Type d'exérèse tumorale :

L'exérèse tumorale était macroscopiquement complète chez 30 cas, soit 42,25 %, elle est partielle chez 33 cas (46,48 %), 11,27 % (8 cas) des patients ont bénéficié d'une biopsie, dont 7,04 % (5 cas) de biopsie à main levée et 4,23 % (3 cas) à ciel ouvert. (Figure 9)

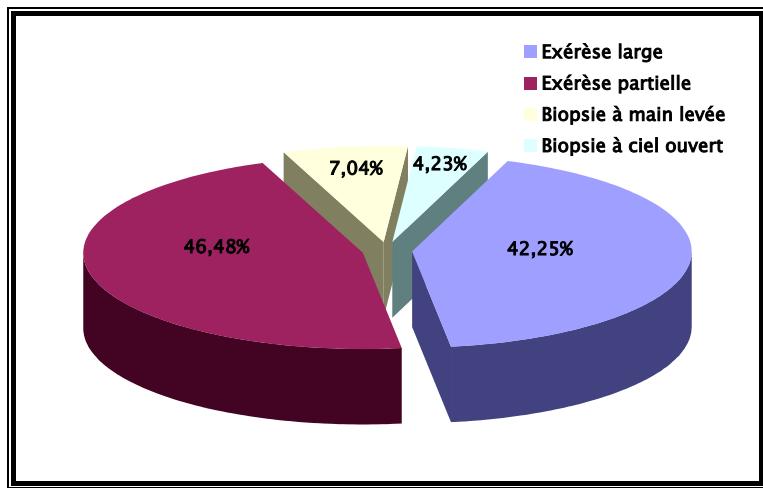


Figure 9 : Répartition des malades en fonction du type d'exérèse

3. Anatomopathologie :

La confirmation du GB est histologique, elle fait appel à la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) des tumeurs du système nerveux central.

Le GB correspond à une tumeur neuroépithéliale, d'origine gliale, du sous-groupe des tumeurs astrocytaire, exprimant des signes de malignité tels que la nécrose et la néovascularisation. Il est de grade IV de malignité.

4. La radiothérapie :

Parmi les 71 patients opérés dans notre série, seulement 44 ont été suivies au service d'oncologie et ont bénéficié d'une radiothérapie, soit 61,97 % des cas. La dose administrée est entre 60 à 65 grays, répartie sur 24 séances.

Elle a été réalisée seule chez 20 malades (28,27 %), chez les 24 autres elle a été réalisée en association avec une chimiothérapie, soit 33,80 % des cas.

5. La chimiothérapie :

24 malades ont bénéficié d'une chimiothérapie, soit 33,80 %, toujours en association avec la radiothérapie.

Elle était à base de vincristine, cisplatine et étoposide. A partir de 2009, la molécule utilisée est le temozolamide.

V. ÉVOLUTION :

1. Évolution à court terme :

Dans notre série, 6 cas de décès ont été signalés pendant la période opératoire (4 décès suite à une aggravation de l'état neurologique et 2 décès pour méningite postopératoire), soit 8,46 %. Une aggravation de l'état neurologique retrouvé chez 12 cas, soit 16,90 %. Un état stationnaire chez 26 cas, soit 36,62 %. Une amélioration de l'état neurologique chez 5 cas, soit 7,04 %. L'évolution à court terme est imprécise chez 22 cas, soit 30,98 %. (Figure 10)

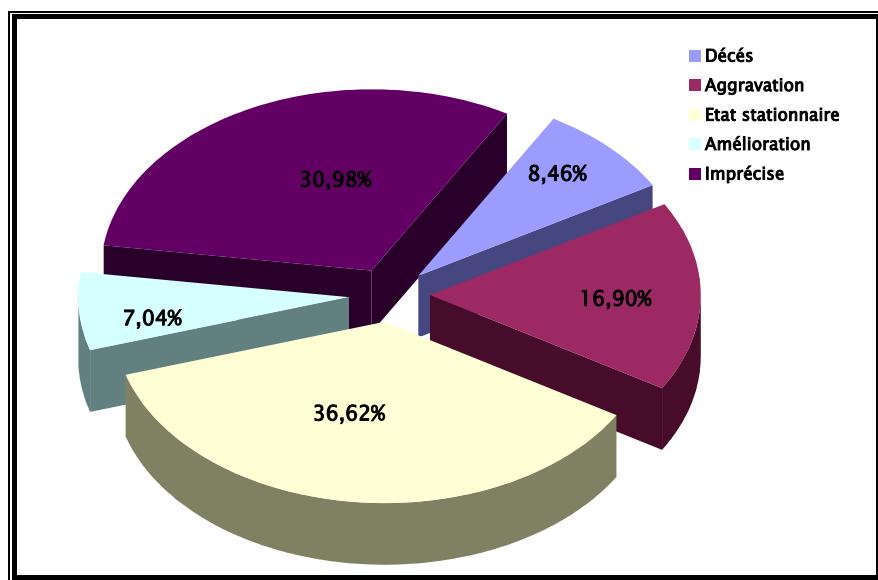


Figure 10 : Évolution à court terme

2. Évolution à long terme :

Parmi les 71 malades de notre série, l'évolution à long terme n'a pu être précisée que chez 9 cas, soit 12,68 %.

Parmi ces 9 patients, 3 ont présenté une récidive (4,22 %), le délai de récidive varie entre 3 mois et 18 mois, avec une moyenne de 11,7 mois. (Tableau V)

Tableau V : Principales caractéristiques des récidives

Délai de récidive (mois)	Age (ans)	Type d'exérèse	Traitements adjuvants
18	54	Complète	Radiothérapie
14	45	Complète	Radiothérapie
3	60	Complète	Radiothérapie

Jusqu'à la date de consultation des dossiers, 3 de nos malades étaient encore suivies en service d'oncologie et se sont présentés à leur dernière consultation. Le Tableau VI résume leurs principales caractéristiques.

Tableau VI : Principales caractéristiques des malades encore suivies en oncologie

Date du diagnostic	Date de la dernière consultation	Survie (mois)	Age (ans)	Type d'exérèse	Traitements adjuvants
Avril 2008	Octobre 2010	30	45	Complète	Radiothérapie
Juin 2009	Septembre 2010	15	67	Complète	Radiothérapie
Juillet 2009	Octobre 2010	15	56	Complète	Radiothérapie Chimiothérapie



Iconographie



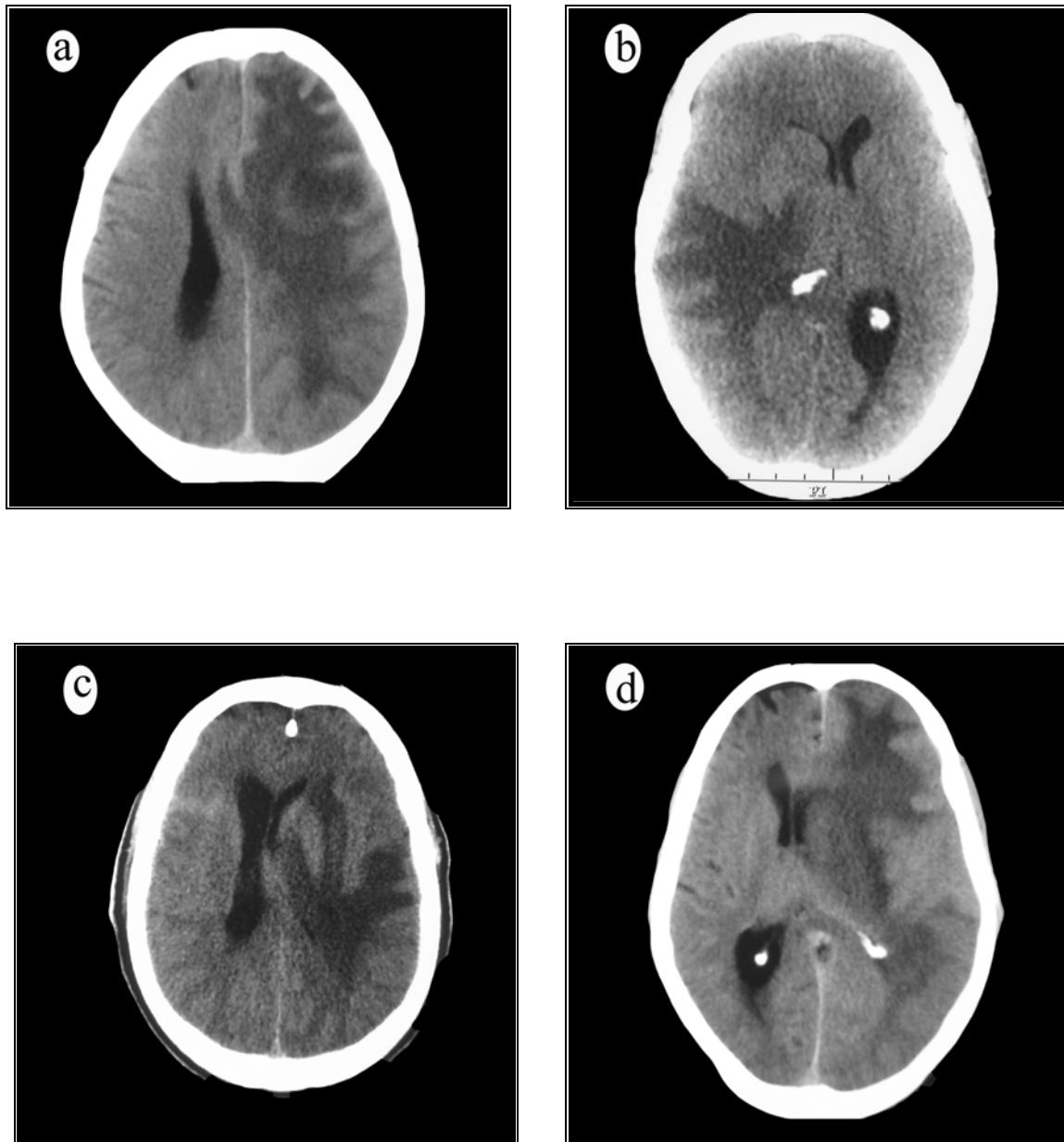


Figure 11 : Aspects TDM des glioblastomes. La tumeur apparaît spontanément hypodense à limites irrégulières et exerçant un effet de masse sur la ligne médiane et le système ventriculaire (a, b, c, d)

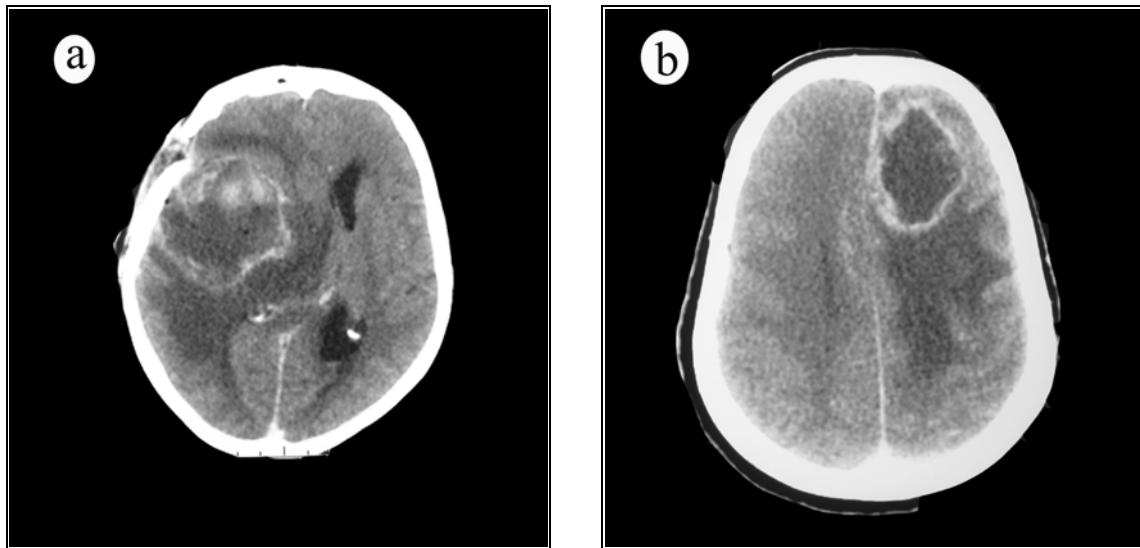


Figure 12 : Aspects TDM des glioblastomes. La prise de contraste est hétérogène périphérique avec hypodensité irrégulière périphérique correspondant à l'œdème (a, b)

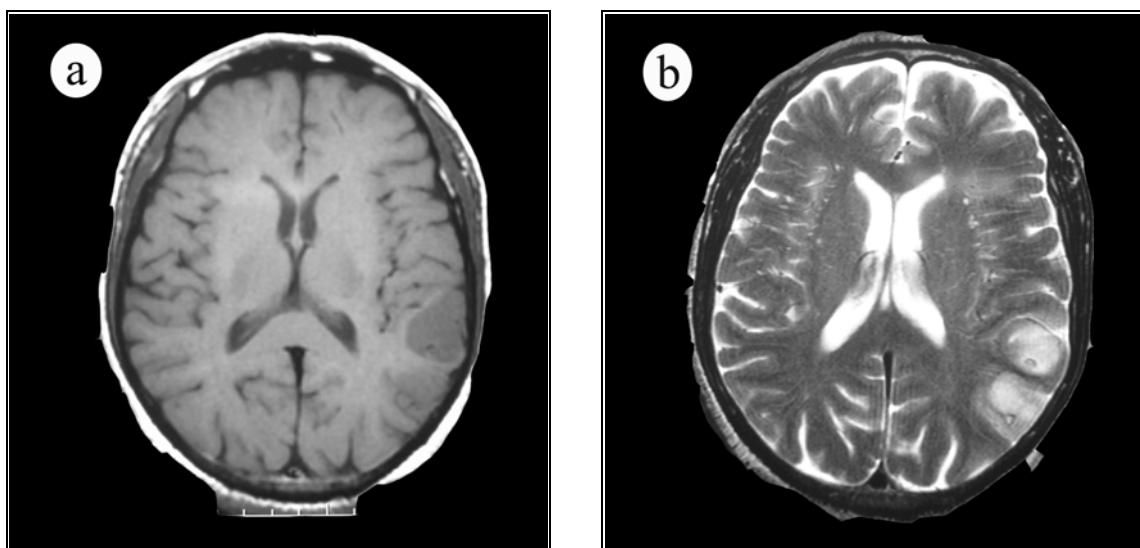


Figure 13 : Aspect IRM des glioblastomes. a : La tumeur apparaît en hyposignal à la séquence T₁. b : la tumeur apparaît en hypersignal à la séquence T₂.

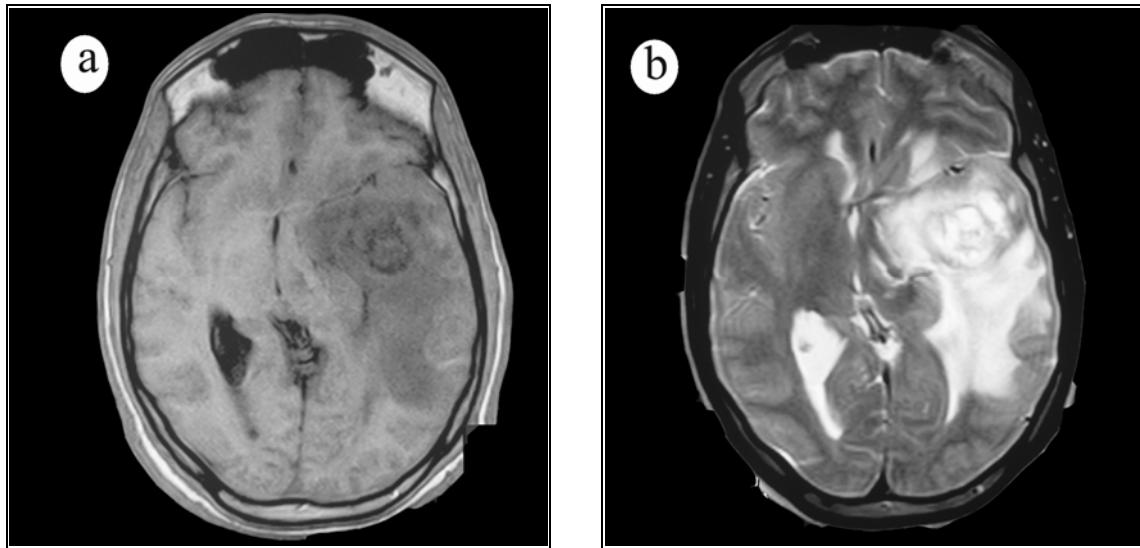


Figure 14 : Aspect IRM des glioblastomes. a : La tumeur apparaît en hyposignal à la séquence T₁. b : la tumeur et l'œdème périphérique apparaissent en hypersignal à la séquence T₂.

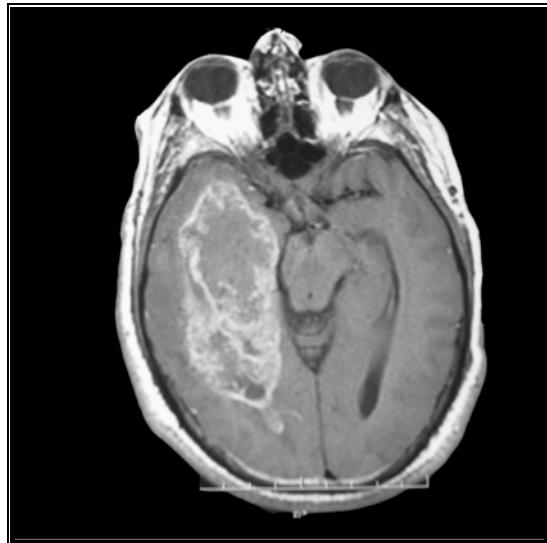


Figure 15 : Aspect IRM d'un glioblastome après injection de gadolinium.

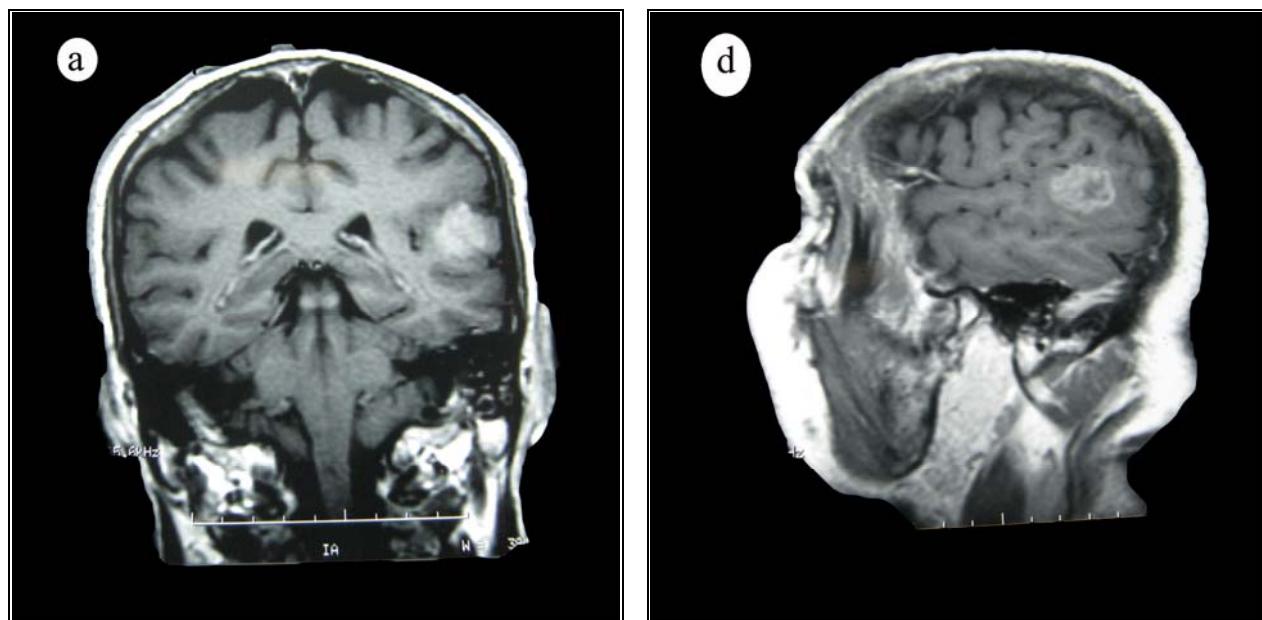


Figure 16 : Aspect IRM des glioblastomes après injection de gadolinium.
a : coupe frontale. b : coupe sagittale.



Discussion



I. EPIDEMIOLOGIE:

1. Fréquence et incidence :

Le GB représente 25 % de l'ensemble des tumeurs malignes du système nerveux [1] et 20 % des tumeurs intracrâniennes [2]. Son incidence connaît des variations géographiques, elle est de 2,0/100 000 habitants en Finlande [3], de 3,3 en Amérique du Nord et 3,4 en Autriche [4], elle est en augmentation progressive liée au vieillissement de la population et l'amélioration de l'accès aux moyens d'investigation radiologique [5].

Dans notre série, le GB représente 20,34 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales.

2. Age :

L'âge moyen de survenue des GB varie selon les séries entre 55 ans et 64,5 ans (Tableau VII). La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 60 et 69 ans [6].

Dans notre série, l'âge moyen est de 54,42 ans, avec un pic de survenue entre 51 et 60 ans.

Tableau VII : Age de survenue des glioblastomes dans la littérature

Auteurs	Nombre de cas	Extrêmes d'âge (ans)	Age moyen (ans)	Tranche d'âge la plus touchée (ans)
Delion [7]	94	22-81	64,5	-
Bauchet [8]	952	-	63,9	-
Mineo [9]	340	16-81	55	-
Combs [10]	53	30-72	60	-
Helseth [6]	516	18-88	63,7	60-69
Elfane [11]	55	11-84	59	50-60
Notre série	71	18-76	54,42	51-60

3. Sexe :

La plupart des séries rapportent une légère prédominance masculine (Tableau VIII).

Dans notre série, il y a une nette prédominance masculine avec un sexe ratio de 2,73.

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

Auteurs	Hommes (%)	Femmes (%)	Sexe ratio
Delion [7]	52,1	47,9	1,09
Bauchet [8]	61,7	38,3	1,6
Mineo [9]	61	39	1,57
Combs [10]	58,5	41,5	1,4
Helseth [6]	58,9	41,1	1,43
Elfane [11]	58,18	41,81	1,39
Notre série	73,24	26,76	2,73

4. Facteurs de risque : (Tableau IX)

4.1. Facteurs de risque intrinsèques :

a- Ethnie :

En Californie, l'incidence des GB varie en fonction de l'ethnie, elle est de 3,99/100 000 chez les blancs et de 1,91/100 000 chez les noirs [12].

Une étude a confirmé une plus forte incidence dans les populations caucasiennes [13].

b- Syndromes de prédisposition génétique :

Le risque de survenue d'un gliome est multiplié par un facteur 2 ou 3 si ce diagnostic a été déjà porté dans la famille [14].

Des associations potentielles, avec d'autres cancers, ont été étudiées. Un GB n'augmente pas le risque de survenue de cancer dans la famille du patient [15]. En revanche, l'association positive entre mélanome et GB semble robuste [16].

Dans notre série, nous avons signalé l'existence d'un antécédent familial de tumeur cérébrale chez le fils d'un patient et un antécédent de cancer colique chez le frère d'un autre malade.

c- Allergies et maladies auto-immunes :

Une réduction du risque de survenue du GB, d'environ 30 à 40 %, a été observée chez les sujets ayant un terrain atopique [17].

Une réduction similaire du risque de survenue a été observée chez les patients atteints d'une maladie auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques...) [18].

d- Polymorphismes génétiques :

Beaucoup de systèmes (folate, réponse oxydative, immunité acquise...) et de gènes impliqués dans le métabolisme des toxines et autres carcinogènes ont été analysés pour l'identification de traits génétiques individuels pouvant intervenir dans la survenue des glioblastomes, les résultats sont variables et parfois contradictoires.

Parmi les résultats robustes, certains polymorphismes intéressent les régions codantes pour CDKN2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B) et RTEL1 (regulator of telomere elongation helicase 1) qui semblent augmenter le risque [19,20].

Bien que ces études soient nombreuses, les résultats restent isolés et non confirmés.

4.2. Facteurs extrinsèques :

a- Composés nitrosés, habitudes alimentaires et de vie :

Beaucoup de travaux ont essayé de démontrer une possible incrimination des habitudes alimentaires dans la survenue des tumeurs cérébrales, les résultats étaient négatifs, peu significatifs ou contradictoires [21,22].

Une meta-analyse n'a trouvé qu'une augmentation de 16 % du risque chez les sujets tabagiques [23]. Dans notre série 19,72 % de nos patients étaient tabagiques.

En revanche, la consommation d'aspartame, d'acrylamide, de café ou d'alcool n'augmenterait pas le risque [22,24].

Enfin, la consommation de carotènes, de certaines fibres alimentaires et de certains phytoœstrogènes réduirait le risque [25].

b- Infections :

Une infection virale survenue, pendant la grossesse ou immédiatement après la naissance, pourrait être à l'origine d'un GB. Les sujets nés en automne et hiver semblent présenter un risque augmenté de survenue (avec un pic en janvier et février) [26].

Une réduction de 30 à 60 %, du risque de survenue d'un gliome, liée à une infection par différents virus (varicelle-zona, autres herpès virus) a été identifiée [27].

c- Médicaments :

La prise régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens semble diminuer significativement le risque de survenue de GB [28].

Un traitement hormonal substitutif réduirait de 30 à 50 % le risque [29].

d- Métaux :

L'exposition au plomb semble augmenter significativement le risque de gliome [30,31].

e- Pesticides :

Les pesticides agricoles semblent être responsables de l'augmentation du risque de GB, selon une étude française réalisée auprès des viticulteurs [32].

Une autre étude suggère une augmentation du risque, de l'ordre de 90 %, chez les enfants dont les parents utilisaient des herbicides à usage domestique ou professionnel [33].

Mais ces résultats restent isolés et non concluants.

f- Radiations électromagnétiques :

Une radiothérapie cérébrale augmente, de plus de 500 % le risque de GB, en relation très significative avec la dose reçue [34].

Plusieurs études ont été réalisées à la recherche d'une possible implication des champs électromagnétiques, générés par les installations électriques, dans la survenue des tumeurs cérébrales, les résultats sont non concluants et contradictoires [35].

Une possible implication de l'utilisation des téléphones portables dans la survenue des tumeurs cérébrales a suscité la réalisation de plusieurs travaux, les résultats étaient souvent non concluants. Une étude récente suggère une augmentation du risque de survenue de gliome de 50 % pour des utilisations de téléphone portable supérieures à dix ans [36].

Tableau IX : Principaux facteurs modifiant le risque de survenue d'un glioblastome [4]

Augmentation du risque	Pas d'influence démontrée	Diminution probable du risque
Age	Composés nitrosés	Allergie
Ethnie	Tabac	Maladies auto-immunes
Sexe	Alcool	Consommation
Syndromes de prédisposition	Aspartame	d'antioxydants
Polymorphisme génétique	Acrylamide	Infections par certains virus
Radiothérapie encéphalique	Champs électromagnétiques	Anti-inflammatoires
	Pesticides	Traitement hormonal substitutif

II. ONCOGENESE ET BASES BIOLOGIQUES :

Un GB peut survenir de novo ou secondairement à un astrocytome de bas grade préexistant [37,38]. Les travaux en matière de biologie moléculaire ont permis la détermination d'un certain nombre d'altérations génétiques, intéressant les voies de signalisation cellulaire, pouvant intervenir dans la survenue des deux formes de la tumeur. (Figure 17)

La notion de cellules souches cancéreuses à l'origine des GB a été récemment évoquée [39].

Les mécanismes de l'angiogenèse et de l'invasion tumorale sont de mieux en mieux connus.

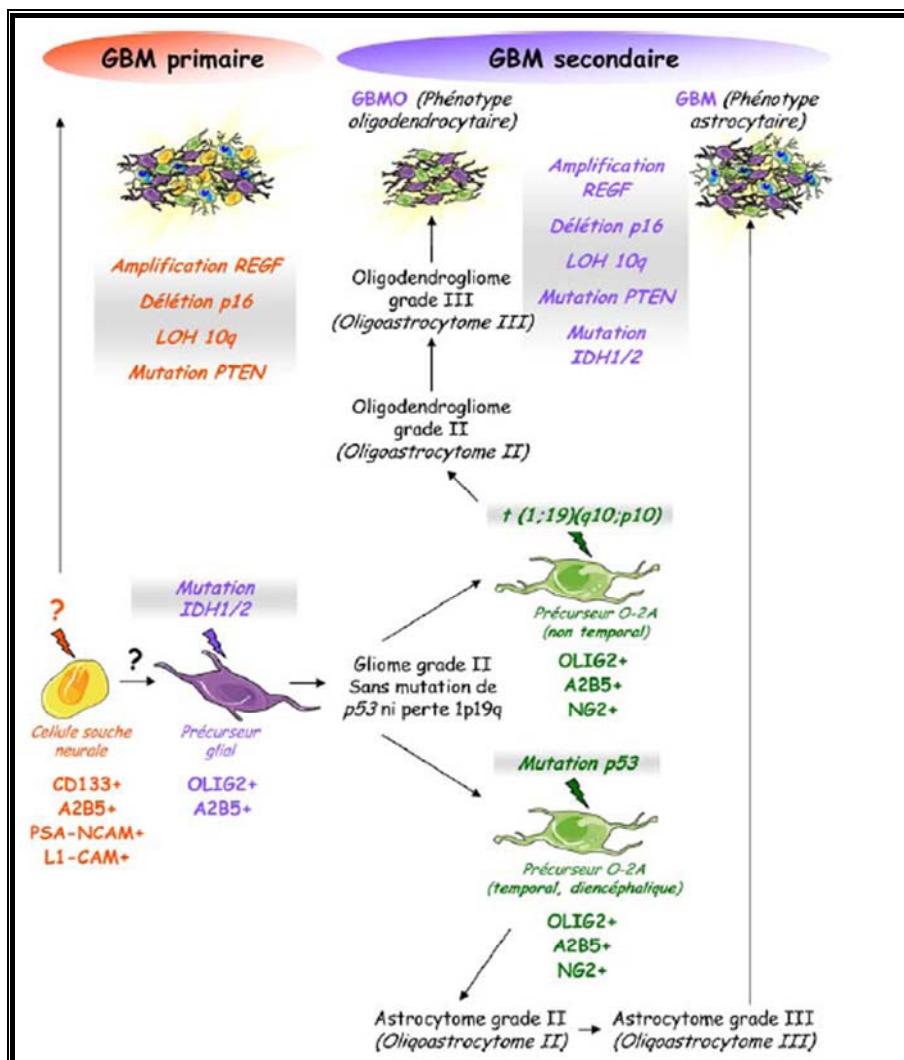


Figure 17 : Modèle hypothétique d'histogénése des gliomes et altérations moléculaires récurrentes observées [37]

1. Cellules souches cancéreuses : [37,38,39]

Comme dans les leucémies et dans de nombreux cancers, des cellules souches cancéreuses ont été identifiées au sein des GB. Il s'agit de cellules tumorales qui expriment des

marqueurs de cellules souches neurales normales et qui, comme elles, ont la capacité de pousser sous la forme de neuroosphère, de s'autorenouveler et de se différencier en cellules tumorales exprimant des marqueurs astrocytaires, oligodendrogliaux et neuronaux.

Ces cellules pourraient être une cible thérapeutique fondamentale.

2. Altérations génétiques :

Il existe dans la quasi-totalité des GB une altération conjointe des trois grandes voies de contrôle du cycle cellulaire qui sont : la voie des récepteurs de la tyrosine-kinase (RTK) aux facteurs de croissance, la voie de p53 et celle du rétinoblastome (RB1) [40,41]. Elles ont un impact thérapeutique et pronostic suggéré par plusieurs études.

2.1. Voie RTK/RAS/PI3K : (Figure 18)

Les données du Cancer Genome Atlas Research Network (2008) ont montré une altération de cette voie dans 88 % des GB [41]. Il s'agit d'altérations génétiques induisant l'activation du PI3K responsable d'une cascade d'événements conduisant à la prolifération cellulaire et à l'inhibition de l'apoptose.

Ces altérations sont induites par différents mécanismes :

- Mutation ou délétion homozygote de trois gènes suppresseurs de tumeurs : NF1, PTEN, PIK3RI.
- Mutation ou amplification de récepteurs de facteurs de croissance : EGFR (epidermal growth factor receptor), ERBB2, PDGFRA, MET, PI3KCA, AKT.

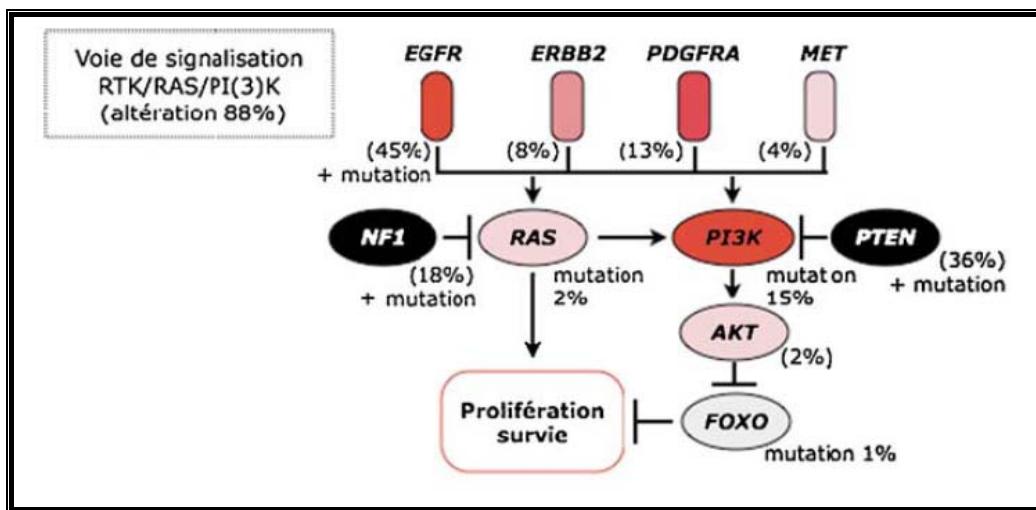


Figure 18 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation EGFR/RAS/NF1/PTEN/PI3K [42]

2.2. Voie TP53/MDM2/MDM4/p14 : (Figure 19)

Altérée dans 87 % des GB [41], la voie de p53 régule la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire. Elle peut être inactivée par différents mécanismes : mutation ou délétions homozygotes de p53, amplification de MDM2 qui entraîne la dégradation de p53 ou l'inactivation de p14^{ARF}, produit du locus CDKN2A, qui inhibe MDM2 [43].

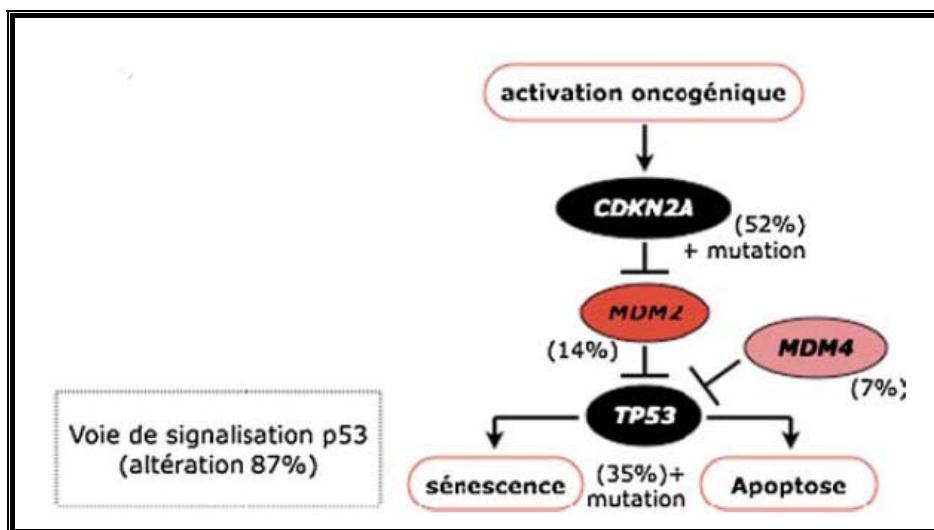


Figure 19 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation TP53/MDM2/MDM4/p14 [42]

2.3. Voie p16INK4a/CDK4/RB1 : (Figure 20)

La protéine Rb, dans sa forme hypophosphorylée, exerce un contrôle négatif sur la prolifération cellulaire en se liant au facteur de transcription E2F. La phosphorylation de Rb par le complexe cycline D1-CDK4-CDK6 entraîne la libération de E2F qui promeut l'entrée dans le cycle cellulaire. L'altération de cette voie retrouvée dans 78 % des glioblastomes [41], peut se faire soit par inactivation du gène RB1 codant pour la protéine Rb (délétion, mutation ou méthylation), soit par amplification de CDK4 qui entraîne la phosphorylation de Rb, soit par inactivation (délétion ou méthylation) de p16/CDKN2A qui inhibe CDK4 [43].

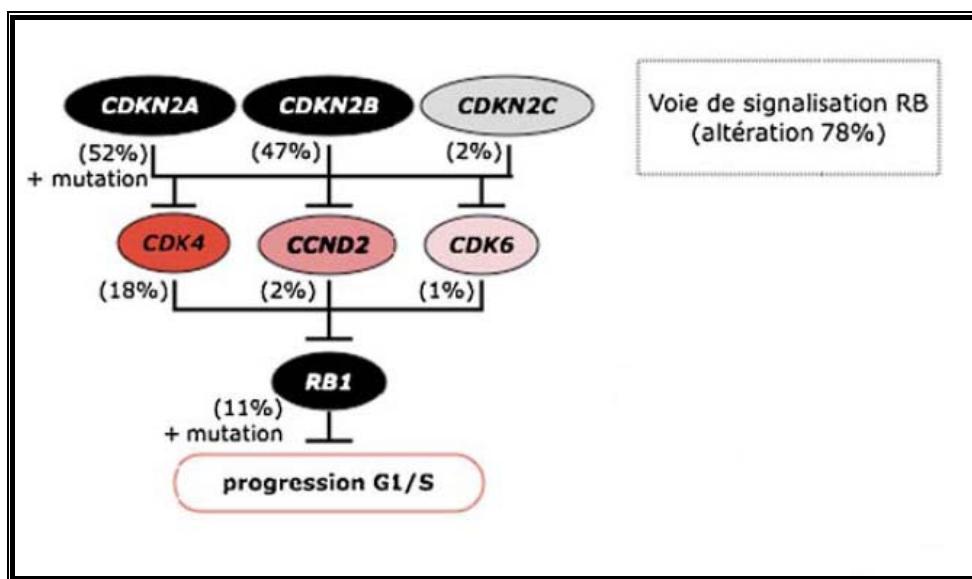


Figure 20 : Principales altérations génétiques observées dans la voie de signalisation p16INK4a/CDK4/RB1 [42]

3. Angiogenèse :

3.1. Mécanismes généraux de l'angiogenèse tumorale :

L'angiogenèse correspond au développement des néovaisseaux à partir des vaisseaux primitifs. Elle se déroule schématiquement en deux phases : une phase d'induction et une phase de maturation.

Pendant la première phase, il existe une dégradation de la membrane basale grâce à des enzymes protéolytiques et une activation des cellules endothéliales qui prolifèrent et migrent dans les espaces de la membrane basale en formant des extensions qui envahissent la matrice extracellulaire [37]. Des précurseurs endothéliaux peuvent être recrutés au niveau de la moelle osseuse, ils vont migrer et se différencier pour être incorporés au sein des néovaisseaux [44].

Dans la seconde phase, il y a formation de la lumière vasculaire, adhérence des cellules endothéliales entre elles, recrutement des pérycites et maturation fonctionnelle des néovaisseaux [45].

Le déclenchement de l'angiogenèse tumorale est secondaire à un déséquilibre entre les facteurs pro et antiangiogéniques à la suite d'altérations environnementales où l'hypoxie et les altérations génétiques des cellules tumorales jouent un rôle clé [46].

3.2. L'angiogenèse dans les glioblastomes :

Dans les GB, la croissance tumorale rapide génère des zones de nécrose, les cellules tumorales bordant la nécrose sont en hypoxie, cette dernière déclenche la synthèse d'hypoxia inducible factor- α (HIF1- α) par les cellules tumorales [47]. HIF1- α contrôle la transcription de plus d'une centaine de gènes hypoxie-dépendants, dont certains contrôlent également l'angiogenèse tel que : le VEGF (vascular endothelial growth factor), l'adrénomédulline et l'angiopoïétine.

Le VEGF stimule la croissance des néovaisseaux, augmente leur perméabilité et favorise le recrutement des précurseurs endothéliaux médullaires [48]. Le rôle majeur joué par le VEGF dans l'angiogenèse des glioblastomes est à la base des thérapies antiangiogéniques.

L'adrénomédulline joue également un rôle clé dans l'angiogenèse des glioblastomes, elle est impliquée dans la stabilisation des vaisseaux par l'intermédiaire des molécules d'adhésion endothéliales, dans le recrutement des pérycites et des précurseurs endothéliaux [49].

4. Invasion tumorale :

L'invasion tumorale des GB fait intervenir plusieurs mécanismes moléculaires se déroulant schématiquement en trois étapes : adhésion à la matrice extracellulaire, lyse de la matrice extracellulaire, migration tumorale [37]. (Figure 21)

4.1. Adhésion à la matrice extracellulaire :

Une surexpression des molécules d'adhésion cellulaire sur la surface des cellules tumorales, permet à ces dernières de se fixer sur la matrice extracellulaire, se préparant ainsi à interagir avec elle.

Parmi les principales molécules d'adhésion surexprimées sur la surface des cellules du glioblastome ont retrouvé les intégrines de la famille des $\beta 1$ ayant pour ligands la fibronectine, la laminine et la tenacine [50], la NCAM de la superfamille des immunoglobulines et la glycoprotéine N-cadhérine ayant pour ligands respectivement la protéine NCAM et la cadhérine [51] et la molécule CD44s ayant pour ligands l'acide hyaluronique, l'ostéopentine, la laminine et la fibronectine [52].

4.2. Lyse de la matrice extracellulaire :

Après adhésion à la matrice extracellulaire, les cellules tumorales procèdent à la destruction de cette dernière en sécrétant, en association avec les cellules endothéliales et les cellules du stroma, des enzymes protéolytiques [37].

L'urikinase-type plasminogen activateur (UPA) et son inhibiteur PAI-1, les métalloprotéinases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs tissulaires TIMP ainsi que les peptidases de la famille des cystéines lysosomales appelées cathepsine, sont surexprimés par les cellules tumorales du GB et constituent les principales protéases responsables de la lyse de la matrice extracellulaire [53]. Leur expression a un impact pronostic suggéré par certaines études [54].

Après destruction de la matrice extracellulaire, elle subit un large remodelage par rapport à celle du tissu cérébral normal : l'acide hyaluronique, la laminine, la fibronectine et l'ostéopentine sont surexprimés [55].

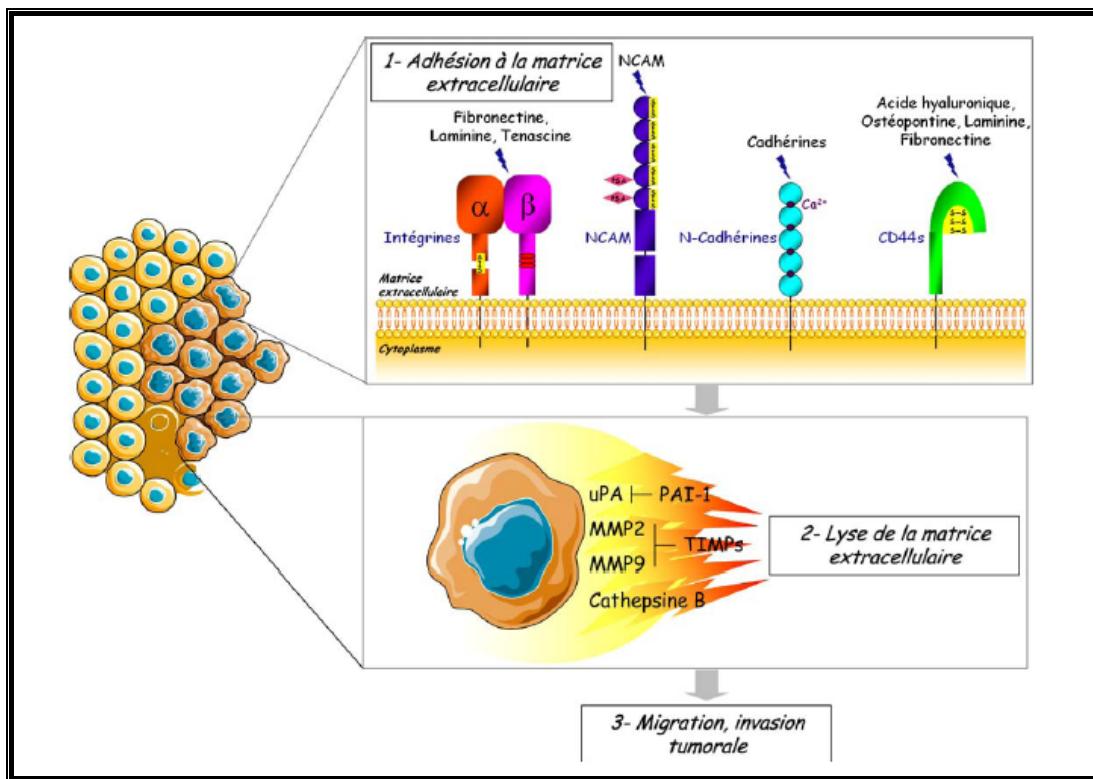


Figure 21 : Les trois étapes de l'invasion tumorale par les cellules du glioblastome [42]

4.3. Migration tumorale :

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

III. DONNEES CLINIQUES :

La symptomatologie clinique des GB est celle de toute masse intracrânienne, ils ont pour seule particularité l'évolution rapide. De l'histoire clinique il faut retenir surtout les facteurs pronostics qui sont : l'âge, le score de Karnofsky et la présence de troubles cognitifs.

1– Délai d'évolution :

Le GB est une tumeur qui évolue rapidement, le délai entre le début des symptômes est le diagnostic est en moyenne de 3 mois [56].

Dans une autre série marocaine, le diagnostic a été fait dans un délai entre 1 et 3 mois [11]. Le même résultat a été enregistré dans notre étude avec 61,67 % des GB diagnostiqués entre 1 et 3 mois.

2– Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquemment retrouvé, dans notre série, est une impotence fonctionnelle (57,75 %). Il s'agit le plus souvent d'un déficit moteur hémicorporel d'installation progressive.

Bien que l'impotence fonctionnelle soit le motif qui pousse les malades à consulter, il faut signaler qu'elle est précédée d'un syndrome d'hypertension intracrânienne dans la quasi-totalité des cas. Les céphalées sont le deuxième motif de consultation enregistré dans notre série.

3- Signes cliniques : [1,57]

3.1. État général :

L'état général est un élément important à mentionner, il conditionne l'attitude thérapeutique et constitue un facteur pronostic essentiel. Son évaluation fait appel à plusieurs indices, l'indice de Karnofsky est le plus utilisé. (Tableau X)

L'indice de Karnofsky doit être mentionné en pré et postopératoire. En moyenne, il est entre 70 % et 80 % au moment du diagnostic [7,8].

Dans notre série, l'indice de Karnofsky a été évalué rétrospectivement, on n'a pas pu le mentionner avec précision, mais approximativement il est entre 70 % et 80 % chez la majorité de nos malades ce qui rejoint les données de la littérature.

Tableau XI : Indice de Karnofsky

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale Pas de prise en charge particulière	100 %	État général normal – Pas de plaintes, ni signes de maladie
	90 %	Activité normale – Symptômes mineurs – Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés – Symptômes de la maladie
Incapable de travailler Séjour possible à la maison Soins personnels possibles	70 %	Capable de s'occuper de lui-même – Incapable de travailler normalement
	60 %	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
	50 %	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même Soins institutionnels souhaitables	40 %	Invalide – Besoin de soins spécifiques et d'assistance
	30 %	Complètement invalide – Indication d'hospitalisation – Pas de risque imminent de mort
	20 %	Très invalide – Hospitalisation nécessaire – Traitement intensif
États terminaux	10 %	Moribond
	0 %	Décédé

3.2. Syndrome d'hypertension intracrânienne :

Dans notre série, bien que le syndrome d'HTIC soit retrouvé chez 88,73 % de nos patients et précède souvent toute autre symptomatologie neurologique, il n'a motivé la consultation que chez 25,34 % des cas. Il est fait essentiellement de : céphalée, vomissements et troubles visuels, l'évolution pourrait se faire vers une altération de l'état de conscience.

Toute symptomatologie faisant évoquer une hypertension intracrânienne impose la réalisation d'un examen neurologique minutieux et complet, et la prescription d'une TDM cérébrale au moindre doute.

a- Céphalées :

D'intensité variable, rebelles aux antalgiques habituels, s'aggravant progressivement, matinales, exacerbées par la toux, la défécation, les efforts et la position couchée, elles sont soulagées par les vomissements. Elles constituent un signe essentiel retrouvé chez tous les patients présentant une HTIC dans notre série.

b- Vomissements :

Associés aux céphalées, ils sont retrouvés chez 49,3 % de nos malades. Ils sont caractéristiques lorsqu'ils sont en jet, faciles, indépendants des repas, survenant le matin et à l'acmé d'une crise céphalalgique qu'ils peuvent alors calmer.

c- Troubles visuels :

Il peut s'agir d'une baisse de l'acuité visuelle, d'une cécité, d'une altération du champ visuel ou d'une atteinte de la sixième paire crânienne responsable d'un strabisme divergent.

Dans notre série on a signalé une baisse de l'acuité visuelle chez 25,35 % de nos malades et un strabisme divergent chez 2,82 % des cas.

d- Troubles de la conscience :

Ils peuvent s'installer insidieusement ou plus rapidement suivant l'importance de l'HTIC et sa rapidité de constitution. Au maximum, ils évoluent vers un coma profond avec une rigidité de décérébration et des troubles neurovégétatifs en rapport avec un engagement.

Dans notre étude, 4,22 % des malades présentaient des troubles de la conscience.

3.3. Crises comitiales :

Les crises comitiales sont révélatrices des tumeurs cérébrales hémisphériques dans 40 % des cas. Elles sont souvent partielles et secondairement généralisées et plus fréquentes dans les tumeurs bénignes [58].

Devant toute crise comitiale de l'adulte une TDM cérébrale doit être réalisée.

Les patients ayant des crises préopératoires ont un risque élevé d'avoir des crises postopératoires et ils doivent bénéficier d'une surveillance particulière [58].

La fréquence des crises comitiales dans le GB varie entre 18 % et 26 % en fonction des séries. (Tableau : XII)

Notre série rapporte la présence de crises comitiales chez 18,3 % de nos malades, elles constituent un motif de consultation chez 9,86 % des cas.

Tableau XII : Fréquence des crises comitiales dans le glioblastome en fonction des études

Auteurs	Crises comitiales
Delion [7]	18 %
Bauchet [8]	26 %
Elfane [11]	21,81 %
Notre série	18,3 %

3.4. Signes neurologiques déficitaires :

Elles sont liées à l'infiltration du parenchyme cérébral par la tumeur ou à la compression par l'œdème. Le mode d'apparition du déficit est généralement plus ou moins rapidement progressif, s'étendant « en tâche d'huile ».

Après traitement les signes déficitaires secondaires à la compression par l'œdème peuvent disparaître, alors que ceux dus à l'infiltration du parenchyme cérébral persistent [59].

a- Troubles moteurs :

Peuvent aller d'une monoparésie à la tétraplégie. Dans notre série un déficit moteur a été retrouvé chez 69 % de nos malades, souvent il s'agit d'une hémiplégie retrouvée chez 56,34 % des cas, une hémiplégie chez 11,26 % des cas et monoparésie chez un malade.

b- Troubles sensitifs :

Difficile à déceler et souvent sous diagnostiqués.

Dans notre série 22,54 % des malades présentent une hypoesthésie.

c- Atteinte des nerfs crâniens :

Dans notre série, une paralysie faciale centrale est retrouvée chez 18,3 % de nos patients en rapport avec la localisation tumorale au niveau central hémisphérique où prennent naissance les filets nerveux du nerf facial.

La paralysie du nerf moteur oculaire externe, retrouvée chez 2,82 % des patients, est en rapport avec l'HTIC et n'a pas de valeur localisatrice ou spécifique.

d- Troubles des fonctions supérieures :

Constituent un facteur pronostic qu'il faut rechercher chez tout malade avec suspicion de GB.

Dans notre série, il s'agit dans 21,13 % des cas de troubles du langage, dans 9,86 % des cas de trouble de la mémoire et un syndrome confusionnel est retrouvé chez 9,86 % de nos malades.

IV. DONNEES PARACLINIQUES :

Dans notre contexte, pour des raisons d'accessibilité, la TDM est l'examen d'imagerie le plus utilisé devant la suspicion d'une tumeur intracrânienne, mais l'IRM reste l'examen de choix pour différencier le GB des autres processus intracrâniens [60].

L'IRM et la TDM permettent d'évoquer le diagnostic de GB, de préciser son siège et l'effet qu'il exerce sur les structures avoisinantes.

Les techniques d'imagerie fonctionnelle, pratiquées dans des centres hyperspecialisés et des centres de recherche médicale, permettent de préciser les limites de la tumeur et ses rapports avec les zones fonctionnelles et de rechercher des critères pronostiques.

1- La tomodensitométrie :

Elle a été réalisée chez 95,77 % de nos patients. Faite en deux temps, avec et sans injection de produit de contraste.

Spontanément, le GB apparaît sous forme d'image hypodense, parfois isodense ou hyperdense, souvent mixte. Les contours sont irréguliers, la tumeur est entourée d'une hypodensité correspondant à l'œdème périlésionnel. Des calcifications peuvent être mises en évidence, traduisant l'ancienneté et la transformation maligne d'un gliome bénin [57]. Un effet de masse, responsable d'engagements cérébraux et d'hydrocéphalie, est souvent visualisé.

La prise de contraste est hétérogène, proportionnelle au degré de néovascularisation. Typiquement le GB apparaît sous forme d'une hypodensité centrale, correspondant à la nécrose ou à une composante kystique, entourée d'une prise de contraste en anneau généralement de faible épaisseur à limites interne et externe irrégulières correspondant à la partie charnue de la tumeur. Cette prise de contraste est entourée d'un œdème péritumoral révélant un aspect en doigt de gant.

Dans notre série, la TDM a permis d'évoquer le diagnostic chez tous nos malades. Elle a objectivé l'existence d'un effet de masse chez 97,18% des malades, avec un engagement sous falcoriel chez 59,15 % des patients et un engagement temporal chez 9,86% des cas, une hydrocéphalie a été retrouvée chez 2,82 % des sujets.

Dans les nouvelles recommandations elle n'est plus indiquée et remplacée par l'IRM en première intention [61,62].

2- L'imagerie par résonance magnétique :

C'est l'examen clé pour le diagnostic des tumeurs cérébrales. Indiquée en première intention, l'IRM pourrait permettre d'éliminer les autres diagnostics différentiels [60,61,62]. Elle n'a été demandée que chez 11,27 % de nos malades.

Elle est réalisée en séquences conventionnelles (T_1 , T_2 et Flair), en séquence de diffusion, séquence de perfusion et en séquence de spectroscopie par résonance magnétique (SRM). Les résultats permettent d'évoquer le diagnostic, de guider l'attitude thérapeutique et d'établir le pronostic.

L'IRM fonctionnelle permet de réaliser une cartographie des aires fonctionnelles corticales pouvant guidée le geste opératoire [60].

2.1. IRM en séquences conventionnelles :

Le GB apparaît généralement comme une masse de signal hétérogène, liée à la présence de foyers nécrotiques et/ou de formations kystiques aux contours irréguliers, en hyposignal T_1 , hypersignal T_2 et Flair. Après injection de gadolinium, un rehaussement hétérogène nodulaire et/ou annulaire est retrouvé dans 98 % des cas [63]. En périphérie de la lésion existe une plage en hyposignal T_1 , hypersignal T_2 , correspondant à l'œdème vasogénique réactionnel associé à un infiltrat tumoral le long des fibres de la substance blanche [60].

2.2. IRM en séquence de diffusion :

Permet d'évaluer la cellularité tumorale, cette séquence a principalement un intérêt dans le diagnostic différentiel des abcès ou des tumeurs hypercellulaires comme les lymphomes et les tumeurs neuroectodermiques primitives.

La séquence de diffusion permet également de prédire le grade histologique des tumeurs astrocytaires [64].

2.3. IRM en séquence de perfusion :

La séquence de perfusion permet d'apprécier la microvascularisation tumorale. Elle fournit des informations fonctionnelles permettant d'identifier les zones les plus actives de la tumeur orientant ainsi les sites d'éventuelles biopsies [60].

Cette séquence permet également de prédire le grade histologique de la tumeur et le pronostic [65,66].

2.4. IRM en séquence de spectroscopie par résonance magnétique :

La SRM est un examen non invasif pour l'exploration du métabolisme tumoral. Les signes de prolifération tumorale sont essentiellement une augmentation de la choline, liée à la synthèse membranaire et une diminution du N-acétyl-aspartate (NAA) (Figure 22). Le métabolisme tumoral étant le plus souvent altéré, la créatinine est en général diminuée. Dans le GB, on aura également la présence d'un doublet de lactate et d'un pic de lipides libres, reflets, respectivement, de l'augmentation du métabolisme anaérobie et de la nécrose cellulaire [67]. La SRM permet également de prédire le grade histologique de la tumeur [68].

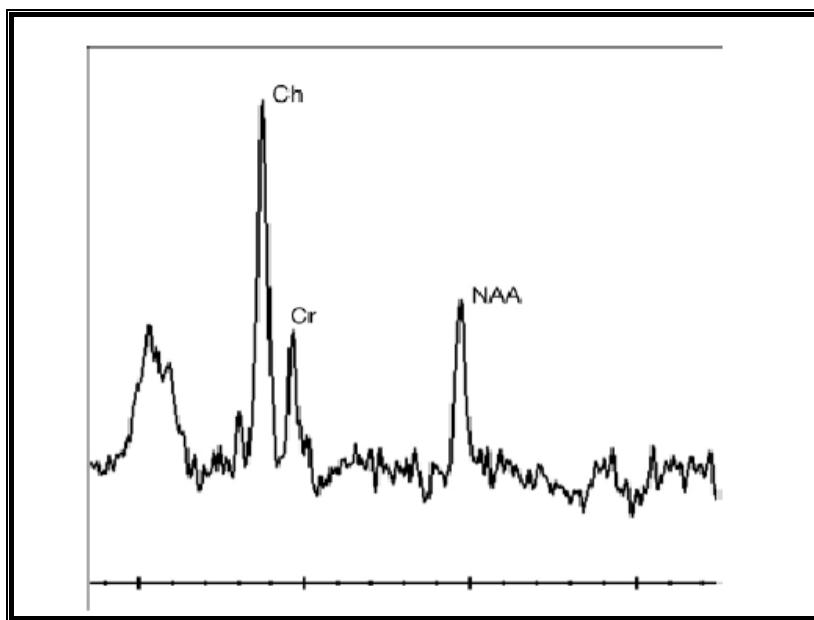


Figure 22 : Spectrogramme par résonance magnétique caractéristique d'une tumeur gliale de haut grade : effondrement du pic de N-acétyl-aspartate, élévation des pics de choline

2.5. IRM fonctionnelle :

L'IRM fonctionnelle utilisant l'effet bold, permet de réaliser une cartographie préopératoire des aires corticales fonctionnelles sensorimotrices permettant de guider le geste opératoire et la réalisation d'acquisitions en vue d'une neuronavigation [69].

3- Tomographie par émission de positons (TEP) :

La tomographie par émission de positons évalue le métabolisme énergétique des tumeurs cérébrales, elle permet le ciblage d'un geste biopsique et de faire le diagnostic différentiel entre radionécrose et récidive tumorale [57].

4- Localisation tumorale : (Tableau XIII)

Les lobes temporaux et frontaux sont les plus touchés, dans environ 30 % des cas pour chacun [70]. Il n'existe pas de différence significative pour l'atteinte de l'un ou de l'autre hémisphère. L'atteinte multifocale est rare.

Dans notre série, l'atteinte temporo-pariétale est la plus fréquente, retrouvée chez 32,39 % des malades. L'atteinte du lobe gauche est retrouvée chez 54,93 % des patients, celle du lobe droit chez 45,07 % des cas. L'atteinte multifocale est retrouvée chez 5,63 % de nos malades.

Tableau XIII : Localisation des glioblastomes dans les différentes séries

Série	Lobe le plus atteint	Hémisphère gauche	Hémisphère droit	Atteinte multifocale
Helseth [6]	–	40,3 %	45 %	–
Chang [71]	–	47,1 %	48,4 %	11,7 %
Elfane [11]	Temporo-pariétal (25,45 %)	43,63 %	29,1 %	7,27 %
Notre série	Temporo-pariétal (32,39 %)	54,93 %	45,07 %	5,63 %

V. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

1- Aspects macroscopiques :

Macroscopiquement, le GB apparaît sous forme de masse tissulaire, de coloration grisâtre, violacée, de consistance granuleuse molle. La tumeur peut être le siège de remaniements kystiques, hémorragiques et nécrotiques [72]. (Figure 23)

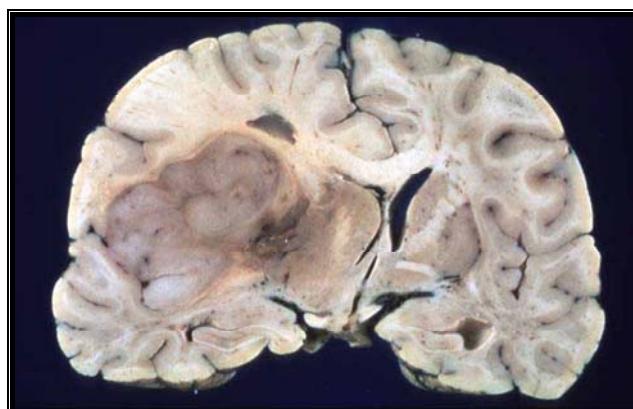


Figure 23 : Aspect macroscopique d'un glioblastome

2- Aspects microscopiques :

Dans notre série, le diagnostic histologique de GB repose sur la classification de l'OMS des tumeurs du système nerveux central. Dans sa version récente publiée en 2007, elle apporte de nouveaux critères dans la classification des GB, basés sur des notions de biologie moléculaire, déterminant des « variants » et des « pattern » parmi les GB.

Plusieurs marqueurs immunohistochimiques peuvent être utilisés en routine, ayant un intérêt diagnostic et pronostic.

2.1. Aspect histologique classique des glioblastomes : [73]

L'aspect histologique du GB se caractérise par une densité cellulaire élevée, des atypies cellulaires et nucléaires, et la fréquence des mitoses.

Les cellules tumorales sont polymorphes et difficiles à caractériser, il peut s'agir de :

- Cellules avec cytoplasme éosinophile abondant évoquant des astrocytes.
- Cellules parfois multinucléées ou géantes avec un aspect granulaire ou lipidisé des cytoplasmes. (Figure 24)
- Cellules plus régulières à noyaux arrondis et membrane nucléaire nette pouvant évoquer des oligodentrocytes. (Figure 25)
- Cellules fusiformes agencées en faisceaux. (Figure 26)
- Cellules indifférenciées de petite taille, dépourvues de cytoplasme.

La vascularisation est anormale avec prolifération microvasculaire. (Figure 27)

Des foyers de nécrose sont visibles, il peut s'agir de larges foyers de nécrose ou de nécrose palissadique. Cette dernière, caractéristique des GB, est représentée par des foyers de petite taille, limités par une assise multicellulaire de cellules ovoïdes d'allure indifférenciées. (Figure 28)

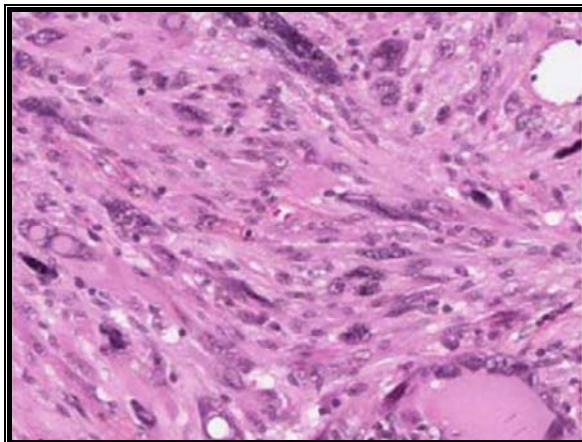


Figure 24 : Cellules tumorales géantes

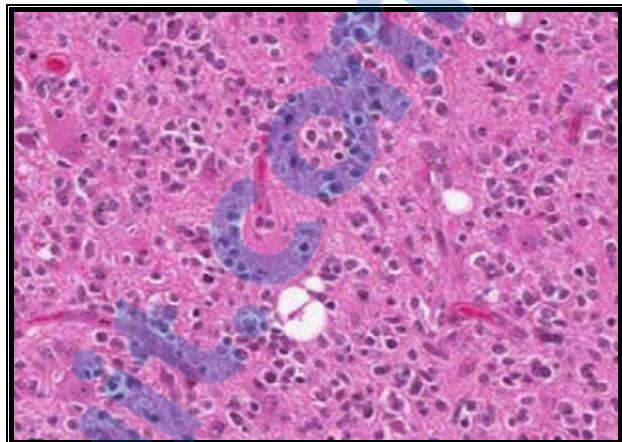


Figure 25 : Cellules rondes pseudooligodendrogliales

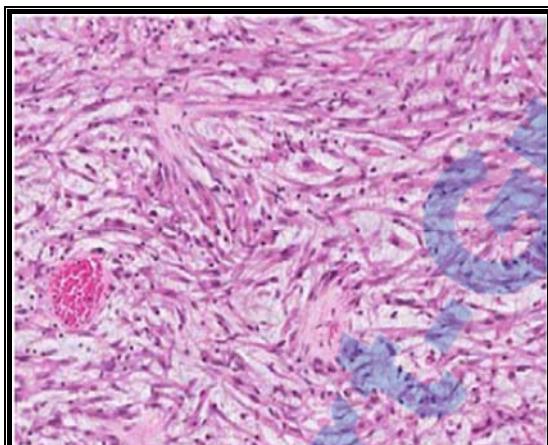


Figure 26 : Cellules fusiformes

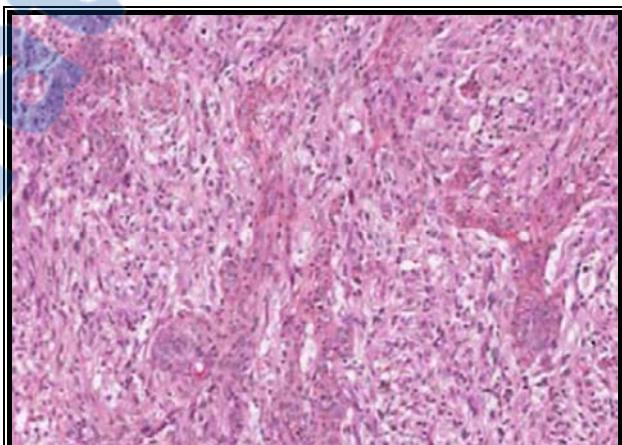


Figure 27 : Prolifération microvasculaire

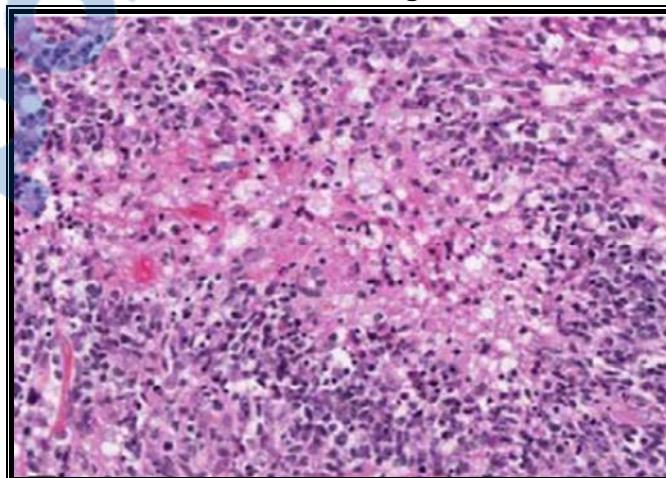


Figure 28 : Nécrose à bordure palissadique

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

a- Protéines du cytosquelette :

Les GB se caractérisent par une expression constante des marqueurs astrocytaires, telle que la protéine gliofibrillaire acide (GFAP). L'expression de la GFAP est variable d'une cellule tumorale à autre, ce qui donne des aspects de « dégradés » caractéristiques. (Figure 29)

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

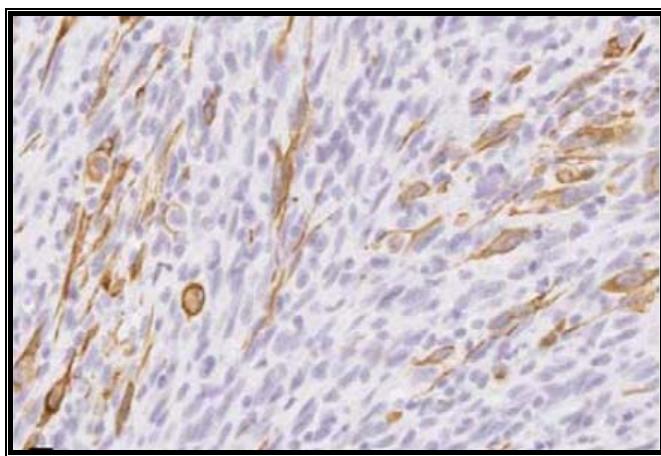


Figure 29 : Expression hétérogène de GFAP en immunohistochimie

b- Protéines du cycle cellulaire et récepteurs de facteurs de croissance :

La fraction de prolifération évaluée avec l'anticorps anti-ki67/Mib1 est généralement élevée dans les GB. Cependant, elle peut varier d'un territoire à l'autre et n'élimine pas le diagnostic si elle est basse [74].

Une forte expression d'EGFR conforte le diagnostic de GB [73]. Il existe une excellente corrélation entre une forte expression de l'EGFR et l'amplification du gène, mais sa valeur pronostic est inconstante [75].

2.3. « Variants » et « pattern » introduits dans la classification OMS 2007 : [72]

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

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

a- Les variants du glioblastome :

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

Gliosarcomes : cette tumeur a un aspect biphasique avec alternance de cellules globuleuses à cytoplasme éosinophile et de cellules plus fusiformes d'aspect mésenchymateux. Le gliosarcome présente un profil génétique plus proche des GB secondaires que des GB primaires.

b- les pattern :

Glioblastomes à petites cellules : se caractérisent par une prolifération monomorphe de cellules arrondies ou ovoïdes à haut rapport nucléocytoplasmique, les noyaux sont hyperchromatiques et les mitoses sont nombreuses. Ils posent un problème de diagnostic différentiel avec les oligodendrogiomes anaplasiques et les tumeurs neuro-ectodermiques primitives.

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

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

Glioblastome avec contingent oligodendroglial : la classification de l'OMS 2007 regroupe sous ce terme les GB qui comportent deux territoires distincts associant des foyers typiques de GB et d'autres similaires à un oligodendroglome anaplasique. Ces tumeurs doivent être distinguées des authentiques oligodendroglomes anaplasiques avec nécrose qui restent de grade III.

VI. METASTASES :

1– Fréquence :

Les métastases systémiques des GB sont très rares, la haute malignité des GB est habituellement considérée comme purement locale. Elles sont présentes dans 0,44 % des GB [76]. Dans notre série, on n'a pas noté de cas de métastases.

2– Délai d'apparition :

Le délai d'apparition des métastases systémiques par rapport aux premiers symptômes de la tumeur primitive est en moyenne d'un an. Elles apparaissent toujours après craniotomie, la chirurgie semble permettre la pénétration des cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques [76].

3– Sites métastatiques :

Les principaux sites métastatiques des GB sont : les ganglions lymphatiques (30–56 %), poumons et plèvres (43–60 %), os surtout les vertèbres (14–30 %) et le foie (13–22 %) [76,77].

VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

Les GB restent des tumeurs majoritairement incurables et source d'un handicap important, leur prise en charge fait appel à une équipe multidisciplinaire où le neurochirurgien joue un rôle central à la phase initiale.

Le traitement standard des GB repose désormais sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

1- Traitement médical :

1.1. Corticoïdes :

Les glucocorticoïdes restent la base du traitement antiœdémateux, elles permettent la régression des déficits et l'amélioration de l'index de Karnofsky après quelques jours de traitements. Il faut noter qu'aucune étude n'a été réalisée pour déterminer le choix de glucocorticoïde, la dose et la durée du traitement [78]. Des doses de charges de 120 mg de méthylprednisolone sont couramment utilisées en cas de déficit focal ou d'hypertension intracrânienne [79].

Les nouvelles recommandations proposent le dexaméthasone à raison de 1mg/kg ou plus si nécessaire en fonction de l'état clinique, avec adjonction d'un traitement protecteur gastrique bloqueur de récepteurs H₂ [80].

Tous nos malades ont bénéficié d'une corticothérapie à base de méthylprednisolone, à la dose de 120 mg en pré et postopératoire.

1.2. Traitement anticomital :

Un traitement anticomital est nécessaire chez les patients qui présentent des crises comitiales. Il faut privilégier les antiépileptiques non inducteurs enzymatiques afin de limiter le risque d'interférence avec les molécules de chimiothérapie [81], les phénitoines, le valproate de

sodium et la carbamazépine sont à éviter. Les nouvelles recommandations proposent le levotiracetam [80].

La place des antiépileptiques à visée prophylactique pendant la période périopératoire reste très discutée. Selon l'Académie américaine de neurologie il y n'a pas d'indication d'un traitement antiépileptique prophylactique au long cours chez les patients qui n'ont jamais présenté de crise [82].

Un traitement anticomital a été prescrit chez tous nos malades en postopératoire et en préopératoire chez les patients ayant présentés des crises comitiales. La molécule utilisée est le valproate de sodium.

1.3. Traitement antalgique, traitement de la fatigue et traitement anxiodepressif :

Un traitement antalgique a été prescrit chez tous nos malades en pré et postopératoire. Il est généralement administré selon les paliers de l'OMS.

Pour la fatigue observée chez les patients atteints de GB, les nouvelles recommandations suggèrent le modafinil ou le methylphenidate [80].

Il faut tenir compte de l'état anxiodepressif des malades et envisager si nécessaire une prise en charge spécialisée.

1.4. Anticoagulants :

Environ 20 à 30 % des patients atteints de GB présentent un épisode thromboembolique veineux, ils doivent bénéficier d'une prévention attentive (bas de contention, HBPM) [38].

Mais les risques d'hémorragie postopératoire sont à mettre en balance avec les risques thromboemboliques pour la prescription et le début d'une thromboprophylaxie [83].

2- La chirurgie :

L'intérêt de la qualité de l'exérèse tumorale a été récemment démontré. Elle a une valeur pronostique, permet d'avoir un diagnostic histologique et diminue l'hypertension intracrânienne. Il peut s'agir de biopsie, de résection partielle ou totale.

La présence de zones cérébrales éloquentes, qui représentent un risque fonctionnel important, constitue de moins en moins une limite dans la chirurgie des GB avec l'avènement de nouvelles techniques d'aide à la résection tumorale.

2.1. La biopsie : [79]

La biopsie peut être réalisée à ciel ouvert ou par stéréotaxie, il peut s'agir de stéréotaxie par cadre ou par neuronavigation. Le taux de diagnostic obtenu par les deux techniques de la biopsie stéréotaxique varie entre 80 et 89 %, d'où l'intérêt de la réalisation de prélèvements étagés.

Quelle que soit la technique utilisée, la biopsie doit suivre certaines règles :

- Être de bonne qualité, le tissu ne doit pas être altéré, ni broyé, ni coagulé. L'idéal est le prélèvement à la curette.
- Être suffisamment représentatif de la tumeur.
- Être quantitativement suffisant pour permettre une analyse histologique conventionnelle, des analyses cytogénétiques et moléculaires, ainsi qu'une conservation en tumorothèque.

L'examen extemporané peut être utile, il est même indispensable avant d'administrer une thérapie locale.

Dans notre série, 11,27 % des patients ont bénéficié d'une biopsie, dont 7,04 % de biopsie à main levée et 4,23 % à ciel ouvert.

2.2. La résection tumorale :

La résection tumorale doit être en règle la plus large possible. Les travaux récents ont affirmé sa valeur pronostic.

L'exérèse macroscopiquement complète peut se définir comme : impression par le chirurgien d'avoir réséqué tout le tissu tumoral et que les marges de la résection sont passées en tissu cérébral d'aspect macroscopiquement normal [79]. Les nouvelles recommandations tendent à abandonner cette définition au profit d'une nouvelle définition basée sur l'imagerie postopératoire immédiate. Une résection complète se définit sur une imagerie postopératoire (48 heures après), TDM ou plus volontiers IRM en séquence T_1 avec injection de gadolinium, par la disparition de toutes les prises de contraste [84].

Dans notre série, on a adopté la définition classique de l'exérèse tumorale, elle est complète chez 42,45 % des malades et partielle chez 46,48 % des cas. Le Tableau XIV compare nos résultats avec ceux de la littérature.

Tableau XIV : Exérèse tumorale dans la littérature

Série	Résection		Biopsie
	Complète	Partielle	
Combs [10]	26,41 %	41,5 %	32,07 %
Mineo [9]	42 %	52 %	6 %
Helseth [6]		91,1 %	8,9 %
Elfane [11]	9,09 %	6,36 %	69,09 %
Notre série	42,45 %	46,48 %	11,27 %

2.3. Technique chirurgicale : [79]

Les nouvelles recommandations préfèrent la tumorectomie par aspiration ultrasonique, permettant un respect maximum des fonctions cérébrales, à la lobectomie réglée qui doit être réservée exclusivement aux tumeurs fronto et temporopolaires.

Il a été démontré qu'une exérèse tumorale complète est corrélée à une plus longue survie, il paraît alors licite d'opérer des GB en zones éloquentes, si on prend le soin de s'entourer des techniques de cartographie.

Il est impératif alors pour le neurochirurgien, avant d'aborder un GB, de se poser les questions suivantes :

- Quels sont les symptômes persistants après la corticothérapie (liés à l'infiltration par la tumeur plutôt qu'à l'effet de masse) ?
- Quelles sont les fonctions cérébrales localisées autour de la tumeur ?
- Quels risques pour ces fonctions fait courir la voie d'abord et la résection autour de la tumeur ?
- Quel handicap est tolérable, pour ce patient, par rapport au bénéfice de l'exérèse ?

2.4. Aides techniques à la résection :

Les techniques qui facilitent et permettent une exérèse tumorale complète ont rapidement progressé. Ces techniques permettent, soit d'apprécier les limites de la tumeur (neuronavigation, échographie peropératoire, IRM peropératoire, chirurgie en fluorescence), soit de repérer les zones éloquentes (cartographie corticale, neuronavigation fonctionnelle).

Parmi les techniques permettant de préciser les limites de la tumeur, seule la chirurgie guidée par fluorescence a été validée par une phase III. Après administration orale trois heures avant l'intervention, la fluorescence est visualisée en peropératoire à l'aide d'un microscope avec une source de lumière ultraviolette et des filtres adaptés. Elle permet l'augmentation du taux de la résection complète de 36 à 65 % [85].

3- Traitements antitumoraux locaux :

Le neurochirurgien peut profiter du geste opératoire pour l'administration de traitements antitumoraux locaux. Il peut s'agir d'agents cytotoxiques, d'agents radioactifs ou d'agents de la thérapie génique.

3.1. Chimiothérapie locale :

Le Gliadel® a été approuvé en France en 1998 pour le traitement des récidives de GB, il permet d'augmenter la survie de 20 à 28 semaines. Il s'agit d'implants biodégradables contenant chacun 7,7 mg de carmustine [86].

Une extension de l'indication a été obtenue en 2005 en association avec la chirurgie et la radiothérapie, chez les GB nouvellement diagnostiqués, suite à une nouvelle étude de phase III randomisée à double insu [87].

L'association du Gliadel® avec la radiochimiothérapie par témozolomide est en cours d'évaluation, aucune étude randomisée de phase III n'a pu encore voir le jour [86].

La chimiothérapie locale expose au risque d'infection du site opératoire, de fuite du liquide cérébrospinal, d'œdème malin et de problèmes de cicatrisation, elle doit être réalisée par une équipe expérimentée et bien entraînée.

3.2. Immunotoxines :

Ce nouveau type de molécules associe un ligand connu pour se lier à des molécules exprimées à la surface des cellules tumorales (EGFR, TNFR...) et une toxine dérivée de bactéries. La particularité de ces molécules est de nécessiter une administration par microperfusion au travers de cathéters placés dans le foyer opératoire, reliés à une pompe externe [88]. Ces molécules sont encore en cours d'évaluation.

3.3. Thérapie génique :

Elle repose sur l'administration locale de virus ou de cellules manipulées génétiquement.

Seules deux études randomisées de phase III ont été réalisées :

- La première, avec résection chirurgicale suivie de radiothérapie, associée à un traitement local par rétrovirus porteur d'un gène suicide. Malheureusement, cette étude n'a pas démontré un gain de survie significatif [89].

- La seconde, associait au traitement de référence des GB, l'administration locale d'adénovirus porteur de gène suicide. Deux cent cinquante patients ont été inclus et les résultats définitifs sont toujours en attente [90].

3.4. Radiothérapie locale :

Les essais cliniques les plus récents utilisent des implants ou ballons gonflables moulant la cavité de résection, combiné à l'Iode¹²⁵. Mais aucune étude randomisée récente de phase III n'a été réalisée, et une revue récente de la littérature a confirmé l'absence de données solides concernant l'utilisation de la brachythérapie dans le GB [91].

4- La radiothérapie :

La radiothérapie des GB pose le problème de radiorésistance et le problème de détermination du volume précis à irradier.

Il est recommandé de limiter le volume cible à irradier au volume tumoral macroscopique défini par l'imagerie, additionné d'une zone périphérique de sécurité de 20 mm dans les trois dimensions de l'espace. En cas d'exérèse complète, la cible sera constituée par le volume délimitant la zone opératoire et une marge de sécurité située à 20 mm des bords de la cavité opératoire [80].

4.1. Radiothérapie exclusive : [92]

Elle a confirmé son intérêt chez les patients âgés de plus de 70 ans et ayant un indice de Karnofsky supérieur à 70 %, suite à une étude qui a comparé les meilleurs soins palliatifs versus radiothérapie exclusive. La moyenne de survie est passée de 16,9 semaines chez les patients ayant reçu des soins palliatifs à 29,1 semaines chez les patients traités par radiothérapie exclusive, sans altération de la qualité de vie ou des fonctions cognitives.

Elle est administrée à la dose de 50 grays, en fraction de 1,8 gray, cinq jours par semaine, après confirmation histologique par biopsie stéréotaxique.

4.2. Radiochimiothérapie : [92]

Il est admis actuellement que le traitement des patients de moins de 70 ans atteints d'un GB associe une radiochimiothérapie concomitante postopératoire délivrant 60 grays en 30 fractions de 2 grays, cinq jours par semaine pendant six semaines, associé à du temozolamide 75 mg/m², par jour pendant six semaines sans interruption, suivie de six cures de temozolamide adjuvant à la dose de 150–200 mg/m² par jour pendant cinq jours, tous les 28 Jours.

Pour des raisons de moyens financiers, un grand nombre de nos malades n'avait pas accès à un traitement adjuvant. Une radiothérapie exclusive a été réalisée chez 28,27 % de nos malades et en association avec la chimiothérapie chez 33,8 % de nos patients. Le temozolamide a été introduit dans le protocole de chimiothérapie en 2009.

4.3. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une option pour augmenter localement la dose d'irradiation. Elle permet de délivrer en une seule ou un petit nombre de séances une forte dose dans un petit volume.

Une revue récente de la littérature [93] n'a pas trouvé un grand intérêt de cette technique comparée au traitement standard des GB nouvellement diagnostiqués. Cependant, elle peut être envisageable pour les récidives et elle doit être discutée au cas par cas.

4.4. Complications : [92]

La radionécrose cérébrale constitue une complication redoutable de la radiothérapie, elle apparaît après un délai de 6 à 18 mois.

Son diagnostic repose sur l'IRM avec séquence de perfusion, diffusion et spectroscopie, ainsi que par TEP. Elle pose un diagnostic différentiel avec une véritable ou une pseudoprogression.

Le traitement repose sur l'association de corticoïdes, d'anticoagulants et d'oxygénothérapie hyperbare.

5- La chimiothérapie :

Comme cité dans le chapitre précédent, une chimiothérapie à base de témozolomide concomitante à la radiothérapie postopératoire et adjuvante constitue le protocole adopté actuellement dans le traitement des GB chez les malades âgés de moins de 70 ans. Ce protocole a permis l'amélioration de la moyenne de survie de 12,1 mois pour la radiothérapie seule à 14,6 mois pour l'association radiochimiothérapie, avec amélioration significative de la survie à 2 ans qui est passée de 10,4 % à 26,5 % [80].

Le témozolomide est un agent alkylant de deuxième génération, qui peut être administré par voie orale et donc être utilisé en ambulatoire. Il a une bonne diffusion à travers la barrière hématoencéphalique et dans le liquide céphalorachidien, il a également une distribution intratumorale préférentielle [94].

La chimiothérapie par témozolomide peut se compliquée de lymphopénie sévère, d'infection surtout à *Pneumocystis carini* (un traitement préventif systématique s'impose), de thrombopénie et de leucoencéphalopathie [94].

La méthylation du promoteur de l'O6-méthylguanine DNA méthyl transférase (MGMT) semble être un facteur pronostic conditionnant la réponse à la chimiothérapie [95].

Dans notre série la chimiothérapie a été administrée chez 33,08 % de nos malades, toujours en association avec la radiothérapie. Elle était à base de vincristine, cisplatine et étoposide. L'utilisation du témozolomide a commencé à partir de 2009.

6- Les thérapies ciblées :

Comme cité dans le chapitre « Oncogenèse et bases biologiques », plusieurs molécules biologiques interviennent dans la pathogénie des GB. Ces molécules constituent des cibles thérapeutiques en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques.

6.1. Cibler l'EGFR :

L'EGFR est amplifié et surexprimé dans les GB. Le gefitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs sélectifs, actifs oralement, de la tyrosine kinase EGFR qui ont été testés dans le traitement des GB [96,97]. Cependant, seulement 10 à 20 % des patients répondent aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR.

Une phase II d'essai clinique associant l'erlotinib au témozolomide durant et après radiothérapie chez 65 patients en première ligne de traitement du GB semble augmenter la survie par rapport au traitement conventionnel [98].

Le nimotuzumab, un anticorps monoclonal ciblant l'EGFR, est entré en phase III d'essai clinique en première ligne de traitement des patients atteints de GB [99].

6.2. Cibler PI3K :

L'exelixis est un inhibiteur sélectif de PI3K. Une phase II d'essai clinique associant cette molécule au témozolomide pour le traitement des GB en récidive est en cours d'évaluation [100]. La PI3K est une molécule de signalisation cellulaire intervenant dans la prolifération des cellules tumorales.

6.3. Cibler MAPK et Ras :

La voie de signalisation Ras/MAPK intervient dans la prolifération tumorale en induisant la transcription nucléaire. Le tipirnib et le lonafarnib sont des inhibiteurs de cette voie, proposés comme agents anticancéreux potentiels dans le traitement des GB [101].

6.4. Cibler le VEGF :

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

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal anti-VEGF, il a prouvé son intérêt dans le traitement des GB récidivants. L'association bevacizumab avec le témozolomide, durant et après

la radiothérapie, pourrait après la phase III d'essai clinique devenir le premier choix du traitement en première ligne des GB [100].

Le cediranib est un antagoniste du récepteur VEGF, une phase II d'essai clinique, associant le cediranib avec radiothérapie et témozolamide pour les patients ayant un GB nouvellement diagnostiqué, est en cours d'évaluation [100].

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

Les intégrines jouent un rôle dans la migration et l'invasion tumorale. Le cilengitide est un agent anti-cancéreux destiné à bloquer l'adhésion et la migration, des cellules tumorales, médiées par les intégrines $\alpha v\beta 3$ et $\alpha v\beta 3$. Il semble avoir un intérêt dans le traitement des GB nouvellement diagnostiqués chez les patients ayant une méthylation du MGMT [100].

7- Prise en charge des récidives :

En cas de récidive, la chirurgie se discute en fonction de l'accessibilité de la tumeur et l'état général, le but est de préserver l'état fonctionnel du malade. Il est également recommandé l'application de carmustine local, qui semble améliorer la survie des récidives [80].

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

1- Évolution à court terme :

1.1. Mortalité opératoire :

La mortalité opératoire des GB se situait autour de 25 % jusqu'aux années 1965-1970, elle est passée à 5 % dans les années 1980 et à moins de 2 % dans les séries modernes [79].
(Tableau : XV)

Dans notre série, la mortalité opératoire est de 8,46 %.

Tableau XV : Mortalité opératoire selon les différentes séries

Série	Mortalité opératoire
Chang [71]	1,5 %
Anderson [101]	1,7 %
Elfane [11]	14,54 %
Notre série	8,45 %

1.2. État clinique après la chirurgie :

La résection tumorale, si elle ne passe pas par les zones fonctionnelles, permet d'améliorer l'état clinique des malades par son effet décompressif. Dans notre série une amélioration de l'état clinique a été observée chez 7,04 % de nos malades, un état stationnaire chez 36,62 % des cas, une aggravation chez 16,09 % des patients. L'évolution a été imprécise chez 30,98 % de nos malades.

Le tableau XVI compare nos résultats avec une série réalisée dans le centre hospitalier universitaire de Casablanca.

Tableau VI : État clinique après chirurgie

Série	Amélioration	État stationnaire	Aggravation	Imprécise
Elfane [11]	10,9 %	16,38 %	20 %	52,72 %
Notre série	7,04 %	36,62 %	16,09 %	30,98 %

2- Évolution à long terme :

2.1. Récidive :

La période moyenne, entre un traitement optimal et la récidive, rapportée par la littérature est de 6,9 mois [80].

Très probablement, par manque de moyens et en absence de connaissance de l'intérêt du suivi dans la prise en charge des GB, beaucoup de nos malades ont été perdus de vue. L'évolution à long terme n'a pu être précisée que chez 12,68 % de nos malades. Une récidive a été constatée chez 3 malades, avec un délai de 3 à 18 mois est une moyenne de 11,7 mois.

2.2. Survie :

La médiane de survie, après traitement optimal associant exérèse complète et radiochimiothérapie, est de 12 mois. La survie à 1 an, 1,5 et 2 ans sont respectivement 53,5 %, 37,2 % et 23,3 % [103].

Dans notre série la survie n'a pu être précisée que chez trois malades :

- Un malade ayant une survie de 30 mois, âgé de 45 ans et ayant bénéficié d'une exérèse complète avec radiothérapie adjuvante seule.
- Un malade ayant une survie de 15 mois, âgé de 67 ans et ayant bénéficié d'une exérèse complète avec radiothérapie adjuvante seule.
- Un malade ayant une survie de 15 mois, âgé de 56 ans et ayant bénéficié d'une exérèse complète avec radiochimiothérapie adjuvante.

3- Facteurs pronostic :

3.1. Facteurs pronostics cliniques :

a- Age :

Le pronostic du GB est de plus en plus mauvais, au fur et à mesure que l'âge augmente [104]. C'est un facteur pronostic principal, son impact est supérieur à celui des autres facteurs cliniques et biologiques [105].

b- État général :

Un indice de Karnofsky supérieur à 70 ou 80 % est corrélé à une survie plus longue dans les GB [104].

c- Troubles cognitifs :

Il a été démontré que les résultats des tests cognitifs et notamment de mémoire verbale, étaient corrélé de manière indépendante à la survie [105].

3.2. Facteurs pronostics histologiques : [105]

Le nombre de microvaisseaux par champ, la présence de nécrose et le sous type histologique, semblent être des facteurs pronostics du GB.

La médiane de survie passe de 106 à 51 semaines s'il existe plus de 70 microvaisseaux par champ (x200).

Le GB à cellules géantes et la présence d'un contingent oligodendrogliale, semblent être corrélés à un plus bon pronostic.

3.3. Facteurs pronostics radiologiques : [105]

Le volume tumoral, le volume de l'œdème péritumoral et la localisation tumorale semblent être des facteurs pronostics du GB.

Un plus grand volume tumoral, préopératoire et postopératoire, est corrélé à un plus mauvais pronostic.

Un œdème péritumoral important est corrélé à un mauvais pronostic.

La localisation frontale est de plus bon pronostic que les localisations temporaire et pariétale.

3.4. Étendue de la résection chirurgicale :

Il est admis qu'une résection tumorale totale ou subtotale est un facteur majeur de meilleur pronostic dans les GB [105].

3.5. Facteurs pronostics biologiques :

a- Gène TP53 et protéine p53 :

La chimiothérapie et la radiothérapie induisent la mort tumorale par l'intermédiaire des lésions de l'ADN qu'elles provoquent. La perte de la fonction de p53 devrait diminuer ainsi l'efficacité de ces traitements.

Une inactivation de p53 semble être corrélée à une forte chimio et radiorésistance [105].

b- EGFR :

La surexpression de l'EGFR semble être un facteur de mauvais pronostic responsable de radiorésistance [105].

c- Méthylation de MGMT :

La méthylation de MGMT semble être un facteur de mauvais pronostic responsable de chimiorésistance au témozolamide [105].



Conclusion



Il est évident que malgré les progrès actuels en matière de prise en charge et connaissance des mécanismes biologiques, le glioblastome est toujours considéré comme une tumeur létale et hautement maligne.

Cependant, il faut noter qu'une prise en charge optimale, associant exérèse tumorale complète, radiothérapie et chimiothérapie concomitante et adjuvante, a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des malades. Le rôle du clinicien est d'évoquer le diagnostic de tumeur cérébrale devant le moindre signe, avant la détérioration de l'état fonctionnelle qui constitue un facteur pronostic, et demander selon leur disponibilité les investigations appropriées.

L'accompagnement du malade et de sa famille, dans le cadre d'une approche multidisciplinaire associant neurochirurgien, radiologue, anatomopathologiste, oncologue, psychiatre et psychologue, ainsi que l'éducation sur l'intérêt du suivi, doivent faire partie intégrante de la prise en charge des glioblastomes.

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



Annexes



Annexe 1 : fiche d'exploitation

CHU Mohammed VI

Service de neurochirurgie

PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE

Identité :

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
- N° du dossier :
- Date d'entrée :
- Origine :

Antécédents :

ATCDS personnels :

Médicaux : oui non

Si oui, lesquels :.....

Chirurgicaux : oui non

Si oui, lesquels :

Autres :.....

ATCDS familiaux : oui non :

Si oui, lesquels :.....

Données cliniques :

Motif de consultation :.....

Délai d'évolution :.....

Signes cliniques :

Troubles de la conscience : oui non

Si oui, Glasgow :

Syndrome d'HTIC : oui non

Si oui, Céphalées vomissements Troubles visuels

Crises comitiales : oui non

Troubles sensitifs : oui non

PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI

Si oui, type : Hypoesthésie Paresthésie Anesthésie

Troubles moteurs : oui non

Si oui, type : *Monoplégie* *Monoparésie* (*siège* :.....)

Paraplégie *Paraparésie*

Tétraplégie *Tétraparésie*

Hémiplégie *Hémiparésie* (*côté* :.....)

Atteinte d'une paire crânienne : oui non

si oui, type :

Troubles des fonctions supérieures : oui non

Si oui, Langage Mémoire Comportement

Etat général :

Autres :

Données paracliniques :

TDM : Oui Non

Aspect :

Taille :

Côté : Droit Gauche

Nombre : Unique Multiple

Localisation :

Signes associées :

IRM : Oui Non

Aspect :

Taille :

Côté : Droit Gauche

Nombre : Unique Multiple

Localisation :

**PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI**

Signes associées :

Autres examens radiologiques :

Rx thorax

Autres :

Biologie :

Bilan préopératoire

Autres :

Prise en charge thérapeutique :

Médical :

Traitements anticonvulsivant

Corticoïdes

Antalgiques

Autres :

Chirurgical :

Voie d'abord :

Exérèse large

Exérèse partielle

Biopsie

Suites opératoires :

Séjour en réanimation : oui non

Si oui, Durée :

Suites simples : oui non

Suites compliquées : oui non

Si oui :

 Déficit neurologique Complications infectieuses

 Complications hémorragiques Oedème post-opératoire

PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN DU CHU MOHAMMED VI

Complications décubitus : oui non

si oui, type :

Autres :

Radiothérapie (RTH) :.....

Chimiothérapie (CTH) :.....

Evolution :

Evolution à court terme :

Amélioration de l'état neurologique

Aggravation de l'état neurologique

État stationnaire

Imprécise

Décès

Evolution à long terme :

Si oui, délai :

Survie :

Imprécise



Résumés



Résumé

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus agressive. Malgré les progrès thérapeutiques, son pronostic reste sombre.

Du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2009, 71 cas de glioblastomes ont été pris en charge dans le service de neurochirurgie du CHU Mohamed VI de Marrakech. Ces lésions ont représenté 20,34 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales hospitalisées durant la même période.

Le sexe ratio est de 2,73 montrant une nette prédominance masculine, la moyenne d'âge est de 54,42 ans et la symptomatologie clinique est dominée par un syndrome d'hypertension intracrânienne.

La TDM a été réalisée chez 95,77 % des malades et l'IRM chez 11,27 % des cas, elles ont permis d'évoquer le diagnostic chez tous les malades. La localisation temporo-pariétale était la plus fréquente. L'hémisphère gauche a été touché dans 54,93% des cas et le droit dans 45,07 % des cas.

L'exérèse chirurgicale était complète chez 42,25 % des cas et partielle chez 46,48 % des malades. 11,27 % ont bénéficié d'une biopsie.

61,67 % des malades ont bénéficié d'une radiothérapie, seule chez 28,27 % des cas et en association avec la chimiothérapie chez 33,8 %. La chimiothérapie est administrée chez 33,8% des malades toujours en association avec la radiothérapie, le temozolomide est utilisé à partir de 2009.

La mortalité opératoire était de 8,46 %, une amélioration de l'état clinique a été observée chez 7,04 % des cas, un état stationnaire chez 36,62 % des malades et une aggravation chez 16,09 % des patients.

Une récidive a été constatée chez 4,22 % des cas, avec un délai moyen de 11,7 mois. Un malade de notre série a une survie de 30 mois et 2 autres une survie de 15 mois chacun.

Abstract

Glioblastoma is the most common and the most aggressive type of primary brain tumor. In spite of the therapeutic progress, the prognosis is still severe.

71 cases of glioblastomas were managed from January 1st 2004 to December 31st 2009 in the department of neurosurgery of Mohammed VI University Hospital in Marrakech, where they represent 20,34% of the cases of all brain tumors identified during the same period.

The sex ratio is 2,73 showing a clear male predominance and the median age is 54,42 years old. The clinical symptomatology is dominated by an intracranial hypertension.

Computed tomography was achieved in 95,77% of the cases and MR imaging was achieved in 11,27% of the patients. Temporo-parietal location was the most frequent. The left hemisphere was involved in 54,93% of the cases and the right one was involved in 45,07% of the cases.

Total resection was made in 42,25% of the cases, partial resection was made in 46,48% and a biopsy was made in 11,27% of the patients.

Radiotherapy was made in 61,67% of cases, alone in 28,27% of the cases and associated to chemotherapy in 33,8% of the cases. Chemotherapy was made in 33,8% of the cases always associated to radiotherapy.

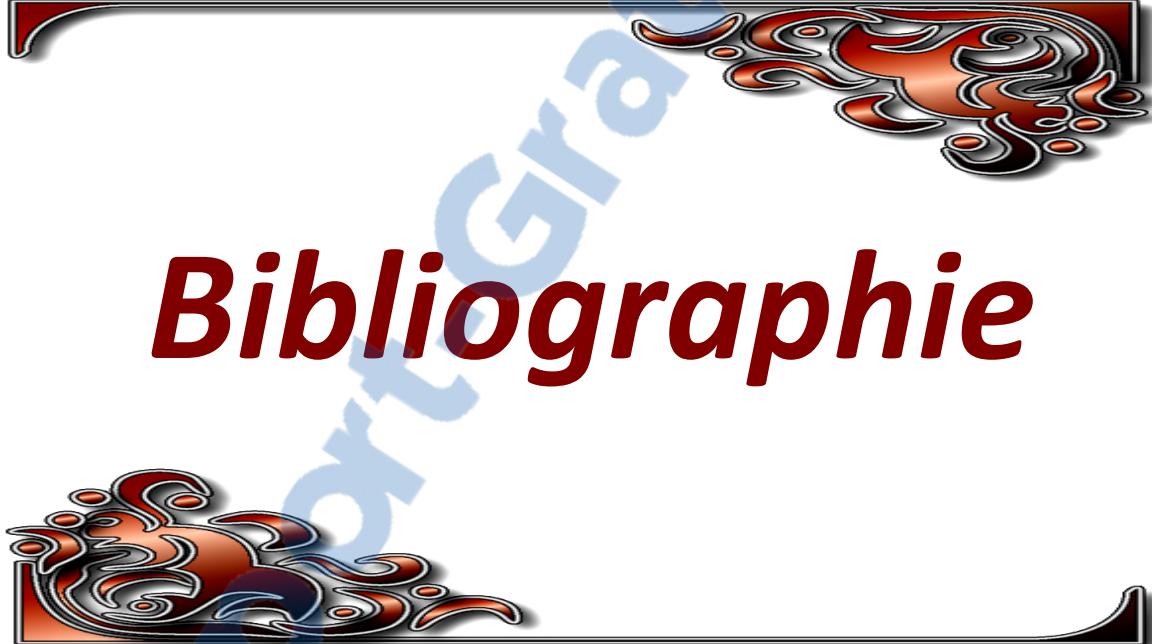
Operative mortality was 8,46%. The evolution was marked by a neurological improvement in 7,04% of the cases; a deterioration in 16,09% of the cases and a stable state in 36,62% of the cases.

We have noticed a recurrence in 4,22% of the cases, the average delay was 11,7 months. The survival was 30 months for one patient and 15 months for 2 others.

PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES SUS TENTORIELS DE L'ADULTE AU SEIN
DU CHU MOHAMMED VI

71

2009	31	2004	1
5	4,42		
		11,27%	95,77%
54,93%			
		45,07%	
46,48%		42,25%	
			11,27%
33,8%		61,67%	
		33,8%	28,72%
7,04%		8,46%	
		16,09%	36,62%
11,7		4,22%	
			15 30



Bibliographie

1. **BRANDES A A, TOSONI A, FRANCESCHI E, RENI M, GATTA G, VECHT C.**
Glioblastoma in adults.
Critical Reviews in Oncology/Hematology 2008; 67: 139-52.
2. **MINEO JF, QUINTIN-ROUE I, LUCAS B, BUBURUBEN V, BESSON G.**
Les glioblastomes : étude clinique et recherche des facteurs pronostiques.
Rev. Neurol. 2002; 41: 4.
3. **LARJAVAARA S, MANTYLA R, SALMINEM T, HAAPASALO H, RAITANEN J.**
Incidence of gliomas by anatomic location.
Neuro. Oncol. 2007; 6 : 316-24.
4. **BALDI I, HUCHET A, BAUCHET L, LOISEAU H.**
Epidemiologie des glioblastomes.
Neurochirurgie 2010; 56 : 433-40.
5. **MCKYNLEY BP, MICHALEK AM, FENSTERMAKER RA, PLUNKETT RJ.**
The impact of age and sex in the incidence of glial tumors in New York state from 1976 to 1995.
J. Neurosurg. 2000; 93: 932-9.
6. **HELSETH R, HELSETH E, JOHANNESEN TB, LANGBERG CW, LOTE K, RONNING P, SCHEIE D, VIK A, MELING TR.**
Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme.
Acta. Neurol. Scand. 2010; 122: 159-67.
7. **DELION M, MORARU C, VON LANGSDORFF D, PAQUIS P, MENEI P.**
Etude des glioblastomes incidents de mai 2006 à mai 2007, Anger-Nice.
Neurochirurgie 2010; 56 : 499-502.
8. **BAUCHET I, MATHIEU-DAUDE H, FABBRO-PERAY P, RIGAU V, FABBRO M, CHINOT O.**
Oncological patterns of care and outcome for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004.
Neuro. Oncol. 2010; 12 : 725-35.
9. **MINEO JF, BORDRON A, BARONCINI M, RAMIREZ C, MAURAGE CA, BLOND S, DAM-HIEU P.**
Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients.
Acta Neurochirugica 2007; 149 : 245-53.

10. COMBS SE, GUTWEIN S, SCHULZ-ERTNER D, VAN KAMPEN M, THILMANN C, EDLER L, WANNENMACHER MM, DEBUS J.
Temozolomide combined with irradiation as postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme.
Strahlentherapie und Onkologie 2005; 181: 372-7.
11. ELFANE M.
Les glioblastomes (à propos de 55 cas).
Thèse de médecine, Casablanca, 2006, n° 94.
12. BROWN M, SCHORT R, BAUER K, LETENDRE D.
Incidence of first primary central nervous system tumors in California. 2001-2005.
J. Neurooncol. 2009; 94 : 249-6.
13. SADETZKI S, ZACH I, CHETRIT A, NASS D, HOFFMAN C.
Epidemiology of gliomas in Israel: a nationwide study.
Neuroepidemiologie 2008; 31: 264-9.
14. HEMMINKI K, LI X.
Familial risks in nervous system tumors.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003; 12 : 1137-42.
15. DEARLOVE JV, FISHER PG, BUFFLER PA.
Family history of cancer among children with brain tumors: a critical review.
J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2008; 30 : 8-14.
16. SHEURER ME, ETZEL CJ, LIU M, EL-ZEIN R, AIREWELE GE.
Aggregation of cancer in first-degree relatives of patients with glioma.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007; 16 : 2491-95.
17. LINOS E, RAINÉ T, ALONSO A, MICHAUD D.
Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis.
J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99, 1544-50.
18. SCHWARTZBAUM J, JONSSON F, AHLBOM A, PRESTON-MARTIN S, LÖNN S.
Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk.
Int. J. Cancer 2003; 106 : 423-8.

19. SHETE S, HOSKING FJ, ROBERTSON IB, DOBBINS SE, SANSON M.
Genomewide association study identifies five susceptibility loci for glioma.
Nat. Genet. 2009; 41 : 899-904.
20. WRENSCH M, JENKINS RB, CHANG JS, YEH RF, XIAO Y.
Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility.
Nat. Genet. 2009; 41 : 905-8.
21. HUNCHAREK M, KUPELNICK B.
A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors.
Neuroepidemiology 2004; 23 : 78-84.
22. LOISEAU H, HUCHET A, RUE M, COWPPLI-BONY A, BALDI I.
Epidemiology of primary brain tumor.
Rev. Neurol. 2009; 165 : 650-70.
23. MANDELZWEIG L, NOVIKOV I, SADETZKI S.
Smoking and risk of glioma : a meta-analysis.
Cancer Causes Control 2009; 20 : 1927-38.
24. HOGERVORST JG, SCHOUTEN LJ, KONINGS EJ, GOLDBOHM RA, VAN DEN BRANDT PA.
Dietary acrylamide intake and brain cancer risk.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009; 18 : 1663-6.
25. TEDESCHI-BLOK N, LEE M, SISON JD, MIIKE R, WRENSCH M.
Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study.
BMC Cancer 2006; 6 : 148.
26. BRENNER AV, LINET MS, SHAPIRO WR, SELKER RG, FINE HA.
Season of birth and risk of brain tumors in adults.
Neurology 2004; 63 : 276-81.
27. WRENSCH M, WEINBERG A, WIENCKE J, MIIKE R, SISON J.
History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpes viruses among adults with glioma and controls.
Am. J. Epidemiol. 2005; 161 : 929-38.

28. SCHEURER ME, EL-ZEIN R, THOMPSON PA, ALDAPE KD, LEVIN VA.
Long-term anti-inflammatory and antihistamine medication use and adult glioma risk.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008; 1277-81.

29. HUANG K, WHELAN EA, RUDER AM, WARD EM, DEDDENS JA.
Reproductive factors and risk of glioma in women.
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004; 13 : 1583-8.

30. VAN WIJNGAARDEN E, DOSEMECI M.
Brain cancer mortality and potential occupational exposure to lead: findings from the National Longitudinal Mortality Study, 1979-1989.
Int. J. Cancer 2006 ; 119 : 1136-44.

31. SCHLEHOFER B, HETTINGER I, RYAN P, BLETTNER M, PRESTON-MARTIN S.
Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an international case control study of adult brain tumours.
Int. J. Cancer 2005; 113 : 116-25.

32. PROVOST D, CANTAGREL A, LEBAILLY P, JAFFRE A, LOYANT V.
Brain tumours and exposure to pesticides:a case-control study in southwestern France
Occup. Environ. Med. 2007; 64 : 509-14.

33. SHIM YK, MLYNAREK SP, VAN WIJNGAARDEN E.
Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S.Atlanticcoast childhood brain cancer study.
Environ. Health Perspect. 2009; 117 : 1002-6.

34. NEGLIA JP, ROBISON LL, STOVALL M, LIU Y, PACKER RJ.
Newprimary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.
J. Natl. Cancer Inst. 2006; 98 : 1528-37.

35. KARIPIDIS KK, BENKE G, SIM MR, YOST M, GILES G.
Occupational exposure to low frequency magnetic fields and the risk of low grade and high grade glioma.
Cancer Causes Control 2007; 18 : 305-13.

36. KUNDI M.
The controversy about a possible relationship between mobile phone use and cancer.
Health Perspect. 2009; 117 : 316-24.

37. FIGARELLA-BRANGER D, COLIN C, TCHOGHANDJIAN A, BAEZA N, BOUVIER C.
Glioblastomes : oncogenèse et bases biologiques.
Neurochirurgie 2010; 56 : 441-8.

38. DUCRAY F, CHINOT O.
Glioblastomes : aspects moléculaires et prise en charge actuelle.
Oncologie 2009; 11 : 67-71.

39. SINGH SK, CLARKE ID, HIDE T.
Cancer stem cells in nervous system tumors.
Oncogene 2004; 23 : 7267-73.

40. PARSONS DW, JONES S, ZHANG X.
An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme.
Science 2008; 321 : 1807-12.

41. THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK PROJECT
Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways .
Nature 2008; 455 : 1061-8.

42. DE TAYRAC M, MOSSER J.
Catégorisation des glioblastomes : typologie et profilage du génome.
Neurochirurgie 2010; 56 : 464-6.

43. FURNARI FB, FENTON T, BACHOO RM.
Malignant astrocytic glioma : genetics, biology, and paths to treatment.
Genes Dev 2007 ; 21: 2683-710.

44. LYDEN D, HATTORI K, DIAS S, COSTA C, BLAIKIE P, BUTROS I, CHADBURN A, HAISSIG B, MARKS W, WITTE I, WU Y, HICKLIN D, ZHU Z, HACKETT NR, CRYSTAL RG, MOORE MA, HAJJAR KA, MANOVA K, BENEZRA R, RAFII S.
Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth.
Nat. Med. 2001; 7 : 1194-201.

45. FOLKMAN J.
Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease
Nat. Med. 1995; 1 : 27-31.

46. HANAHAN D, FOLKMAN J.
Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis.
Cell 1996; 86 : 353-64.

47. ZHONG H, DE MARZO AM, LAUGHNER E, LIM M, HILTON DA, ZAGZAG D, BUECHLER P, ISAACS BB, SEMENZA GI, SIMONS JW.
Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases.
Cancer Res. 1999; 59 : 5830-5.

48. ACKER T, PLATE KH.
Hypoxia and hypoxia inductive factor (HIF) as important regulators of tumor physiology.
Cancer Treat Res. 2004; 117 : 219-48.

49. KAAFARANI I, FERNANDEZ-SAUZE S, BERENGUER C, CHINOT O, DELFINO C, DUSSEZ C, METELLUS P, BOUDOURESQUE F, MABROUK K, GRISOLI F, FIGARELLA-BRANGER D, MARTIN PM, OUAFIK L.
Targeting adrenomedullin receptors with systemic delivery of neutralizing antibodies inhibits tumor angiogenesis and suppresses growth of human tumor xenografts in mice.
FASEB J. 2009; 23 : 3424-35.

50. MAHESPARA R, READ TA, LUND-JOHANSEN M, SKAFTMESMA KO, BJERKVIG R, ENGEBAATEN O.
Expression of extracellular matrix components in a highly infiltrative in vivo glioma model.
Acta Neuropathol. 2003; 105 : 49-57.

51. ASANO K, DUNTSCH CD, ZHOU Q, WEIMAR JD, BORDELON D, ROBERTSON JH, POURMOTABBED T.
Correlation of N-cadherin expression in high grad gliomas with tissue invasion.
J. Neurooncol. 2004; 70 : 3-15.

52. RANUNCOLO SM, LADELA V, SPECTERMAN S, VARELA M, LASTIRI J, MORANDI A, MATOS E, BAL DE KIERJOFFE E, PURICELLI I, PALLOTTA MG.
CD44 expression in humain gliomas.
J. Surg. Oncol. 2002; 79 : 30-5.

53. LAKA SS, GONDI CS, YANAMANDRA N, OLIVERO WC, DINH DH, GUJRATI M, RAO JS.
Inhibition of cathepsin b and MMP-9 gene expression in glioblastoma cell line via RNA interface reduces tumor cell invasion, tumor growth and angiogenesis.
Oncogene 2004; 23 : 4681-9.

54. COLIN C, VOUTSINOS-PORCHE B, NANNI I, FINA F, METELLUS P, INTAGLIATA D, BAEZA N, BOUVIER C, DELFINO C, LOUDOU A, CHINOT O, LAH T, KOS J, MARTIN PM, OUAFIK L, FIGARELLA-BRANGER D.
High expression of cathepsin B and plasminogen activator inhibitor type-1 are strong predictors of survival in glioblastomas.
Acta Neuropathol. 2009; 118 : 745-54.

55. BELLAIR AC, HUNTER SB, BRAT DJ, TAN C, VAN MEIR EG.
Microregional extracellular matrix heterogeneity in brain modulates glioma cell invasion.
Int J Biochem Cell Biol. 2004;36 : 1046-69.

56. GREGORY A, CHRISTOFORIDIS JC, GRECULA HERBERT NB, ALLAHYART KG, AMIR AM.
Visualization of microvascularity in glioblastoma multiforme with 8-T-high-spatial-resolution MR imaging.
Am J Neuroradiol. 2002 ; 23 : 1553-6.

57. CHATEL M, FRENAY M, LEBRUN C, FAUCHON F.
Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes.
EMC-Neurologie 2005 ;2 : 257-78.

58. HWANG SL, LIN CL, LEE KS.
Factors influencing seizures in adults patient with supratentorial astrocytic tumors
Acta Neurochirurgica 2004; 146 : 589-94.

59. NATAF F.
La neurochirurgie conservatrice.
Bull Cancer 2002 ;89 : 1053-60.

60. LONJON M, MONDOT L, LONJON N, CHANALET S.
Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie.
Neurochirurgie 2010; 56 : 449-54.

61. OLSON JJ , FADUL CE, BRAT DJ, MUKUNDAN S, RYKEN TC.
Management of newly diagnosed glioblastoma: guidelines development, value and application.
J Neurooncol 2009; 93:1-23.

62. MUKUNDAN S, HOLDER C, OLSON JJ.
Neuroradiological assessment of newly diagnosed glioblastoma.
J Neurooncol 2008 ; 89: 259-69.

63. LAW M, YANG S, WANG H, BABB JS, JOHNSON G, CHA S, KNOPP EA, ZAGZAG D.
Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging.
J Neuroradiol. 2003; 24 : 1989-98.

64. SUGAHARA T, KOROGI Y, KOCHI M, IKUSHIMA I, SHIGEMATU Y, HIRAI T, OKUDA T, LIANG L, GE Y, KOMOHARA Y, USHIO Y, TAKAHASHI M.
Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas.
J Magn Reson Imaging. 1999; 9 : 53-60.

65. LAW M, YANG S, BABB JS, KNOPP EA, GOLFINOS JG, ZAGZAG D, JOHNSON G.
Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade.
Am J Neuroradiol. 2004; 25 : 746-55.

66. HIRAI T, MURAKAMI R, NAKAMURA H, KITAJIMA M, FUKUOKA H, SASAO A, AKTER M, HAYASHIDA Y, TOYA R, OYA N, AWAI K, IYAMA K, KURATSU JI, YAMASHITA Y.
Prognostic value of perfusion MR imaging of high-grade astrocytomas: long-term follow-up study.
Am J Neuroradiol. 2008; 29 : 1505-10.

67. NEGENDANK WG, SAUTER R, BROWN TR, EVELHOCH JL, FALINI A, GOTSIS ED, HEERSCHAP A, KAMADA K, LEE BC, MENGEOT MM, MOSER E, PADAVIC-SHALLER KA, SANDERS JA, SPRAGGINS TA, STILLMAN AE, TERWEY B, VOGL TJ, WICKLOW K, ZIMMERMAN RA.
Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study
J Neurosurg. 1996; 84 : 449-458.

68. SHIMIZU H, KUMABE T, SHIRANE R, YOSHIMOTO T.
Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas.
Am J Neuroradiol. 2000; 21 : 659-65.

69. PUJOL J, DEUS J, ACEBES JJ, VILLANUEVA A, APARICIO A, SORIANO-MAS C, ORTIZ H, CONESA G.
Identification of the sensorimotor cortex with functional MRI: frequency and actual contribution in a neurosurgical context.
J Neuroimaging. 2008; 18 : 28-33.

70. **SALCMAN M.**
Survival in glioblastoma: historical perspective.
Neurosurgery. 1980; 7 : 435-9.

71. **CHANG SM, PARNEY IF, HUANG W, ANDERSON FA JR, ASHER AL, BERNSTEIN M, LILLEHEI KO, BREM H, BERGER MS, LAWS ER.**
Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma.
JAMA. 2005; 293 : 557-64.

72. **STEVENS A, LOWE J.**
Anatomie Pathologique générale et spéciale.
De Boeck 1997.

73. **FIGARELLA-BRANGER D, BOUVIER C, MOROCH J, MICHALAK S, BUREL-VANDENBOS F.**
Classification morphologique des glioblastomes.
Neurochirurgie 2010 ; 56 : 459-63.

74. **KLEIHUES P, ALDAPE KD, BRAT DJ, BIERNAT W, BIGNER DD.**
Glioblastoma in : WHO classification of tumors of the central nervous system.
IARC Press. Lyon 2007 ; 33-49.

75. **COULIBALY B, NANNI I, QUILICHINI B, GAUDART J, METELLUS P, FINA F.**
EGFR in glioblastomas : correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis.
Hum. Pathol. 2010; 41 : 15-23.

76. **DENIER C, CARPENTIER AF, MOKHTARI K, DELATTRE JY.**
Glioblastomes cérébraux et métastases systémiques.
Rev Neurol 2001;157 : 1531-4.

77. **BEAUCHESNE P, SOLER C, MOSNINER F.**
Diffuse vertebral body metastasis fro a glioblastoma multiforme : a technetium-99m sestamibi single-photon emission computerided tomography study.
J Neurosurg 2000; 93 : 887-90.

78. **PIETTE C, MUNAUT C, FOUDART JM, DEPREZ M.**
Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench.
Acta Neuropathol. 2006; 112(6):651-64.

79. MENEI P, METELLUS P.
Traitement chirurgical des glioblastomes.
Neurochirurgie 2010, 56(6) : 477-82.

80. PAQUIS P, MENEI P.
Conclusions – Les glioblastomes. Standards, options, recommandations.
Neurochirurgie 2010 ; 56(6) : 503-7.

81. DRAPPATZ J, SCHIFF D, KESARI S, NORDEN AD, WEN PY.
Medical management of brain tumor patients.
Neurol Clin. 2007; 25(4) : 1035-71.

82. GLANTZ MJ, COLE BF, FORSYTH PA, RECHT LD, WEN PY, CHAMBERLAIN MC, GROSSMAN SA, CAIRNCROSS JG.
Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.
Neurology. 2000;54(10) : 1886-93.

83. WHITE RH, CHEW H, WUN T.
Targeting patients for anticoagulant prophylaxis trials in patients with cancer: who is at highest risk?
Thromb Res. 2007;120 Suppl 2 : 529-40.

84. MENEI P, CAPELLE L, GUYOTAT J, FUENTES S, ASSAKER R, BATAILLE B, FRANÇOIS P, DORWLING-CARTER D, PAQUIS P, BAUCHET L, PARKER F, SABATIER J, FAISANT N, BENOIT JP.
Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from biodegradable microspheres for the radiosensitization of malignant glioma: a randomized phase II trial.
Neurosurgery. 2005; 56(2) : 242-8.

85. STUMMER W, PICHLMAYER U, MEINEL T, WIESTLER OD, ZANELLA F, REULEN HJ.
Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.
Lancet Oncol. 2006 ; 7(5) : 392-401.

86. MENEI P, METELLUS P.
Traitements antitumoraux locaux.
Neurochirurgie 2010 ; 56 (6) : 483-5.

87. WESTPHAL M, HILT DC, BORTEY E, DELAVault P, OLIVARES R, WARNKE PC, WHITTLE IR, JÄÄSKELÄINEN J, RAM Z.
A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma.
Neuro Oncol. 2003; 5(2) : 79-88.

88. BIDROS DS, LIU JK, VOGELBAUM MA.
Future of convection-enhanced delivery in the treatment of brain tumors.
Future Oncol. 2010; 6(1) : 117-25.

89. RAINOV NG.
A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme.
Hum Gene Ther. 2000; 11 (17) : 2389-401.

90. DÜZGÜNES N.
Sitimogene ceradenovec, a gene therapeutic for the treatment of glioma.
Curr Opin Mol Ther. 2008; 10 (2) : 187-95.

91. LIU BL, CHENG JX, ZHANG X, ZHANG W.
Controversies concerning the application of brachytherapy in central nervous system tumors.
J Cancer Res Clin Oncol. 2010; 136 (2) : 173-85.

92. BONDIAU PY, FAUCHON F, JADAUD E, PAQUIS P.
Radiothérapie des glioblastomes de l'adulte.
Neurochirurgie 2010 ; 56 (6) : 486-90.

93. CLAVIERA JB, VOIRINB J, KEHRLIB P, NOËLA G.
Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade : une revue de la littérature.
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14 : 739-54.

94. CHINOT O, SOULIER P, FRENAY M.
Chimiothérapie et traitements ciblés des glioblastomes.
Neurochirurgie 2010 ; 56 (6) : 491-8.

95. HEGI ME, DISERENS AC, GORLIA T, HAMOU MF, DE TRIBOLET N, WELLER M, KROS JM, HAINFELLNER JA, MASON W, MARIANI L, BROMBERG JE, HAU P, MIRIMANOFF RO, CAIRNCROSS JG, JANZER RC, STUPP R.
MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.
N Engl J Med. 2005; 352 (10) : 997-1003.

96. RICH JN, REARDON DA, PEERY T, DOWELL JM, QUINN JA, PENNE KL, WIKSTRAND CJ, VAN DUYN LB, DANCEY JE, MCLENDON RE, KAO JC, STENZEL TT, AHMED RASHEED BK, TOURT-UHLIG SE, HERNDON JE 2ND, VREDENBURGH JJ, SAMPSON JH, FRIEDMAN AH, BIGNER DD, FRIEDMAN HS.
Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma.
J Clin Oncol. 2004; 22(1) : 133-42.

97. RAIZER JJ, ABREY LE, LASSMAN AB, CHANG SM, LAMBORN KR, KUHN JG, YUNG WK, GILBERT MR, ALDAPE KA, WEN PY, FINE HA, MEHTA M, DEANGELIS LM, LIEBERMAN F, CLOUGHESY TF, ROBINS HI, DANCEY J, PRADOS MD.
A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy.
Neuro Oncol. 2010; 12(1) : 95-103.

98. PRADOS MD, CHANG SM, BUTOWSKI N, DEBOER R, PARVATANENI R, CARLINER H, KABUUBI P, AYERS-RINGLER J, RABBITT J, PAGE M, FEDOROFF A, SNEED PK, BERGER MS, MCDERMOTT MW, PARSA AT, VANDENBERG S, JAMES CD, LAMBORN KR, STOKOE D, HAAS-KOGAN DA.
Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma.
J Clin Oncol. 2009; 27 (4) : 579-84.

99. ALLAN DG.
Nimotuzumab: evidence of clinical benefit without rash.
Oncologist. 2005; 10(9) : 760-1.

100. DJEDID1 R, TOMASI1 O, HAIDARA A, RYNKOWSKI M, LEFRANC F.
Traitement des glioblastomes à l'aube de 2010.
Rev Med Brux 2009; 30 : 496-505.

101. FOULADI M, NICHOLSON HS, ZHOU T, LANINGHAM F, HELTON KJ, HOLMES E, COHEN K, SPEIGHTS RA, WRIGHT J, POLLACK IF.
A phase II study of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, in children with recurrent or progressive high-grade glioma, medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor, or brainstem glioma: a Children's Oncology Group study.
Cancer. 2007; 110(11) : 2535-41.

102. SAWAYA R, HAMMOUD M, SCHOPPA D, HESS KR, WU SZ, SHI WM, WILDRICK DM.
Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors.
Neurosurgery. 1998; 42 (5) : 1044-55.

103. STUPP R, HEGI ME, MASON WP, VAN DEN BENT MJ, TAPHOORN MJ, JANZER RC, LUDWIN SK, ALLGEIER A, FISHER B, BELANGER K, HAU P, BRANDES AA, GIJTENBEEK J, MAROSI C, VECHT CJ, MOKHTARI K, WESSELING P, VILLA S, EISENHAUER E, GORLIA T, WELLER M, LACOMBE D, CAIRNCROSS JG, MIRIMANOFF RO.
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) : 459-66.

104. OHGAKI H, KLEIHUES P.
Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas.
J Neuropathol Exp Neurol. 2005; 64 (6) : 479-89.

105. FONTAINE D, PAQUIS P.
Glioblastomes : facteurs pronostiques cliniques, radiologiques et biologiques.
Neurochirurgie 2010 ; 56 (6) : 467-76.



اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال بآدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرّهم.

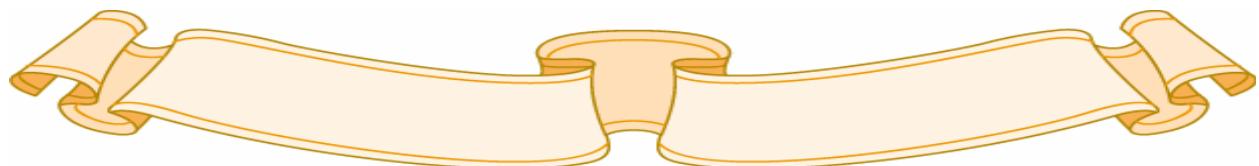
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآدلا رعائي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسرّخه لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي ، نقية مما يُشننها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 14

سنة 2011

**علاج الأورام الأرومية الدبقية فوق الخيمية
عند البالغين بالمستشفى الجامعي محمد السادس**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

السيد محمد العقبي

المزداد بتاريخ 22 يوليوز 1982 باليوسفي

لليل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الأورام الأرومية الدبقية - الجراحة - العلاج الاشعاعي - العلاج الكيميائي.

اللجنة

الرئيس

السيد س. ايت بن علي

أستاذ في جراحة الدماغ و الأعصاب

المشرف

السيد م. لمجاطي

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ و الأعصاب

السيد م. حريف

أستاذ في طب الأطفال

السيد ع. طاهري

أستاذ مبرز في أمراض السرطان

السيد ع. الفكري

أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة

الحكم



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 14

سنة 2011

علاج الأورام الأزومية الدبقية فوق الخيمية عند البالغين بالمستشفى الجامعي محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011
من طرف

السيد محمد العقبي

المزداد بتاريخ 22 يوليوز 1982 باليوسفيه

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الأورام الأزومية الدبقية - الجراحة - العلاج الاشعاعي - العلاج الكيميائي.

اللجنة

الرئيس

السيد س. ايت بن علي

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

المشرف

السيد م. لمجاطي

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

الحكم

السيد م. حريف

أستاذ في طب الأطفال

السيد ع. طاهري

أستاذ مبرز في أمراض السرطان

السيد ع. الفكرى

أستاذ مبرز في الفحص بالأشعة