

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Bejaia

---

## **Mémoire de Master**

Filière: Biologie

Option: Génétique

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-Chimique

Présenté par

**Lydia KHIREDINE**

---

---

## **Etude épidémiologique et Génétique des Tumeurs Cérébrales**

---

Promoteur : **Dr GHIDUCHE A.**

Co-promotrice : **Dr AIT ALI D.**

### **JURY**

Pr BEDJOU F.

Pr AIT BACHIR M.

Dr BENMAMMAR C.

Présidente

Examineur

Examinatrice

---

## *Remerciements*

A l'issue de la période de notre projet de master, qui a été effectué à l'Université Abderrahmane Mira de Béjaïa et au Centre Hospitalo-Universitaire de Bejaïa. Je remercie chaleureusement mon promoteur Dr GHIDOUCHE Abderrezak, Enseignant à l'Université de Béjaïa, de m'avoir encouragé à entamer une problématique d'actualité et pour son suivi, sa disponibilité, ses encouragements lors de la réalisation de ce mémoire.

Un tout grand merci aussi à ma co-promotrice Dr AIT ALI Djida, enseignante à l'Université de Bejaïa, pour son aide et ses précieux conseils.

Mes remerciements vont également au cadre enseignant de l'Université de Béjaïa pour la formation qu'ils nous ont inculqué pendant les cinq années d'études ainsi que le cadre administratif qui n'a épargné aucun effort pour nous assurer les meilleures conditions de travail.

Aux membres du jury: Pr BEDJOU Fatiha, Pr AIT BACHIR Mustapha et Dr BENMAMMAR Chafika. Je les remercie grandement pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.

---

# Table des matières

<b>Table des figures</b>	<b>iii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>iv</b>
<b>Abréviations</b>	<b>v</b>
<b>Problématique</b>	<b>1</b>
<b>I Introduction</b>	<b>2</b>
1 Généralités sur la tumorigénèse . . . . .	2
2 La tumorigénèse et la transformation maligne . . . . .	3
2.1 La phase d'initiation . . . . .	3
2.2 La phase de Promotion . . . . .	3
2.3 La phase de Propagation . . . . .	3
2.4 La dissémination métastatique . . . . .	4
2.4.1 La néo-angiogenèse . . . . .	4
2.4.2 La migration cellulaire . . . . .	4
3 les gènes impliqués dans la cancérogenèse . . . . .	5
3.1 Les proto-oncogenes . . . . .	5
3.2 Les gènes pro-apoptotiques . . . . .	6
4 Les tumeurs cérébrales . . . . .	6
5 La classification de L'OMS . . . . .	7
6 Les facteurs de risque . . . . .	7
7 L'intérêt clinique d'une classification histo-moléculaire des tumeurs . . . . .	8

## Table des matières

---

8	Le glioblastome . . . . .	8
8.1	Les marqueurs génétiques des glioblastomes . . . . .	9
8.1.1	La MGMT O6 méthyl-guanine méthyl-transférase . . . . .	9
8.1.2	La fonction de la MGMT . . . . .	10
8.1.3	La MGMT et le glioblastome . . . . .	10
9	Le Médulloblastome . . . . .	11
9.1	Les marqueurs génétiques des médulloblastomes . . . . .	12
9.1.1	La voie sonic hedgehog. . . . .	12
9.1.2	La voie SHH et Tumorigénèse. . . . .	13
10	L'épidémiologie des tumeurs cérébrales . . . . .	13
<b>II Matériels et méthodes</b>		<b>14</b>
<b>III Résultats</b>		<b>16</b>
1	La répartition des patients selon l'âge. . . . .	16
2	La répartition des patients par les tranches d'âges. . . . .	17
3	La répartition des patients selon le sexe. . . . .	18
4	La Répartition des patients selon le sexe et le groupe d'âge. . . . .	18
5	La comparaison des Sexe-ratio chez l'enfant et l'adulte . . . . .	19
6	La répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'enfant . . . . .	20
7	La répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'adulte . . . . .	21
<b>IV Discussions</b>		<b>22</b>
<b>Conclusions</b>		<b>24</b>
<b>Perspectives</b>		<b>26</b>
<b>Références Bibliographiques</b>		<b>29</b>
<b>Glossaire</b>		<b>33</b>
<b>Annexes 1</b>		<b>35</b>
<b>Annexes 2</b>		<b>36</b>

---

## Table des figures

I.1	La théorie de Knudson . . . . .	2
I.2	Classification simplifiée des tumeurs intracrâniennes selon leur localisation et leur origine.. . . .	7
I.3	Mécanisme d'action de l'O <sup>6</sup> -méthylguanine méthyltransférase (MGMT) . . . . .	10
III.1	Répartitions des patients entre l'adulte et l'enfant . . . . .	16
III.2	Répartition des patients en fonction des tranches d'âges . . . . .	17
III.3	Répartition des patients selon le sexe . . . . .	18
III.4	Répartition des patients selon l'âge et le sexe . . . . .	19
III.5	Comparaison des sexes-ratio enfant et adulte . . . . .	20
III.6	Répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'enfant . . . . .	20
III.7	Répartition des tumeurs cérébrales chez l'adulte . . . . .	21

---

## Liste des tableaux

III.1 Répartition des patients par groupe d'âge. . . . .	17
III.2 Répartition des patients selon le sexe. . . . .	18
III.3 Répartition des patients selon l'âge et le sexe. . . . .	19

---

## Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

Chk 1 : *Check Point 1*.

Chk 2 : *check point 2*.

CHU : Center Hospital-Universitaire.

CIRC : Centre International de Recherche Cancer.

EBV : *Epstein-Barr Virus*.

EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*.

ERBB2 : *V-Erb-B2 Avian Erythroblastic Leukemia*.

HIF : *Hypoxia Inducible Factor*.

HLA : *Human Leucocyte Antigen*.

IDH1 : Isocitrate Déshydrogénase 1.

NF1 : Neurofibromatose 1.

NFS : Numération de la Formule Sanguine.

MGMT : Méthyl-Guanine Methyl-Transférase.

MMR : *Mismatch Repair*.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : *Polymerase Chain Reaction*.

PDGF : *Platelet-Derived Growth Factor*.

PDGFR : *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*.

RTK : Récepteur Tyrosine Kinase.

SHH : *Sonic Hedgehog*.

---

SNC : Système Nerveux Central.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

VEGF: *Vascular Epidermal Growth Factor.*

VEGFR: *Vascular Epidermal Growth Factor Receptor.*

---

## Problématique

Selon les dernières statistiques de l'organisation mondiale de la santé (OMS), les pathologies tumorales répondent aux chiffres suivants : 32.6 million de cas enregistrés, 14 millions diagnostiqués et 8.2 millions de décès, annuellement (OMS-Globcan, 2012). Toutefois, malgré l'existence d'un arsenal thérapeutique et diagnostique important, les statistique des pathologies cancéreuses ne cessent de montrer une augmentation continue, en témoigne les chiffres publiés par l'OMS en 2008 (21,7 millions de cas enregistrés et 7,6 millions de décès). En Algérie, le nombre de nouveaux cas annuels est évalué à environ 40000 et 22000 décès (OMS-Globcan, 2012).

Les pathologies cancéreuses sont classées notamment selon leurs types histologiques, où l'on observe que chez l'adulte les plus fréquentes sont les tumeurs pulmonaires, en revanche chez l'enfant se sont les tumeurs cérébrales qui à elles seules, représentent 25% des cancers pédiatriques.

De façon générale les tumeurs cérébrales, se classent à la 17<sup>ème</sup> place en terme d'incidence et

12<sup>ème</sup> en terme de mortalité au niveau mondial. Par contre, on remarque que ces dernières sont respectivement aux 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> en Algérie, selon (OMS-Globcan, 2012). De ce fait, nous nous sommes proposés de mener une étude rétrospective sur les tumeurs cérébrales, des patients admis au sein du service de neurochirurgie du CHU de Bejaia et cela depuis sa création à nos jours (2012-2014), représentant un effectif de 202 cas, ce travail a pour but :

- Évaluer la fréquence des différents sous types histologiques des tumeurs du système nerveux central au CHU de Bejaia.
- Évaluer leur répartition selon l'âge et le sexe (sexe-ratio, moyenne d'âge).
- Décrire les difficultés posées par l'imagerie pour le diagnostic des types histologiques.
- Décrire la pertinence en termes de pronostic vital, et protocole thérapeutique des marqueurs moléculaires dans les tumeurs cérébrales.

---

---

## Chapitre I

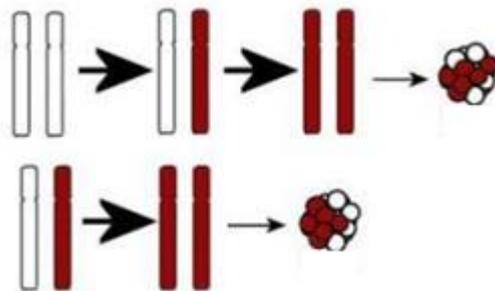
---

### Introduction

#### 1 Généralités sur la tumorigénèse

La première observation d'une pathologie tumorale fut celle d'un carcinome mammaire rapportée par Hippocrate il y'a près de 30 siècles. Toutefois les papyrus d'Edwin Smith et Ebers affirment compte à eux, que les premières observations de pathologie tumorale remontent à bien plus loin. En effet des masses tumorales ont été retrouvées chez des momies égyptiennes vieilles de 5000 ans (Artner, J. 2001).

Une tumeur correspond à une néoformation anormale de cellules ou de tissus, elle peut être maligne ou bénigne. Les pathologies tumorales désignent toutes cellules engagées dans un processus néoplasique, elles se caractérisent par une augmentation des capacités prolifératives, due à un déséquilibre de la balance prolifération/apoptose, autrement dit entre proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs suite à des altérations géniques comme stipulé par la théorie de Knudson (Figure I.1) (Knudson, A-G. 2001). Ces altérations aboutissent à la sélection progressive de cellules qui acquièrent des capacités de survie, d'adaptation à l'environnement et de prolifération ; caractéristiques d'une cellule transformée. (Douglas, H et al. 2011)



**Figure I.1** – La théorie de Knudson

La théorie de Knudson stipule qu'une cellule peut s'engager dans un processus tumoral, si et seulement si les deux allèles d'un même gène sont touchés. Un individu est dit prédisposé quand l'un de ses allèles est déjà porteur d'une mutation à la naissance (Knudson, A-G. 2001). Allèle blanc : sauvage, Allèle rouge : muté.

## 2 La tumorigénèse et la transformation maligne

La tumorigénèse et la transformation maligne sont des processus longs, par lesquels une cellule normale devient néoplasique (tumorale), passant par diverses modifications géniques. La tumorigénèse est divisée en quatre étapes :

### 2.1 La phase d'initiation

Elle représente la première étape de la tumorigénèse. Cette phase est enclenchée par plusieurs facteurs scindés en deux groupes : les facteurs intrinsèques tel que le stress oxydatif ou extrinsèques tels que les agents physiques notamment les radiations ionisantes et non ionisantes (radioactivité) ou les agents chimiques : les agents alkylants, ou bien les agents biologiques virus et bactéries. Aboutissant ainsi à des lésions irréversibles de l'ADN se traduisant par des altérations géniques insertion, délétion, amplification de gènes, activation d'oncogènes, inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Vogelstein, B et Kinzler, K-W. 2004).

### 2.2 La phase de Promotion

Cette phase débute lorsqu'un promoteur stimule la prolifération des cellules initiées, et que celles-ci donnent naissance à une masse cellulaire, qui continue à croître mais reste localisée et dépendante des signaux extracellulaires pour proliférer. A titre d'exemple on cite les promoteurs endogènes tels que les hormones: l'œstrogène, la prolactine, les hormones thyroïdiennes. Ainsi que les promoteurs exogènes, qui représentent toutes substances exogènes activant la prolifération cellulaire on cite : l'ester de phorbol (Vogelstein, B et Kinzler, K-W. 2004).

### 2.3 La phase de Propagation

Représente la 3ème phase du processus néoplasique, où les cellules néoplasiques envahissent la lame basale. Pendant cette phase, les lésions précancéreuses continuent à se développer suite à l'accumulation de nouvelles altérations géniques. De plus, la prolifération des cellules est devenue indépendante des stimuli externes (hormones et autres). En réponse à l'état hypoxique enclenché au sein de la tumeur suite notamment à l'augmentation de son volume ; les cellules

cancéreuses induisent un phénomène de néo-angiogenèse, lequel aboutit le plus fréquemment à une dissémination métastatique (Vogelstein, B et Kinzler, K-W. 2004).

### 2.4 La dissémination métastatique

La cellule métastatique est caractérisée par la perte d'adhérence intercellulaire (jonctions cellule-cellule) liée à la perte des molécules de surface. Ce qui confère aux cellules le pouvoir de motilité et cela après avoir subi le processus de transition epithelio-mesenchymateuse.

La transition epithelio-mesenchymateuse est un processus biologique, qui conduit une cellule épithéliale interagissant normalement avec la membrane basale, à subir de multiples modifications, notamment la perte d'E-cadhérine, caténine, mais aussi le gain d'autres molécules comme les N-Cadhérine, Vimentine Conduisant ainsi la cellule à acquérir un phénotype mésenchymateux, caractérisé par l'augmentation:

- Des capacités d'invasion

- Des capacités migratoires

- Des capacités d'échappement à l'apoptose

- Production de composants de la matrice extra-cellulaire

Selon (Méjean, A et Lebret, T. 2008). Le processus métastatique est régi par deux procédés principaux : la néo-angiogenèse et la migration cellulaire.

#### 2.4.1 La néo-angiogenèse

Il s'agit de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux existants. Ce processus est induit par un état hypoxique de la tumeur comme cité précédemment, conduisant à la synthèse de VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) et de PDGF (*platelet-derived growth factor*) via l'activation du facteur de transcription HIF (hypoxia inductible factor), enclenchant ainsi la néo-angiogenèse (Méjean, A et Lebret, T. 2008).

#### 2.4.2 La migration cellulaire

Il s'agit de cellules tumorales colonisant d'autres tissus ou organes. Elles sont instables sur le plan génomique, et expriment des gènes censés être uniquement actifs lors de la vie embryonnaire, tel que : le gène TWIST qui lorsqu'il est exprimé, provoque une hausse des nodules métastatiques et de la migration cellulaire. La croissance des métastases ne se fait pas de façon aléatoire en effet, elle se produit dans certains tissus uniquement. Suggérant ainsi que les cellules tumorales s'échappant de la tumeur primitive croissent que dans des sites qui lui sont favorables. Dans plusieurs cas, il a été possible de prédire la capacité d'une tumeur à former des métastases en étudiant la tumeur primitive, et ce en analysant les signatures transcriptomiques,

comme c'est le cas dans du cancer du sein. Une signature permettant de prédire la localisation des métastases (poumon ou os) a été identifiée. Donc à la fois, la capacité de former des métastases et le tropisme tissulaire, seraient déjà une propriété intrinsèque à la tumeur primitive (Méjean, A et Leuret, T. 2008).

Il existe néanmoins plusieurs théories expliquant le tropisme de la cellule tumorale pour certains tissus qui sont :

- le tissu dans lequel se localiserait préférentiellement les métastases, seraient le premier tissu dans lequel les cellules tumorales se retrouveraient piégées dans les capillaires.
- un facteur chimio-attracteur, produit par les cellules cibles auquel serait sensible les cellules tumorales.
- des molécules particulières, trouvées sur les cellules endothéliales et reconnues par les cellules tumorales.
- les cellules tumorales se fixeraient dans de nombreux tissus, mais ne proliféreraient que dans certains environnements favorables.
- La cellule tumorale enverrait des signaux à travers tout l'organisme, seulement certains tissus y répondraient en préparant l'arrivée des cellules tumorales, par exemple en attirant des cellules hématopoïétiques précurseur provenant de la moelle osseuse (Méjean, A et Leuret, T. 2008).

### 3 les gènes impliqués dans la cancérogenèse

Après avoir cité les différentes étapes de la cancérogenèse, il est important de dire que les événements génétiques enclenché par des facteurs intrinsèques et extrinsèques, touchent des gènes particuliers classifiés comme suit :

#### 3.1 Les proto-oncogenes

Tout gène participant à la régulation de la division cellulaire de façon négative ou positive, est susceptible de devenir, par suite de modifications qualitatives ou quantitatives, un oncogène. Un oncogène, est un gène capable de conférer un phénotype cancéreux à une cellule eucaryote normale. L'activité des oncogènes, est normalement régulée de façon à ce que ces derniers se limitent à un rôle d'activateurs du cycle cellulaire, dans un tissu donné et à un moment précis de la différenciation ou du développement (Bert, V et Kenneth, W. 2004).

### 3.2 Les gènes pro-apoptotiques

Ces gènes sont des régulateurs négatifs de la croissance cellulaire, leurs altérations peuvent contribuer au processus tumorigène. Ils ont la capacité d'induire l'apoptose et les mécanismes de réparation. Une altération des deux allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité. (Bert, V et Kenneth, W. 2004).

Toutefois il est important de signaler une autre catégorie de gènes qui est :

– Les gènes de réparation :

Il s'agit d'un mécanisme très important, celui qui répare le matériel génétique humain après un dommage. Il se compose d'enzymes comme les nucléases, polymérase mais aussi de ligases.

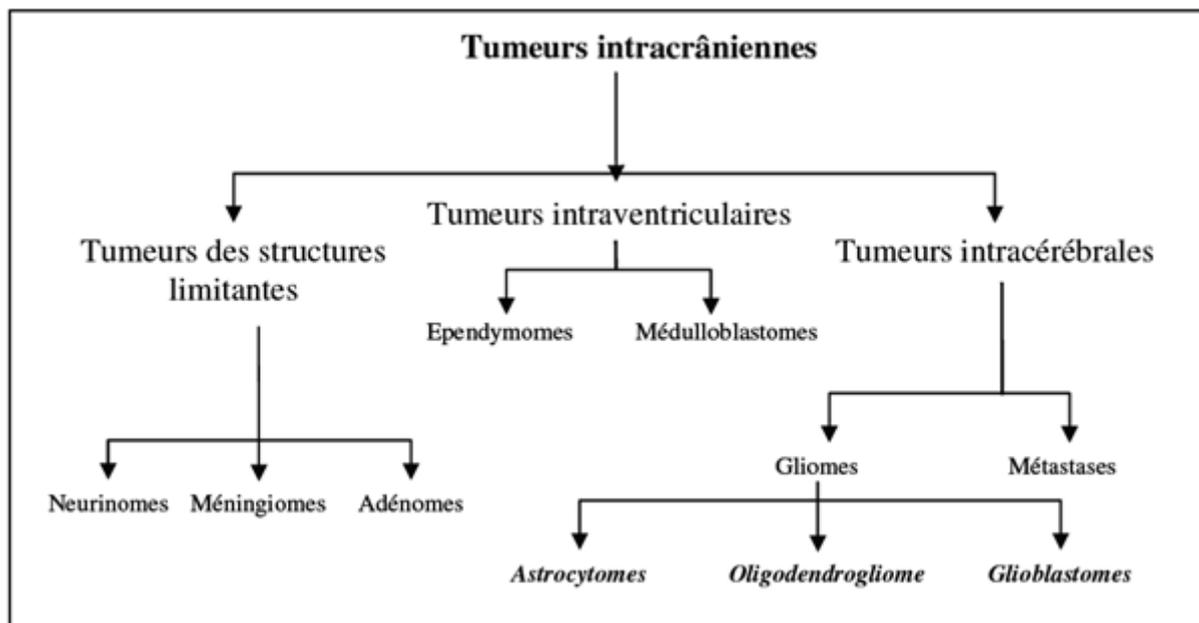
### 4 Les tumeurs cérébrales

Plus communément appelé tumeurs du système nerveux central, elles représentent un ensemble hétérogène de maladies de caractérisation complexe et de fréquence variable. On les classe en fonction de leur type histologique, mais également en fonction de leur topographie, conditionnant ainsi la symptomatologie clinique. Le pronostic de ces tumeurs est lié à leur origine tissulaire, au degré de malignité, à leur localisation (agressivité de la tumeur en termes de développement et conséquences neurologiques) et à leur accessibilité au traitement chirurgical.

Les tumeurs du système nerveux sont généralement divisées selon leur localisation : système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP), tumeurs intra- et extra-crâniennes (Figure I.2), tumeurs intra ou extra-rachidiennes ou selon leur origine tissulaire : tumeurs primaires (primitives) et secondaires (métastases).

Cependant, face à la complexité, la diversité et l'hétérogénéité des tumeurs du système nerveux, ces critères d'identification sont insuffisants pour permettre une caractérisation claire et objective de toutes leurs propriétés phénotypiques. Historiquement, à défaut d'informations biologiques précises (moléculaires, cytogénétiques ou autres), les praticiens ont généralement adopté plusieurs classifications des tumeurs du système nerveux basées sur l'observation microscopique (Tolnay, M. 2002).

La reconnaissance et la classification de ces tumeurs sont fondées sur l'identification du type cellulaire prédominant, reconnu au cours de l'examen d'histopathologie. On peut citer deux classifications majeures : celle proposée par l'OMS et celle proposée par l'équipe de l'Hôpital Sainte-Anne de Paris qui ne sera pas abordé dans ce manuscrit.



**Figure I.2** – classification simplifiée des tumeurs intracrâniennes selon leur localisation et leur origine..

## 5 La classification de L’OMS

La classification internationalement reconnue reste celle de l’OMS. Elle unifie tous les classements précédents. Elle combine le type histologique et un système de grade d’évolution (Louis, D-N et al, 2007).

## 6 Les facteurs de risque

Il est difficile d’isoler un facteur de risque et d’évaluer avec précision les niveaux d’exposition individuels. En effet, les expositions sont souvent multiples et font intervenir différents types d’agents. Autrement dit, tout contact avec un agent cancérigène n’induit pas forcément un processus tumoral chez une personne. Cela est dû aux facteurs de susceptibilité génétique individuelle (polymorphismes génétiques).

On appelle facteurs à risque tous agents capables d’influencer le comportement génétique, il peut s’agir de produits chimiques, d’agents physiques et biologiques. Le CIRC (Institut de Recherche du Cancer) définit quatre groupes correspondant à des degrés d’indication de cancéro- génicité pour l’être humain. Ces groupes sont les suivants :

- Groupe 1 : agent cancérigène (parfois appelé cancérigène avéré ou cancérigène certain),
- Groupe 2A : agent probablement cancérigène,

Groupe 2B : agent peut-être cancérigène (parfois appelé cancérigène possible),

Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérigénicité,

Groupe 4 : agent probablement pas cancérigène.

Quelques exemples : (voir annexe 1 : Tableau I)

### **7 L'intérêt clinique d'une classification histo-moléculaire des tumeurs**

À ce jour, le diagnostic de certitude repose sur l'analyse morphologique (en microscopie), d'un fragment de tumeur prélevé lors de l'intervention : c'est le diagnostic histologique ou neuropathologique. Si le diagnostic des tumeurs est généralement aisé, l'identification précise du type tumoral (par exemple entre astrocytome et oligodendrogliome) ou de son degré d'évolutivité est souvent beaucoup plus délicate (Tolnay, M. 2002). Il est maintenant bien établi que, dans le cas des gliomes l'analyse par le profil génétique permet une caractérisation plus précise. Comme c'est le cas des tumeurs mammaires, ou la classification moléculaire est déjà bien établie (Sørli, T. et al, 2001).

Cela permet de diriger la stratégie thérapeutique selon le sous type moléculaire, augmentant ainsi les chances de réussite du traitement ainsi que le pronostic vital de l'individu atteint. En outre, celle-ci peut avoir des conséquences cliniques importantes, pour les patients car certains profils moléculaires peuvent être prédictifs de la réponse aux traitements. La meilleure illustration en est la co-délétion 1p et 19q dans les oligodendrogliomes (Baron. M-H, 2008). Ces pertes de matériel génétique, qui suggèrent dans ces régions chromosomiques, l'existence de gènes suppresseurs de tumeurs non encore identifiés, apparaissent prédictives d'une évolution plus lente et d'une meilleure réponse aux traitements, en particulier à la chimiothérapie.

D'autres études de corrélation sont en cours et il est vraisemblable que les données moléculaires feront, dans l'avenir, partie intégrante du diagnostic des tumeurs cérébrales (Baron. M-H, 2008).

### **8 Le glioblastome**

Le glioblastome constitue la tumeur gliale la plus maligne, c'est aussi la plus fréquente et agressive des tumeurs cérébrales primaires chez l'adulte. En effet elle représente 60 à 70 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales chez les individus dont l'âge varie entre 45 ans et 70 ans, et est d'une incidence moyenne de 5/100000 habitants par an.

Le diagnostic morphologique des glioblastomes, regroupe un ensemble de tumeurs particulièrement hétérogènes, tant au plan de leur pathogénie moléculaire et cellulaire que de l'histoire clinique de la maladie. Malgré les progrès récents dans le traitement multimodal, le pronostic vital reste relativement bas. Le traitement conventionnel consiste en la résection chirurgicale maximale, suivi par une combinaison radiothérapie/chimiothérapie.

Toutefois, malgré les thérapies invasives et agressives, on ne parvient toujours pas à prévenir la récurrence de la tumeur. Récemment, des sous-types moléculaires des tumeurs cérébrales ont été caractérisés par des profils d'expression génique. Ces sous-groupes ont été associés à des différences significatives de l'agressivité de la tumeur, la progression, et / ou le pronostic. En raison de sa plus grande précision, la classification moléculaire offre la possibilité d'améliorer le diagnostic, le pronostic et surtout le traitement des glioblastomes (Baron, M-H et al, 2008).

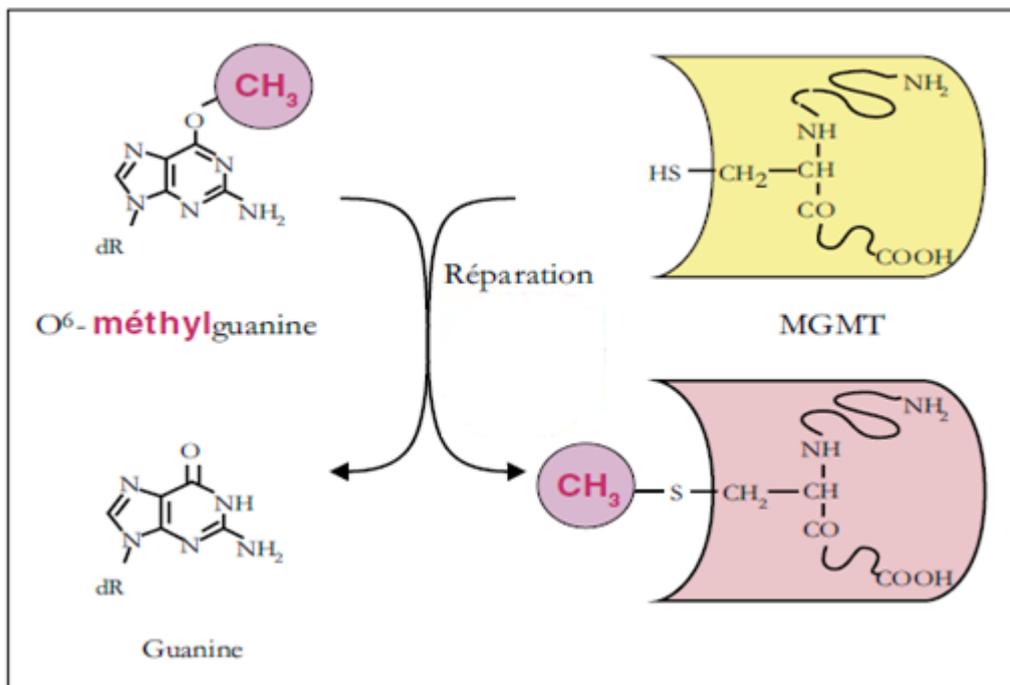
### **8.1 Les marqueurs génétiques des glioblastomes**

Les glioblastomes sont caractérisés par des anomalies moléculaires récurrentes, affectant principalement les voies de transduction du signal liées aux récepteurs tyrosine-kinase (TKR), et la régulation du cycle cellulaire. Plus précisément, les altérations les plus fréquentes sont l'activation par amplification ou mutation du gène EGFR, la surexpression de PDGF et de son récepteur PDGFR de type  $\alpha$ , ainsi que l'inactivation, par perte ou mutation, de gènes suppresseurs de tumeur tels que CDKN2A, TP53, PTEN et notamment la MGMT. Plus récemment, les efforts mis en place pour étudier les glioblastomes à l'échelle génomique, ont identifié d'autres mutations et délétions ciblant les gènes ERBB2, IDH1 et NF1 (De Tayrac. M et Mosser. J, 2010), (Stancheva. G et al, 2014), (Jeong. T-S et Yee. G-T, 2014).

#### **8.1.1 La MGMT O6 méthyl-guanine méthyl-transférase**

La MGMT est une protéine qui participe à la réparation de l'ADN en supprimant les groupements alkyls formés par les chimiothérapies alkylantes, et ainsi induire des chimio-résistances.

Les études récentes semblent montrer que l'expression de ce gène, est liée à la méthylation de son promoteur qui pourrait donc, donner des indications sur une chimio-sensibilité éventuelle. L'étude de MGMT pourrait avoir un intérêt thérapeutique et pronostic, dans le choix d'un traitement complémentaire (Paus. C et al, 2007) (Figure I.3).



**Figure I.3** – Mécanisme d’action de l’O<sup>6</sup>-méthylguanine méthyltransférase (MGMT) (Paus, C. et al, 2007).

Cette enzyme de réparation excise les groupes alkyles de la position O<sup>6</sup> de la guanine. Durant le processus, le groupe alkyle est transféré sur l’enzyme qui devient de manière irréversible inactive et vient à être dégradée.

### 8.1.3 La MGMT et le glioblastome

Comme cité précédemment, le glioblastome résulte d’une accumulation d’altérations géniques, touchant les voies de signalisation impliquées dans la division cellulaire et l’apoptose. Celles-ci s’avèrent être des cibles thérapeutiques potentielles.

En effet, une étude randomisée, a récemment démontré un bénéfice de survie, pour les patients nouvellement diagnostiqués avec un glioblastome, et traités par irradiation et témozolomide. Le témozolomide, un agent alkylant pénétrant la barrière hématoencéphalique, se transforme spontanément en son métabolite actif qui détient le pouvoir alkylant. Son administration quotidienne à faible dose (75 mg/m<sup>2</sup>) 7 jours par semaine, avec une radiothérapie associée durant 7 semaines, a prouvé une amélioration de la survie à 2 ans, passant de 10 à 26 %. Elle a également été généralement bien tolérée, avec un effet secondaire à surveiller ; la lymphocytopenie.

L'analyse des patients en fonction de leur statut vis-à-vis du gène MGMT dans la tumeur, par PCR (Poly) méthylation spécifique a montré des résultats surprenants, dans leur ampleur mais en ligne avec le mécanisme supposé du témozolomide. Les patients porteurs d'un gène MGMT réprimé par méthylation, présentent une survie prolongée, suggérant que le statut de méthylation de la MGMT, pourrait représenter un marqueur prédictif du bénéfice du traitement.

En effet, les patients traités par radiothérapie et témozolomide, présentant une MGMT méthylée ont une survie à 2 ans de 46 %, alors que ceux porteurs d'une MGMT non méthylée, n'ont une espérance de vie à 2 ans que de 14 %. Les patients avec un promoteur méthylé, présentent également une survie médiane sans progression de la maladie de 10,3 mois, lors du traitement combiné de radiothérapie et de témozolomide, comparés à ceux porteurs d'une MGMT non méthylée, présentant des survies médianes, sans progression de 5,9 et 4,4 mois lors du traitement combiné ou d'une radiothérapie unique.

Les patients traités par radiothérapie seule présentent, quant à eux une survie médiane sans progression de 5,3 mois. La répression épigénétique du promoteur de la MGMT, dans le glioblastome est ainsi un élément prédisant une réponse favorable au témozolomide, et le statut de la méthylation du promoteur de la MGMT, est donc un indicateur de l'activité de traduction du gène dans les cellules tumorales et ainsi une mesure de la capacité de réparation de l'ADN (Paus, C et al, 2007).

## 9 Le Médulloblastome

Les médulloblastomes sont plus fréquents chez les garçons, avec un rapport de 1,5/1. Les 3/4 des enfants diagnostiqués, le sont autour de 9 ans. A l'origine classé dans les gliomes, le médulloblastome se rapporte aujourd'hui aux tumeurs neuro-ectodermes primitives. Ils représentent 7-8% des tumeurs intracrâniennes et 30% des tumeurs de cerveau pédiatriques,

c'est donc la plus fréquente. Il est localisé dans la fosse postérieure, au niveau du cervelet mais a la propension de s'étendre également dans tout le système nerveux, moelle épinière compris. Le médulloblastome représente la tumeur primaire la plus fréquente du système nerveux chez l'enfant, comme mentionné ci-dessus avec 75% des médulloblastomes concernant l'enfant, et 25% l'adulte (Vagner, A et al, 2003).

### 9.1 Les marqueurs génétiques des médulloblastomes

Un grand nombre d'altérations géniques observées dans les médulloblastomes sont impliquées dans la dérégulation de la voie de Sonic Hedgehog (SHH), et de son récepteur Patched-iso chromosome 17q avec perte de la partie génique 17p, des mutations des gènes Patched et Sufu ou dans la voie de Wnt (mutation de la beta-catenine) qui ne sera pas développer dans ce manuscrit (Northcott, P-A et al, 2010).

#### 9.1.1 La voie sonic hedgehog

La voie de signalisation SHH joue un rôle fondamental au cours du développement embryonnaire, en régulant de façon spatiale et temporelle la formation et la migration des tissus.

L'importance de cette voie a initialement été mise en évidence chez la drosophile, dont les espèces mutées, présentaient des défauts majeurs de développement prédominant au stade de la segmentation. Le phénotype des mutants, fut à l'origine de l'appellation du gène codant pour le ligand de la voie, nommé hedgehog en raison d'aspect particulier, du corps des drosophiles dont la coloration anormale pouvait évoquer un hérisson. La plupart des composants de la voie sont hautement conservés entre les espèces, et en particulier chez les vertébrés, ce qui en témoigne de son caractère fondamental dans les processus de l'embryogenèse.

La voie SHH participe notamment à la régulation de la migration des cellules issues de la crête neurale, dans le cadre de la formation des tissus, de leur innervation et de leur vascularisation. Si des aberrations de cette voie de signalisation s'expriment au cours de l'embryogenèse, les conséquences pathologiques seront majeures, avec le développement d'embryopathies sévères du système nerveux central. Habituellement silencieuse après la vie embryonnaire, la voie SHH a une activité réduite dans quelques cellules, dont les cellules souches du système nerveux central.

Cependant, le rôle de cette voie de signalisation ne doit pas être considéré comme négligeable chez l'adulte, car il semble qu'elle soit impliquer dans des processus physiologiques de réparation tissulaire, en particulier au niveau du système nerveux (Watson.S, 2010).

### 9.1.2 La voie SHH et Tumorogénèse

La voie de signalisation SHH régulant directement des processus, comme la prolifération et la différenciation cellulaire, le concept même de son implication dans la cancérogenèse est théoriquement envisageable, et fait actuellement l'objet de nombreux travaux. Deux mécanismes physiopathologiques sont principalement décrits comme étant à l'origine du développement tumoral. Le premier est ligand-indépendant, et implique la mutation de gènes codant pour des protéines situées en aval de SHH, favorisant ainsi une activation aberrante de cette voie.

Tandis que le second est ligand-dépendant, lié à une production anormale de SHH par les cellules tumorales, agissant de façon autocrine et/ou paracrine pour stimuler la cancérogenèse. Des mutations de la voie SHH ont été identifiées dans environ 30 % des médulloblastomes chez l'Homme. Les médulloblastomes se développent à partir de cellules souches ou de précurseurs cellulaires précoces du cervelet (Watson.S, 2010).

Le développement du cervelet, comprend physiologiquement un processus majeur, correspondant à la migration et la différenciation des cellules progénitrices, depuis la couche granuleuse externe jusqu'à la couche granuleuse interne, un phénomène directement lié à l'activation de la voie SHH, dans les précurseurs granuleux. Les modèles animaux ont notamment permis de montrer que l'inactivation de *patch1*, par délétion hétérozygote chez la souris aboutissait dans 30 % des cas environ au développement d'un médulloblastome. Dans ces cas, le traitement des souris atteintes, par la cyclopamine conduisait à une régression des tumeurs (Watson.S, 2010).

## 10 L'épidémiologie des tumeurs cérébrales

La prévalence des tumeurs cérébrales primitives est autour de 10 à 20 pour 100 000 personnes par an. Chez l'enfant, les tumeurs du système nerveux central (SNC) sont les tumeurs les plus fréquentes et représentent 25 % des cancers pédiatriques, Chez l'adulte les tumeurs cérébrales primitives sont relativement plus rares, mais leur incidence augmente avec l'âge notamment, entre 65 et 74 ans et sont en 5<sup>ème</sup> position en terme de mortalité (OMS-Globcan, 2012).

L'équipe (Tao, S. et al 2012) rapporte que les études épidémiologiques des tumeurs cérébrales sont peu nombreuses dans le monde, en effet il en existe qu'une quinzaine en tout dans le monde et aucune en Algérie.

---

---

## Chapitre II

---

### Matériels et méthodes

Notre étude est une analyse rétrospective, portant sur l'aspect anatomopathologique, clinique et biologique des tumeurs cérébrales. Cette étude a concerné toutes les tumeurs du système nerveux central, qu'elles soient bénignes ou malignes, primitives ou secondaires. L'étude histologique, a été réalisée au sein et parfois en dehors du laboratoire d'anatomopathologie, du CHU de Bejaia. Le diagnostic des tumeurs cérébrales est établi par cette dernière.

La collecte des données, s'est déroulée au sein du service de neurochirurgie du CHU de Bejaia. La période de l'étude rétrospective concerne les années : 2012, 2013 et 2014. L'échantillonnage des malades comporte 202 cas. Les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades hospitalisés au service de neurochirurgie de Bejaia, ou suivis en externe. Les données récoltées ont été exploitées sur une fiche technique (voir annexe 2). Les paramètres pris en compte dans notre étude, ont été mis en place à l'appui de la littérature. On retrouve des paramètres relatifs sur l'aspect clinique notamment : le bilan biologique : NFS, biochimie, virologie car avançant sur un terrain neutre il est important de prendre en considération tous les facteurs susceptibles d'être impliqués dans un processus tumoral, les virus tels que EBV ou l'hépatite et d'autres, sont connus pour être à l'origine de certains cancers. Les antécédents médicaux, la symptomatologie que présente le patient, paramètre très important qui parfois est directement corrélé avec une ou plusieurs altérations génétiques à l'origine des tumeurs notamment la délétion 1p et la co-délétion 1p19q citées précédemment retrouvées dans les gliomes, la symptomatologie se traduit par des déficits neurologiques mineurs et crises d'épilepsies respectivement selon (Baron. M-H et al, 2008).

Toujours selon (Baron. M-H et al, 2008), le volume tumoral est une importante composante de notre étude en effet un patient présentant une tumeur d'un volume inférieur à 8 mm<sup>3</sup> à

---

un pronostic vital d'environ 15 ans en revanche un volume tumoral supérieur à 8 mm<sup>3</sup> ne présente qu'un pronostic vital de 5 ans seulement. Hormis les paramètres cliniques et biologiques, la composante environnementale n'en ait pas moins pertinente, en effet elle nous renseigne sur l'hygiène de vie, la catégorie socioprofessionnelle, l'habitat comportant chacun des éléments connus pour leur potentiel cancérigènes tels que la consommation de tabac et d'alcool, l'exposition au pesticide, essence, gasoil et pollution. Enfin la composante ou l'aspect moléculaires (génétique) ou on retrouve les antécédents de cancer familiaux leurs fréquences nous permettons d'établir des pédigrées et de déceler des phénomènes de prédisposition accentués par les mariages consanguins très observés en Algérie.

---

---

## Chapitre III

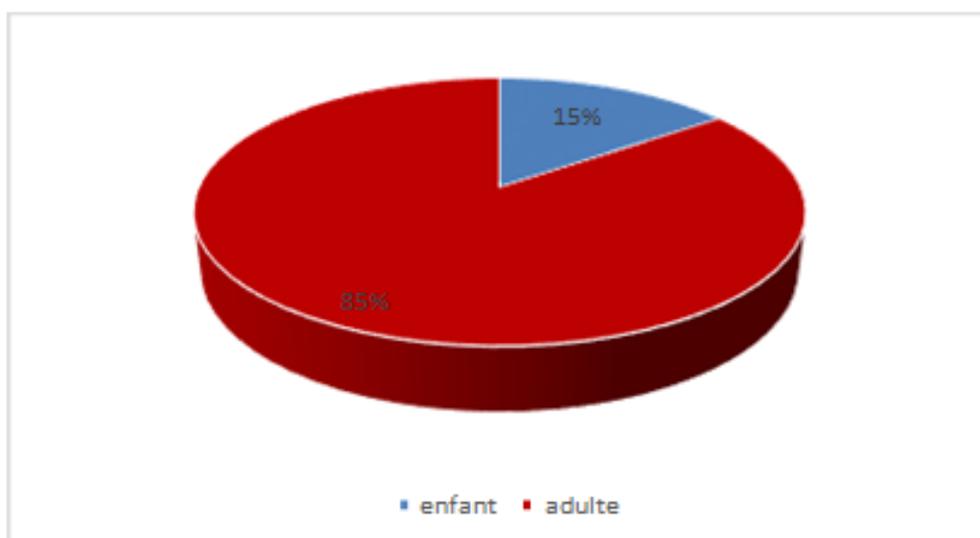
---

### Résultats

La réalisation de notre étude épidémiologique rétrospective, sur 202 patients atteints de tumeurs cérébrales, admis au CHU de Bejaia depuis février 2012 à avril 2014 a abouti aux résultats suivants :

#### 1 La répartition des patients selon l'âge

Notre étude comprend 202 patients, avec une variation d'âge allant de 1 année à 83 ans donnant une moyenne d'âge de 38 ans. 15 ans est notre limite d'âge entre l'enfant et l'adulte, ce paramètre a été décidé en fonction de l'âge limite de l'admission des enfants en pédiatrie (Figure III.1).



**Figure III.1** – Répartitions des patients entre l'adulte et l'enfant

La catégorie enfant représente 15% de notre effectif, elle totalise 30 cas face à 172 cas adulte,

### III.2 La répartition des patients par les tranches d'âges

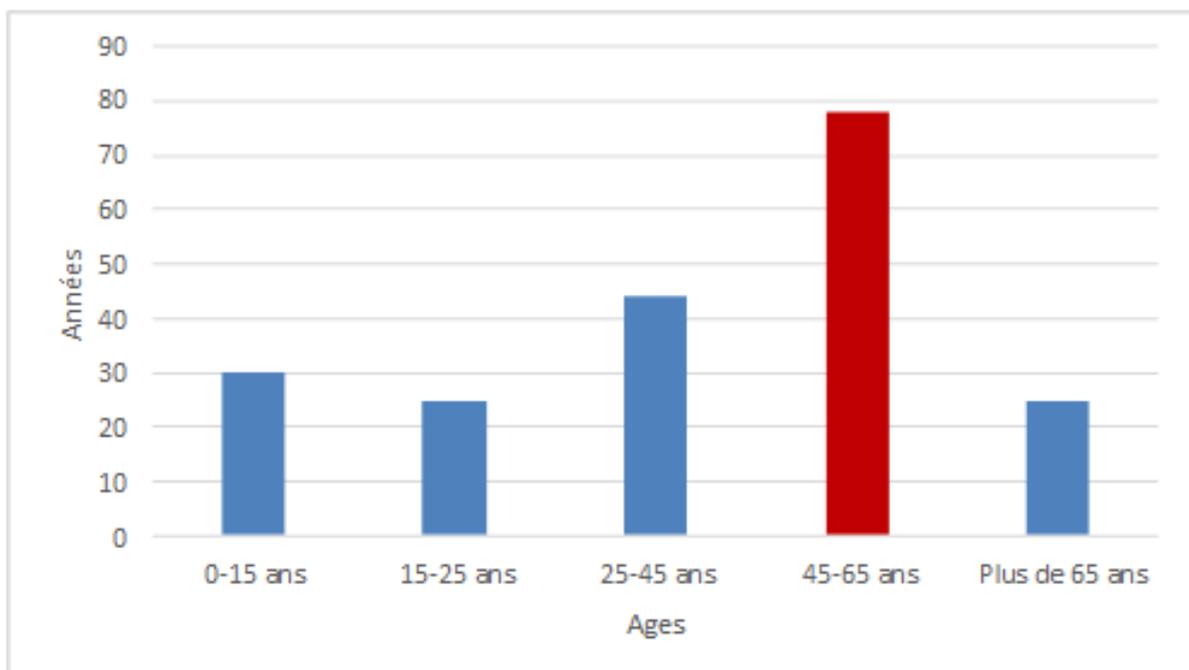
l'enfant est donc cinq fois moins touché que l'adulte.

#### 2 La répartition des patients par les tranches d'âges

Au cours de notre études nous avons établie cinq groupes d'âges marquant les différents états physiologiques par les quels passe un individu, Tableau III.1 (Figure III.2).

Groupe d'âge	0-15 ans	15-25 ans	25-45 ans	45-65 ans	Plus de 65 ans
Patients	30	25	44	78	25

**Tableau III.1** – Répartition des patients par groupe d'âge.



**Figure III.2** – Répartition des patients en fonction des tranches d'âges

Les tumeurs cérébrales peuvent survenir à tout âge selon (Tao. S et al, 2012), cependant la (Figure III.2) et le Tableau III.1 montrent une prédominance nette des groupes 45-65 ans et 25-45 ans, tandis que les groupes des 15-25 et les plus de 65 ans quant à eux sont les plus discrets.

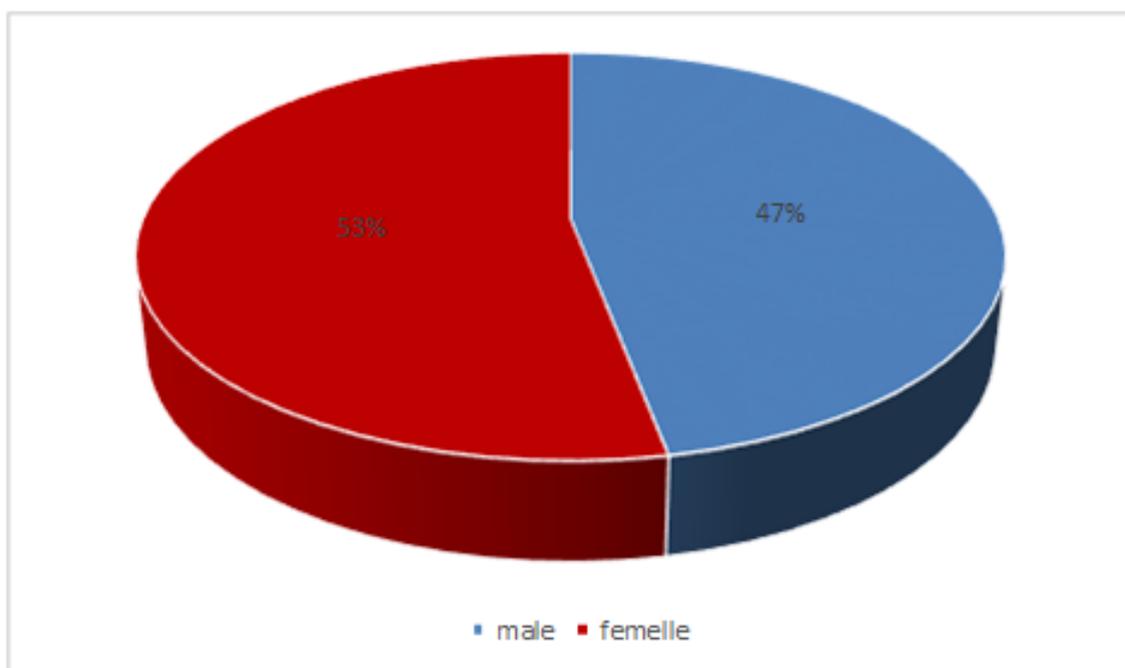
### III.3 La répartition des patients selon le sexe

	Adultes	enfants	Totale
Male	80	15	95
Femelle	92	15	107

**Tableau III.2** – Répartition des patients selon le sexe.

#### 3 La répartition des patients selon le sexe

La répartition de nos patients selon le sexe donne les chiffres suivants Tableau III.2 (Figure III.3) :



**Figure III.3** – Répartition des patients selon le sexe

Le Tableau III.2 et la (figure III.3) présentent une prédominance de femelles par rapport aux mâles, qui se dessine clairement avec 53% de femelles versus 47% de mâles.

#### 4 La Répartition des patients selon le sexe et le groupe d'âge

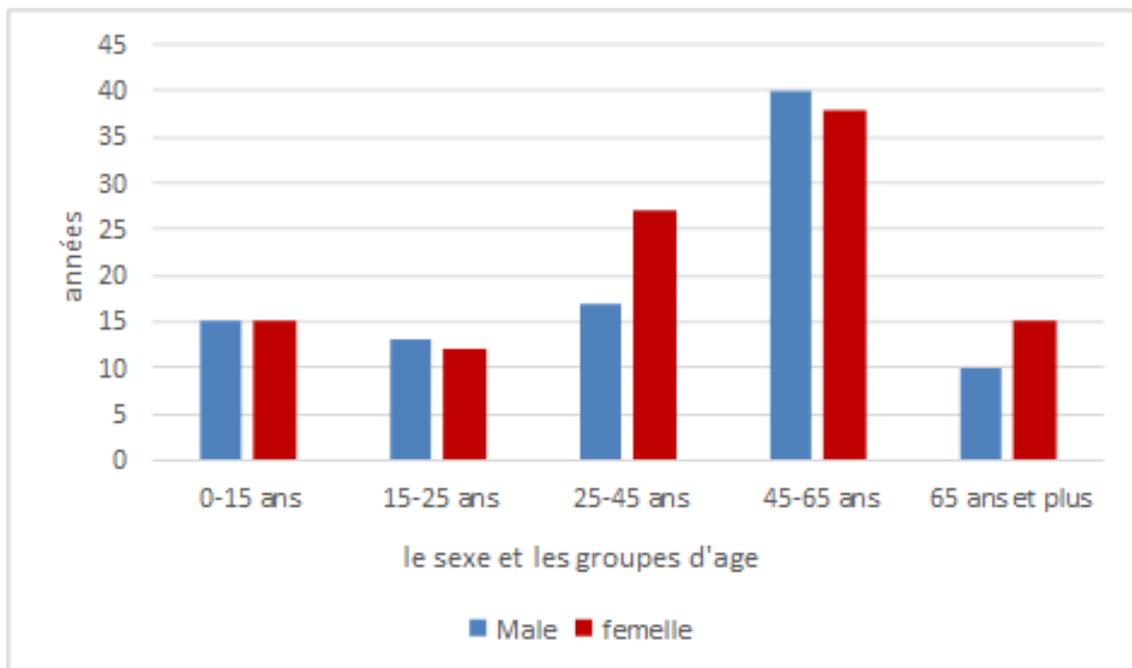
En vue des résultats précédents, notamment la prédominance des femelles de façon générale et celle des mâles dans les groupes 25-45 ans et 45-65 ans dans le développement des tumeurs

### III.5 La comparaison des Sexe-ratio chez l'enfant et l'adulte

cérébrales, nous avons procédé à une répartition des patients selon l'âge et le sexe, Tableau III.3 (Figures III.4).

	0-15 ans	15-25 ans	25-45 ans	45-65 ans	65 ans et plus
Male	15	13	17	40	10
Femelle	15	12	27	38	15
Pourcentage %	14,85	12,37	21,78	38,61	12,37
Sexe-ratio M/F	1	1,08	0,63	1,05	0,66

**Tableau III.3** – Répartition des patients selon l'âge et le sexe.



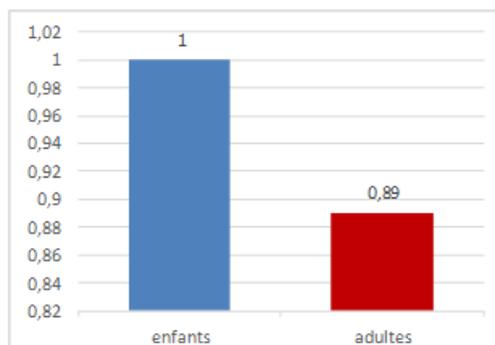
**Figure III.4** – Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Alors que c'est l'équilibre entre les deux sexes chez l'enfant, on remarque une prédominance des males des groupe 15-25 ans et 45-65 ans, qui s'inverse chez les groupes 25-45 ans et les plus de 65 ans comme l'indiquent le tableau III.3 et la (Figure III.4).

## 5 La comparaison des Sexe-ratio chez l'enfant et l'adulte

La comparaison des sexe-ratio male/femelle a abouti à (Figure III.5) :

### III.6 La répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'enfant

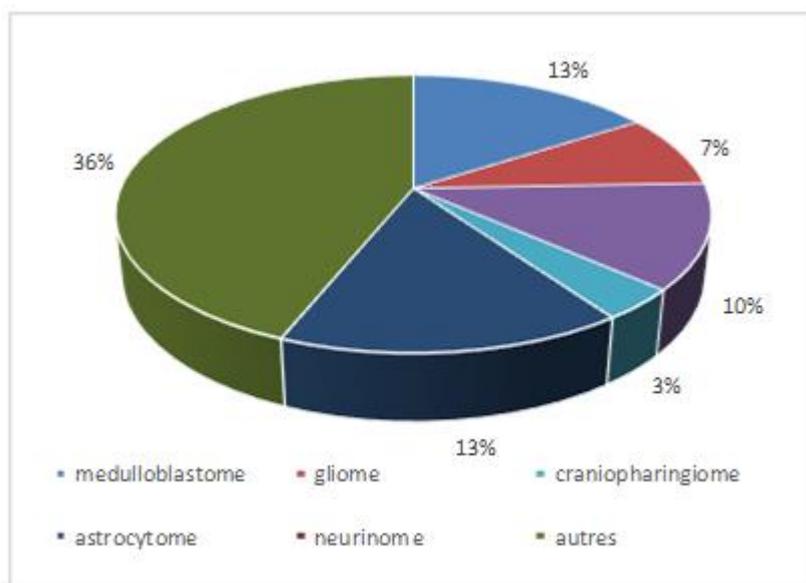


**Figure III.5** – Comparaison des sexe-ratio enfant et adulte

Nous avons obtenu chez l'enfant un sexe-ratio qui s'équilibre parfaitement, tandis que chez l'adulte le sexe-ratio est négatif à (0,89).

#### 6 La répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'enfant

Après la répartition selon l'âge et le sexe, vient la répartition histopathologique présentée ci-dessous (Figure III.6).



**Figure III.6** – Répartition histopathologique des tumeurs cérébrale chez l'enfant

Les types histopathologique dominants chez l'enfant sont bien les médulloblastomes et les

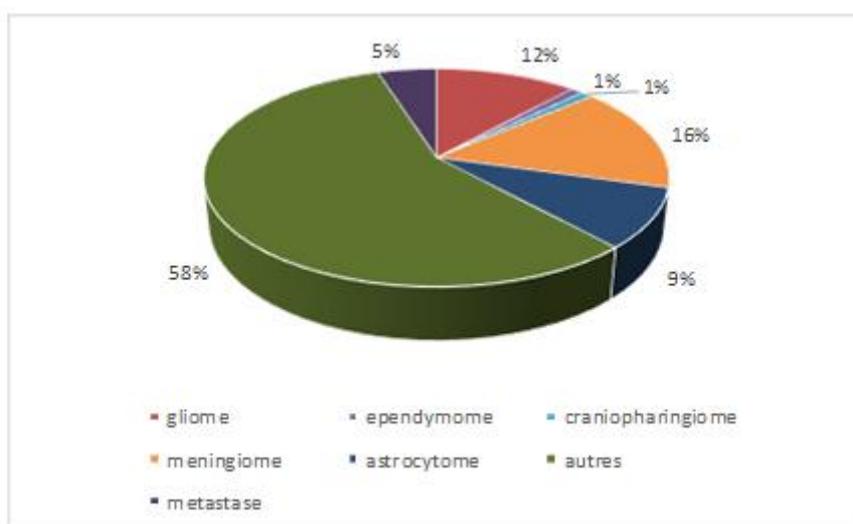
### III.7 La répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'adulte

astrocytomes présentant 13% chacun de l'ensemble des tumeurs suivis des neurinomes et des gliomes avec 10% et 7% respectivement.

Remarque : la fraction autre représente des cas en attente de confirmation anatomopathologique.

#### 7 La répartition histopathologique des tumeurs cérébrales chez l'adulte

De la même façon on a aussi classé les différents cas selon leurs types histopathologique chez l'adulte (Figure III.7).



**Figure III.7** – Répartition des tumeurs cérébrales chez l'adulte

Dans cette répartition, on observe bien que le méningiome occupe la proportion la plus importante, elle représente 16% des cas elle est suivie par les gliomes et les astrocytomes avec 12% et 9% respectivement.

Remarque : la proportion autre comprend les cas en attente de confirmation anatomopathologique.

---

---

## Chapitre IV

---

### Discussions

L'étude que nous avons réalisée a porté sur 202 patients admis au CHU de Bejaia, un effectif statistiquement significatif. L'âge médian de nos patients est de 38 ans avec un intervalle d'âge allant de 1 année à 82 ans. Cette moyenne semble être beaucoup plus basse par rapport à la moyenne mondiale donnée par l'OMS qui est de 53 ans et la moyenne européenne qui est de 50 ans selon (OMS-Globcan, 2012).

Toutefois la moyenne d'âge que nous avons obtenue, s'avère être proche de celle observée dans les statistiques marocaines, rapportées par l'étude (EL MADHI, M et al, 1996), qui est de 35 ans. Ceci pourrait corrélérer avec, une prédisposition génétique et ou une composante environnementale, partagée au Maghreb. La répartition de notre effectif selon l'âge et le sexe, a aboutis à cinq groupes hétérogènes.

En effet ci l'étude de (Tao, S et al 2012) affirme que les tumeurs cérébrales, surviennent plus communément chez le male, indépendamment de l'âge et de la localisation géographique, elle donne aussi un sexe-ratio male/femelle de 1.3, notre étude quant à elle rapporte tout le contraire, avec un sexe-ratio male/femelle de 0.89 avec une prédominance des males des groupe 15-25 ans et 45-65 ans, s'inversant dans les groupes 25-45 ans et plus de 65 ans, ceci s'ajoutant à notre moyenne d'âge similaire à celle de l'étude marocaine, appuis d'avantage l'implication d'une composante génétique et ou environnementale et l'existence d'un dimorphisme sexuel, des mécanismes impliqués dans la tumorigénèse.

Le cerveau humain male adulte est plus gros que celui des femelle de 11%, cela commence dès l'embryogénèse en effet cette différence, n'est pas une conséquence de l'action des hormones sexuelles seules, mais plutôt le résultat des éléments de différenciation sexuelle mesurables juste après la fécondation. Deux jours seulement après cette dernière, l'embryon male a déjà plus de cellules que l'embryon femelle, cela indique que les axes de régulation du développement embryonnaire liés aux chromosomes sexuels, se mettent en place bien avant la différenciation des gonades.

---

Parmi les gènes codé par les chromosomes sexuels, notamment le chromosome X pouvant avoir un impact direct sur le développement embryonnaire, on retrouve : la glucose-6 phosphate déshydrogénase (G6PD), l'hypoxanthine phosphoribosyltransférase 1 (HPRT1) et l'inhibiteur lié au chromosome X de la protéine d'apoptose.

La mesure taux de ces protéines, a révélé des proportions différentes chez les deux sexes, ainsi la dérégulation de l'une des voies, dont une des protéines citées précédemment, seraient impliquer pourrai engendrer un processus tumoral selon (Tao, S et al 2012). Renforçant ainsi la théorie stipulant qu'il existe bien un dimorphisme sexuel dans le développement des tumeurs, mais aussi l'éventuelle implication des cellules souches dans ce dernier (Tao, S et al 2012). Des études de caractérisation des altérations géniques, dans les gliomes malins récemment publiées dictent que, La théorie sur les changements moléculaires pendant la tumorigénèse, est fondée sur l'idée qu'une seule cellule soit à l'origine de ce gliome.

Les cellules souches adultes seraient donc à l'origine de la majorité des tumeurs cérébrales, les glioblastomes inclus. Cela pourrait éventuellement expliquer la prédominance des gliomes (astrocytomes, glioblastome), retrouvé dans notre étude chez l'adulte et celle des médulloblastomes qui sont d'origine embryonnaire, et gliomes chez l'enfant. De plus ces tumeurs sont connues pour être très agressives, renvoyant de façon tacite à l'étude de (Rich, J-N et Eyler, C-E, 2009), soutenant que la radiorésistance des gliomes notamment, serait le résultat de l'implication d'un pool de cellule souche portant le CD 133. Ce dernier inciterait la réparation des cassures d'ADN radioinduites en activant les points de contrôle de la division cellulaire ch 1 et ch 2.

---

## Conclusions

La réalisation de notre étude, nous a permis premièrement, d'affirmer que les tumeurs du système nerveux central étaient très fréquentes en Algérie, en effet elles présentent une incidence de 20/100000 cas et une prévalence de 10/100000 cas en 2013. Deuxièmement, on a constaté que l'âge médian de nos patients était de 38 ans, une moyenne qui rappelons-le est très basse, par rapport à la moyenne mondiale donnée par L'OMS qui est de 53 ans. Néanmoins elle reste quasiment identique, à celle donnée par les statistiques marocaines qui est de 35 ans.

Cela nous a conduit à poser l'hypothèse suivante : les résultats obtenus, sont probablement la conséquence d'une prédisposition génétique, partagée dans le Maghreb de façon générale et en Algérie de façon particulière, et ou l'impact d'une composante environnementale sur la population.

Après la répartition de nos patients selon l'âge et le sexe, on a noté une proportion d'adulte cinq fois plus importante que celle de l'enfant. Pour ce qui est du paramètre sexe une légère prédominance féminine par rapport au sexe masculin avec (53% F/ 47% M) et un sexe ratio male/femelle de 0.89 englobant tous les cas de l'étude. En revanche au sein des groupes d'âges, c'est plutôt hétérogène un sexe-ratio en faveur du sexe féminin chez les 25-65 et les plus de 65 ans et un sexe-ratio en faveur du sexe masculin chez les 0-15 ans et 15-25 ans.

Bien que nos résultats ne concordent pas avec la littérature (Tao, S et al 2012), dictant que les tumeurs cérébrales, survenaient plus chez le male et indépendamment de l'âge. Ils appuient néanmoins notre hypothèse posée au début.

Suite à ça nous avons procédé à la répartition histopathologique des tumeurs cérébrales, chez l'enfant et l'adulte, nos résultats se sont avérés être en parfaite concordance avec la littérature, notamment les études marocaine et koweïtienne suivantes (Karkouri, M et al, 2010) et (Kenneth, C-K et al, 2013), avec des prédominances prononcées des méningiomes et gliomes chez l'adulte, et médulloblastomes et gliomes chez l'enfant.

A l'issue de notre études, nous avons obtenue des résultats différents de ceux donnés par

## Conclusion

---

la littérature. Néanmoins ils n'en sont moins intéressants, car ils nous conduiront vers des perspectives d'avenir prometteuses.

---

## Perspectives

Malgré les nombreuses avancées biologiques et médicales, les tumeurs cérébrales restent un défi thérapeutique conséquent. En effet le glioblastome, qui représente à lui seul plus du tiers des tumeurs cérébrales de façon générale, et 60 à 70% chez les personnes dont l'âge varie entre 45-70 ans est un problème de santé publique important avec un pronostic vital défavorable, ou les protocoles thérapeutiques ont atteint leurs limites. Notre étude a permis de démontrer qu'au Maghreb de façon générale et en Algérie en particulier, on retrouve des données différentes par rapport aux données du reste du monde publiées par l'OMS, avec une moyenne d'âge de 38, ans et un sexe-ratio Male/Femelle de 0,89, ces résultats démontrent la nécessité d'approfondir nos connaissances des tumeurs cérébrales en Algérie .

Cela passe par notamment des études épidémiologiques multicentriques et multifactorielles, car il y a un réel déficit en matière de données statistiques et épidémiologiques. Pour ce fait nous avons mis en place une fiche technique (annexe 2), à l'appui des paramètres utilisés par l'OMS, composée de divers paramètres qui nous permettons, de mieux appréhender l'impact que pourrai avoir la composante génétique et ou environnementale, sur le développement des tumeurs cérébrales.

Afin d'évaluer l'impact des facteurs extrinsèques ou environnementaux, divers paramètres ont été pris en compte, notamment l'hygiène de vie qui se rapporte à la consommation d'alcool, de tabac, de drogue, de soda ou de limonade, café. Dont la réputation d'agent cancérigène n'est plus à démontrer selon le CIRC. La catégorie socioprofessionnelle concernant, l'habitat et les facteurs environnementaux au quel on est exposé (pollution), type de travail : responsabilité stress et exposition professionnelle en industrie et agriculture : pesticides, essence, gasoil. L'utilisation de téléphone portable : bien qu'il soit sujet à controverse, il doit néanmoins être pris en considération, car il y'a quand même des études prônant son implication dans le développement des tumeurs cérébrales selon (Schuz, J. et al 2006) Tous ces paramètres là et d'autres, nous permettront de définir le rôle que tient la composante environnementale, dans le développement

des tumeurs cérébrales, mais aussi de définir le chemin à suivre pour la recherche biomoléculaire.

Il paraît peu probable que les facteurs environnementaux soit les seuls responsables, ainsi de nombreux tests génétiques et épigénétiques, ont été pris en considération c'est le cas notamment du : typage HLA dont la, sur ou la sous expression sont des facteurs prédictifs de progression tumorale. Dans notre société, les mariages consanguins représentent un taux assez important, ainsi il est nécessaire d'évaluer l'impact de cette consanguinité, dans les tumeurs cérébrales.

D'autres part de nombreuses cibles dans les tumeurs cérébrales ont été largement documentées, c'est le cas des PDGFR, EGFR, co-délétion 1p19q, mutation d'IDH1, citées précédemment ainsi, on se propose d'étudier l'expression des modifications, de ces cibles dans le contexte des tumeurs cérébrale en Algérie, et d'identifier des points de convergences et de divergences. Ça nous permettra ainsi d'établir, une signature moléculaire propre aux tumeurs cérébrales en Algérie de façon particulière, au Maghreb de façon générale. La caractérisation de ces signatures moléculaires, aboutirait à la mise en place d'une classification moléculaire, notamment pour les gliomes et les médulloblastomes du même ordre que celle des tumeurs mammaires réalisée par Sorlie. Cette classification aura pour but notamment une modulation et d'adaptation des protocoles thérapeutiques, en fonction de ce que présente le patient en termes de marqueurs moléculaires.

Après notre étude rétrospective, ou on a constaté que le sexe-ratio, était négatif en faveur de l'homme, contrairement à ce que rapporte la littérature comme cité précédemment. Il serait donc intéressant d'explorer la piste consistant, en l'étude des gènes impliqués ou susceptibles d'être impliqués, dans le développement des tumeurs cérébrales mais s'exprimant différemment chez l'homme et la femme. Notamment les gènes que comportent les chromosomes sexuels, leur produit et la signalisation qu'ils induisent, la puberté, l'effet des hormones sexuelles à différents âges et surtout l'impact qu'elles pourraient avoir lors du développement embryonnaire (Tao, S. et al 2012)

Une autre piste d'étude qui commence à prendre de l'ampleur ces dernières années, est l'implication des cellules souche adulte dans l'apparition, le maintien et l'agressivité des tumeurs. Ainsi la théorie des cellules souche adulte seraient impliquées dans les processus tumoraux, en effet en plus de l'enclencher, elles seraient impliquées dans la résistance aux traitements, radio-résistance, plus précisément. Il serait donc intéressant de caractériser ces cellules souches, voir

ci elles existent chez toutes les tranches d'âges et puis à long terme développer un traitement ciblant le mécanisme moléculaire de la division cellulaire notamment les points chk1 et chk2 cités précédemment.

---

## Références Bibliographiques

1. El Madhi, T. El Azzouzi, M. and El Khamlichi, A. (1996). Profil épidémiologique descriptif des tumeurs du système nerveux central : A propos de 903 cas (1983-1992). Médecine du Maghreb, No 59.
2. Chukwuka Katchy, K. Alexander, S. Al-Nashmi, N-M and Al-Ramadan, A. (2013). Epidemiology of primary brain tumors in childhood and adolescence in Kuwait. SpringerPlus.
3. Baron, M-H. Bauchet, L. Bernier, V. Capelle, L. Fontaine, D. Gatignol, P. Guyotat, J. Leroy, M. Mandonnet, E. Pallud, J. Peruzzi, P. Rigau, V. Taillandier, L. Vandebos, F. and Duffau, H. Gliomes de grade II EMC Gliomes de grade II. Volume 17-210-B-20
4. Northcott, PA. Korshunov, A. Witt, H. Hielscher, T. Eberhart, C-G, Mack, S. Bouffet, E. Clifford, S-C. Hawkins, C-E. French, P. Rutka, J-T. Pfister, S. and Michael, D. Taylor. R. Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants. Journal of Clinical Oncology.
5. Méjean, A. Lebreton, T. (2008). The metastatic cascade : angiogenesis and new concepts. Progrès en Urologie, Suppl. 7, S156S166.
6. Schuz, J. Bohler, E. Berg, G. Schlehofer, B. Hettinger, I. Schlaefter, K. Wahrendorf, J. Kunna-Grass, K. and Maria Blettner, M. (2006). Cellular Phones, Cordless Phones, and the Risks of Glioma and Meningioma. (Interphone Study Group, Germany). American Journal of Epidemiology. Volume 163, No. 6
7. De Tayrac, M. et Mosser, J. (2010). Catégorisation des Glioblastomes : typologie et profilage du génome Classification of Glioblastoma and genome profiling. Neuro-Chirurgie 56(6) :

464-466

8. Sørлие, T. Perou, C-M. Tibshiranie, R. Aasf, T. Geislerg, S. Johnsen, H. Hastie, T. Eisen, M-B. Van de Rijni, M. Jeffrey, S-S. Thorsen, T. Quist, H. Matesec, JC. Brown, PO. Botstein, D. Lønning, P-E. And Børresen-Daleb, A-L. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Medical sciences*. Volume. 98, no. 19
9. Vogelstein, B and Kinzler, K-W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine* 10(8).
10. Watson, S. Serrate, C. and Vignot S. (2010). Sonic Hedgehog signaling pathway : from embryology to molecular targeted therapies. 97(12).
11. Aydin, D. Feychting, M. Schüz, J. Tynes, T. Veje Andersen, T. Schmidt, S. Poulsen, A.H. Johansen, C. Prochazka, M. Lannering, B. Klæboe, L. Eggen, T. Jenni, D. Michael Grotzer, M. Von der Weid, N-E Kuehni, C. Rööslı, M. (2011). Mobile Phone Use and Brain Tumors in Children and Adolescents : A Multicenter CaseControl Study. Oxford University Press. Volume. 103, No.16
12. Jeremy, N-R and Eyler, E-C, (2008) Cancer Stem Cells in Brain Tumor Biology. *Future neurology*.
13. Tao S, Warrington N.M and Rubin J.B. (2012). Why does Jack, and not Jill, break his crown ? Sex disparity in brain tumors. *Biology of sex differences*. Volume 10.1186/2042-6410-3-3
14. Knudson, A.G. (2001). Two genetic hits (more or less) to cancer. *Macmillan Magazines Ltd*. Volume 1.
15. Juraj A. (2001). Cancer and neoplasia. neoplasiapress
16. Douglas, H and Robert, A, (2011). Hallmarks of Cancer : The Next Generation. *Cell*. Volume 144.
17. Tolnay, M. (2002). Neuropathologie des tumeurs cérébrales gliales. *Médicale suisse*.

18. <http://globocan.iarc.fr/Lyon>

19. <http://www.iarc.fr/geneve>

20. Stancheva, G. Goranova, T. Laleva, M. Kamenova, M. Mitkova, A. Velinov, N. Poptodorov, G. Mitev, V. Kaneva, R. Gabrovsky, N. (2014). IDH1/IDH2 but not TP53 mutations predict prognosis in Bulgarian glioblastoma patients. Biomed research international

21. Jeong, T-S. Yee, G-T. (2014). Glioblastoma in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature. Brain tumor research and treatment.

# Glossaire

- **Anatomopathologie:** fréquemment abrégée en « anapath » dans le jargon des cliniciens, est une spécialité médicale. C'est la partie de la pathologie dédiée à l'étude morphologique des anomalies macroscopiques et microscopiques des tissus biologiques.
- **Basophiles:** sont des leucocytes, avec un noyau polylobé. Elles contiennent de nombreuses substances chimiques notamment l'histamine et l'héparine, elles servent à empêcher la coagulation dans les vaisseaux sanguins, mais aussi à augmenter la perméabilité des capillaires sanguins, ouvrant ainsi la voie à la diapédèse.
- **Classification TNM:** C'est un système international, de classement des cancers selon leur extension anatomique. Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (**T**), dans les ganglions lymphatiques voisins (**N** pour node en anglais) et à distance pour d'éventuelles métastases (**M**).
- **Marqueurs tumoraux:** est une substance que l'on dose dans le sang (parfois aussi dans le pleural, ou dans les urines), et qui correspond à la présence ou au développement d'une tumeur maligne.
  - **ACE :** Antigène carcino-embryonnaire, est une protéine qui participe au mécanisme d'adhésion cellulaire. Chez l'adulte elle se trouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du côlon, du rectum, du pancréas, du poumon et du rein. Il est présent à des niveaux élevés dans le sang dans certains cas de cancer, notamment l'ovaire, le poumon, le pancréas et le colorectal.
  - **CA 125 :** antigène cancer ou carbohydrate antigène 125, retrouvé dans le sang des individus atteints de cancers digestifs ou génitaux. Comme c'est le cas pour le marqueur CA19.9 aussi.
  - **CA15.3 :** marqueur tumoral associé au cancer du sein dosable dans le sang. Il n'est décelé à des taux anormaux que dans les tumeurs déjà importantes.
- **Créatinine:** est un produit de dégradation du phosphate de créatine dans le muscle.
- **Eosinophiles:** Ce sont des leucocytes, avec un noyau polylobé. Leur rôle essentiel est de s'attaquer aux parasites de l'organisme, sans les phagocyter elles fixent dessus, puis déversent leurs granules contenant des enzymes destinées à les détruire.
- **Glycémie:** C'est la concentration de glucose dans le sang, ou plus exactement dans le plasma sanguin. Elle est mesurée en général en millimoles de glucose par litre de sang.
- **IRM :** Les initiales IRM signifient Imagerie par Résonance Magnétique. Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale non-invasive qui permet d'obtenir des vues en 2D et 3D de l'ensemble des parties et des tissus du corps humain, aussi bien des tissus durs (les os), que des tissus mous (moelle osseuse, système nerveux central, muscles, cœur). L'IRM s'avère souvent

plus précis que la radiographie, l'échographie ou le scanner. Et contrairement à ces techniques, elle n'est pas irradiante : elle utilise un champ magnétique et des ondes radio.

- **Neutrophiles:** sont des leucocytes, avec un noyau polylobé. Les neutrophiles ont un rôle primordial de phagocytose lorsqu'ils rencontrent une cellule étrangère ou infectée. La phagocytose se déroule juste après la stimulation du neutrophile par un antigène porté par la cellule cible.
- **TDM :** La tomodensitométrie est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, à numériser et enfin reconstruire des images 2D ou 3D des structures anatomiques.
- **Triglycérides:** Les triglycérides, comme le cholestérol, font partie de la classe des lipides. Ils constituent une réserve énergétique très importante. Ils sont composés de glycérol et d'acides provenant essentiellement de la métabolisation du sucre, de l'alcool et des corps gras.
- **Urée:** Il constitue environ 90 % de l'azote urinaire chez l'adulte. Son dosage urinaire ou sanguin permet d'examiner une augmentation qui traduit généralement une altération des reins. Sa production se déroule essentiellement dans le foie et une faible partie est produite par les reins.

Tableau I : quelques exemples d'agents cancérigènes.

Les agents cancérigènes représentent un large panel d'éléments de natures différentes. Leurs potentiels d'induction de cancers sont tout autant différents.

Groupe	Groupe 1	Groupe 2A	Groupe 2B	Groupe 3	Groupe 4
Exemple	L'amiante et l'arsenic sont des agents chimiques et substances cancérigènes avérées pour l'homme. En effet ils sont impliqués dans le cancer du larynx, poumon, peau ...	Les insecticides non arsenicaux (exposition professionnelle) font eux aussi partie des produits chimiques ayant une implication dans le cancer.	L'essence : substance chimique, pouvant causer le cancer après une longue durée d'exposition, selon les données animales. A été associé à la leucémie, et au cancer du rein.	Hépatite D virus a ARN ne peut se propager qu'en présence d'un autre virus. Présente un haut risque quant au développement d'un cancer du foie.	Ondes électromagnétiques, agents physique dont l'implication dans les cancers est très controversée, en effet l'étude de (Aydin, A. et al. 2011) dit qu'il n'y'a pas de relation exposition/ réponse en ce qui concerne les tumeurs, en revanche l'étude de (Schuz, J. et al. 2006) quant à elle, associe le risque de développer un gliome au degré d'exposition aux ondes électromagnétiques.

## ANNEXE 2



### Fiche technique patients / Tumeurs

N° Dossier :

Fiche Navette :

<b>Nom :</b> .....	<b>Prénom :</b> .....
<b>Sexe :</b> Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/>	<b>Date de naissance :</b> / /
<b>Motif d'hospitalisation :</b> .....	
<b>Date d'hospitalisation :</b> / /	<b>Date de sortie :</b> / /
<b>Date d'opération :</b> / /	
<b>Téléphone :</b> .....	
<b>E- mail :</b> .....	
<b>Adresse</b>	
:	
:	
:	

**Date de l'entrevue :** / /

**Investigateur**

( Nom & signature )

**Responsable du service**

( Signature & cachet )

# N° Dossier

**Nombre d'enfants :** ..... **Allaitement :** Oui  Non

**Avez vous étés allaiter :** Oui  Non  **Si oui, Durée :** .....

**Antécédents:** Oui  Non

**Médicaux :** .....

**Chirurgicaux :** .....

**Taille & Poids (IMC) du Sujet :** .....

**Type de Cancer du Sujet :** .....

**Typage HLA :** Oui  Non  **Si Oui, Précisez :** .....

**Lien de parenté des ascendants (parents) :** Oui  Non

**Ce lien de parenté est du coté :** Paternel  Maternel

**Des Cancers dans la famille :** Oui  Non  Pas d'indications

**Si Oui, Combien de personnes :** .....

**Quel est votre lien de parenté :** .....

**Quel est votre type de travail :** Sans  Libéral  Enseignement

Administration  Agriculture  Industrie  Retraite

Si autre, précisez : .....

Employé  Cadre  Jour  Nuit

**Exposition aux pesticides :** Oui  Non

**Autres composés :** .....

**Type d'habitation :** Centre urbain  Compagne  Appartement  Maison

**Localité :** .....

**Etes vous à proximité de :** Antenne relais téléphonique  Ligne Haute tension

**Utilisation de téléphone portable :** Oui  Non

**Nombre d'années :** ..... **Durée d'utilisation par Jour :** .....

**Durée (Heures/Jours) de TV, Ordinateur & Jeux video :** .....

# N° Dossier

**Prenez vous ou Avez pris la pilule Contraceptive :** Oui  Non

**Si Oui, à partir de quel Age :** .....

**Tabac :** Oui  Non

**Cadence de consommation (Jours) :**  $\leq$  1 paquet  1-2 paquets   $\geq$  2 paquets

**Durée de consommation :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Vous avez arrêtez depuis :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Tabagisme passif :** Oui  Non

**Chique :** Oui  Non

**Durée de consommation :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Vous avez arrêtez depuis :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Alcool :** Oui  Non

**Type(s) d'Alcool(s) :** Bière  Vin  Liqueurs & alcools forts

**Cadence de consommation(semaine) :**  $\leq$  2 Litres  2-4 Litres   $\geq$  4 Litres

**Durée de consommation :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Vous avez arrêtez depuis :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Cannabis :** Oui  Non

**Cadence de consommation(semaine) :**  $\leq$  10 joints  10-20 Joints   $\geq$  20 joints

**Vous avez arrêtez depuis :**  $\leq$  5 ans  5-10 ans   $\geq$  10 ans

**Café :** Oui  Non

**Cadence de consommation (Jours) :**  $\leq$  2 tasses  2-4 tasses   $\geq$  4 tasses

**Thé :** Oui  Non

**Cadence de consommation (Jours) :**  $\leq$  2 tasses  2-4 tasses   $\geq$  4 tasses

**Soda/Limonade :** Oui  Non  **Si Oui, quel type :** .....

**Cadence de consommation(semaine) :**  $\leq$  2 Litres  2-4 Litres   $\geq$  4 Litres

**Consommation de Viandes :** Oui  Non

**Nature de la Viande :** Rouge  Blanche  Mélange des deux

**Cadence de consommation(semaine) :**  $\leq$  750gr  750-1000gr   $\geq$  1Kg

**Type de Viande :** Frais  Surgelé

Fi  
*che technique Tumeurs*

# N° Dossier

**Consommation de Poissons** : Oui  Non

**Cadence de consommation(semaine)** :  $\leq$  400gr  400-800gr   $\geq$  800gr

**Type de Poisson** : Frais  Surgelé

**Restauration rapide** : Oui  Non

**Cadence de consommation(semaine)** :  $\leq$  2 fois  2-4 fois   $\geq$  4 fois

**Pratique Sportive** : Oui  Non

**Cadence de pratique (semaine)** :  $\leq$  3 Heures  3 à 5 Heures   $\geq$  5 Heures

**Type tumoral** : Bénin  Malin

**1ere atteinte** : Oui  Non  **Récidive**  **Nouvelle atteinte**

**Si récidive ou nouvelle atteinte, précisez l'historique** : .....

**Thérapies antérieures** : .....

**Classification TNM** : ..... **Stade (Grade)** : .....

**Nombre de masses tumorales** : 1 seule  Plusieurs  : .....

**Taille tumorale (mm)** : .....

**Récepteurs**

**hormonaux** : ..... **Marqueurs**

**testés** : ACE : ..... CA15.3 : ..... CA125 : ..... CA19.9

: .....

**Classification Histologique** : .....

**NFS** : % Lymphocytaire : ..... GB : ..... GB : .....

% Mono : ..... % Gra : ..... / .....

% Neutrophiles : ..... % Basophiles : ..... % Éosinophiles : .....

**Biochimie** : Glycémie : ..... Urée : ..... Créatinine: .....

Triglycéride : ..... / .....

**Virologie** : CMV : ..... EBV : ..... HSV : .....

## N° Dossier

Troubles de la conscience : Oui  Non  GCS

Troubles du Comportement : Oui  Non

Troubles de la marche : Oui  Non

Troubles de l'équilibre : Oui  Non

Déficit Moteur : .....

.....

ROT : .....

.....

Déficit Sensitive : .....

.....

Autres signes : .....

.....

### Imagerie

TDM : .....

.....

IRM : .....

.....

### Évolution post-opératoire immédiate

Clinique : Amélioration : Oui  Non  Aggravation : Oui  Non

Complications : Déficit Moteur : Oui  Non  Hémorragie : Oui  Non

Troubles de la mémoire : Oui  Non  Hématomes : Oui  Non

Fistules du LCR : Oui  Non  Méningite : Oui  Non

Autres signes : .....

Décès : Oui  Non  . Si Oui, Précisez la cause : .....

.....

### Évolution à long terme

1 mois post-opératoire : .....

.....

3 mois post-opératoire : .....

.....

6 mois post-opératoire : .....

.....

12 mois post-opératoire : .....

.....

Follow-up : .....

.....

---

**Résumé :** Les pathologies cancéreuses représentent un problème de santé publique majeur, en témoigne l'augmentation inexorable de l'incidence et de la mortalité. En effet, l'organisation mondiale de la santé estime que le nombre de nouveaux cas est d'environ 14 millions et un nombre de décès de 8 millions de personnes. Toutefois, cette augmentation est plus importante dans les pays en voie de développement par rapport aux pays les plus industrialisés. De nombreux facteurs sont impliqués dans l'apparition et progression des tumeurs cérébrales, c'est le cas des facteurs environnementaux et génétiques dont certains sont utilisés comme facteur diagnostic. Toutefois l'implication de ces facteurs dans la progression des tumeurs cérébrales reste mal connue. Partant de ce constat, nous proposons une étude épidémiologique rétrospective d'une série de tumeurs cérébrales de patients admis au CHU de Bejaia, dont le nombre est statistiquement significatif, afin de définir l'impact des composantes génétique et environnementale sur le développement des tumeurs cérébrale.

**Mots clés :** épidémiologie, tumeurs cérébrales, marqueurs génétiques, facteurs environnementaux

---

**Abstract :** Cancerous diseases represent a major public health problem, evidenced by the inexorable increase in the incidence and mortality. Indeed, the World Health Organization estimates that the number of new cases is about 14 million and 8 million of deaths. However, this increase is higher in developing countries compared to most industrialized countries. Many factors are involved in the onset and progression of brain tumors, such as environmental and genetic factors, some of which are used as diagnostic factor. However the implication of these markers in the progression of brain tumors remains unclear. Based on this observation, we propose a retrospective epidemiological study of brain tumors series of patients admitted in Bejaia's hospital, whose number is statistically significant. The objective of our study is to define the role of environmental and genetic factors in brain tumors development.

**Keywords :** epidemiology, brain tumors, genetic markers, environmental factors.