

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abderrahmane Mira de Bejaia



جامعة بجاية  
Tasdawit n Bgayet  
Université de Béjaïa

Faculté de Médecine  
Département de Médecine



## THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES DESM

*Thème*

# EVALUATION DES FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES GLIOBLASTOMES

*Présentée par*

**DR DJOULANE KHALED**

Maitre-assistant en neurochirurgie  
CHU khelil Amrane - BEJAIA

*Sous la direction du professeur*

**Pr BEKRALAS HOURIA**

Professeur en neurochirurgie  
CHU khelil Amrane - BEJAIA

*Soutenue publiquement le 07 octobre 2025*

*Devant le jury composé de*

**Pr DJAAFAR MILOUD**, Faculté de Médecine d'Alger ----- Président

**Pr TERKMANI FELLA**, Faculté de Médecine d'Alger ----- Examinateur

**Pr MAZOUZI CHAHIRA**, Faculté de Médecine de Bejaia ----- Examinateur

**Pr HIMEUR HAFIDH**, Faculté de Médecine de Bejaia ----- Examinateur

**Année universitaire 2024/2025**



## DEDICACE



Les mots les plus simples étant les plus forts....

Je dédie ce modeste travail à ma mémoire de mon père

J'adresse toute mon affection à ma famille ma mère, mes frères et sœurs et en particulier mon épouse Yamina et mon enfant Aris Maxim ainsi que ma belle-famille, qui ont su me soutenir, me supporter et m'encourager pendant toute la durée de ma thèse et plus particulièrement durant les derniers mois de rédaction qui n'ont pas toujours été les plus agréables....

**-Khaled DJOULANE**





## REMERCIEMENTS



Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.

### À ma Directrice de thèse,

Mes remerciements les plus respectueux s'adressent en premier lieu au **Professeur Houria BEKRALAS**, Chef de service de neurochirurgie, Présidente du conseil scientifique de la faculté de médecine de Bejaïa. Je vous suis reconnaissant pour le temps conséquent que vous m'avez accordé malgré vos nombreuses charges, pour vos qualités pédagogiques et scientifiques, pour votre attention de tout instant sur mes travaux, pour vos conseils avisés et votre écoute qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse. Votre énergie et confiance ont été des éléments moteurs pour moi. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous adresse ma gratitude pour tout cela.

Je suis très honoré à remercier de la présence de mon jury de thèse et je tiens à remercier :

### Le Président de jury,

J'adresse mes remerciements distingués au **Professeur Miloud DJAAFAR**, Chef de service de neurochirurgie du CHU Mustapha Pacha d'Alger, qui m'a fait l'insigne honneur de présider ce jury de thèse. Je le remercie pour le temps qu'il a consacré à l'évaluation de ce travail et pour l'expertise qu'il apporte à cette soutenance. Son expérience et son autorité scientifique confèrent une valeur particulière à cette évaluation.

### Aux membres du jury

Mes sincères remerciements s'adressent au **Professeur Chahira MAZOUZI**, Chef de service d'oncologie au CHU de Béjaïa, qui a accepté de faire partie de ce jury. Je la remercie pour son expertise en oncologie qui apporte une dimension pluridisciplinaire essentielle à l'évaluation de ce travail sur les glioblastomes. Son regard de spécialiste enrichit considérablement la portée de cette recherche.

Je remercie également le **Professeur Fella TERKMANI**, Professeur en anatomopathologie au CHU Mustapha Pacha d'Alger, d'avoir accepté de juger ce travail. Son expertise en anatomopathologie est fondamentale pour l'évaluation de cette étude sur les facteurs pronostiques des glioblastomes. Je lui suis reconnaissant pour le temps qu'elle a consacré à l'examen de cette thèse.

### À la mémoire de mon père

Je dédie ce travail à la mémoire de mon défunt père **Abdelkader**, qui reste une source d'inspiration constante dans mon parcours. Ses valeurs, ses enseignements et son exemple continuent de guider mes pas. Que ce travail soit un témoignage de l'héritage qu'il m'a transmis et de la fierté qu'il aurait éprouvée.

## À ma famille

Un remerciement spécial à ma chère **mère**, pilier de notre famille, dont l'amour inconditionnel, les sacrifices et les encouragements constants ont été le socle de ma réussite.

À mes **frères et sœurs**, pour leur soutien indéfectible, leur présence rassurante et les liens fraternels qui nous unissent.

À ma précieuse épouse **Mina**, compagne de tous les instants, qui a été mon soutien le plus fidèle tout au long de ce parcours. Je la remercie pour sa patience, son encouragement constant, son aide précieuse et sa capacité à me supporter durant toute cette période difficile.

Sans sa présence aimante et sa force, ce projet n'aurait pu aboutir.

À mon enfant **Aris Maxim**, lumière de ma vie, qui illumine mes journées et donne un sens profond à tous mes efforts. Que ce travail soit pour lui un exemple de persévérance et d'accomplissement.

Je remercie également ma **belle-famille** pour leur soutien continu, leur aide précieuse et l'affection qu'ils portent à mon fils. Leur présence bienveillante et le bonheur qu'ils apportent à Aris enrichissent notre quotidien et renforcent les liens familiaux qui nous unissent.

Ma reconnaissance va également à toute **l'équipe de neurochirurgie**, médicale et paramédicale, pour leur collaboration professionnelle et leur dévouement au service des patients. Un remerciement particulier à **l'équipe du bloc opératoire de neurochirurgie** pour leur engagement quotidien.

Enfin, je remercie **toutes les personnes** qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, par leur aide, leurs conseils ou simplement leur présence bienveillante.

## Dédicace aux patients

Ce travail est également dédié aux patients atteints de glioblastome et à leurs familles, qui demeurent au cœur de nos préoccupations thérapeutiques et de notre engagement médical quotidien.

Que toutes ces personnes trouvent ici l'expression de ma plus profonde gratitude.



## SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES GRAPHES	
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : GENERALITES .....	1
I.1 INTRODUCTION : .....	1
I-2 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE : .....	3
I-2-1 INCIDENCE DU GLIOBLASTOME :.....	3
I-2-2 ÂGE :.....	4
I-2-3 SEXE ET LOCALISATIONS :.....	4
I-2-4 ETHNIE ET GENETIQUE : .....	5
I-3 FACTEURS DE RISQUE : .....	6
I-3-1 RADIATIONS IONISANTES :.....	6
I-3-2 ALLERGIES ET MALADIES ATOPIQUES : .....	6
I-3-3 ANTI-INFLAMMATOIRES ET AUTRES MEDICAMENTS :.....	7
I-3-4 TABAGISME ET AUTRES FACTEURS :.....	7
I-3-5 MALADIES HEREDITAIRES :.....	7
I-4 PRONOSTIC : .....	8
CHAPITRE II : PHYSIOLOGIE DU TISSU NERVEUX .....	11
II-1 LES NEURONES : .....	11
II-2 LES CELLULES GLIALES : .....	11
II-2-1 LES ASTROCYTES :.....	12
II-2-2 LES OLIGODENDROCYTES :.....	13
II-2-3 LES CELLULES EPENDYMAIRES OU EPENDYMOCYTES : .....	13
II-2-4 LES CELLULES MICROGLIALES : .....	14
CHAPITRE III : ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES GLIOBLASTOMES .....	15
III-1 INTRODUCTION .....	15
III-2 ANGIOGENESE : .....	16
III-2-1 FACTEURS IMPLIQUES DANS L'ANGIOGENESE : .....	21
III-3 CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) :.....	22
III-3-1CLASSIFICATION OMS 2007 : .....	23
III-3-2 LA MICROSCOPIE : .....	25

III-3-3 CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE : .....	26
III-3-3-1 GLIOBLASTOME A PETITES CELLULES : .....	26
III-3-3-2 GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES : .....	28
III-3-3-3 GLIOSARCOME : .....	28
III-3-3-4 GLIOBLASTOME EPITHELIOÏDE : .....	29
III-3-3-5 GLIOBLASTOME AVEC COMPOSANTE NEURONALE PRIMITIVE (PN) : .....	31
III-3-3-6 GLIOBLASTOME AVEC GEMISTOCYTES : .....	31
III-3-3-7 GLIOBLASTOME A CELLULES GRANULAIRES : .....	34
III-3-3-8 AUTRES MODELES DE GLIOBLASTOMES .....	35
III-3-4 CLASSIFICATION DE VERHAAK : .....	36
III-3-4-1 LE GLIOBLASTOME CLASSIQUE : .....	36
III-3-4-2 LE GLIOBLASTOME MESENCHYMAL : .....	37
III-3-4-3 LE GLIOBLASTOME PRONEURAL : .....	37
III-3-4-4 LE GLIOBLASTOME NEURAL : .....	37
III-3-5 CLASSIFICATION DE L'OMS 2016 : .....	37
III-3-6 CLASSIFICATION DE L'OMS 2021 : .....	42
CHAPITRE IV : ONCOGENESE : .....	43
IV-1 MODIFICATIONS GENETIQUES ET EPIGENETIQUES : .....	43
IV-1-1 LA VOIE DE SUPPRESSION DE P53 : .....	43
IV-1-2 LA VOIE DE SUPPRESSION DU RETINOBLASTOME : .....	44
IV-1-3 AMPLIFICATION DE L'EGFR : .....	45
IV-1-4 MODIFICATIONS DE LA VOIE RTK/P13/PTEN : .....	47
IV-1-5 LES IDH : ISO CITRATE DESHYDROGENASE : .....	49
IV-1-6 LA CODELETION 1p19q : .....	50
IV-1-7 LA METHYLATION DE 06-METHYLGUANINE-DNA METHYL TRANSFERASE (MGMT) : .....	52
IV-1-8 LA MUTATION DU GENE TERT : .....	53
IV-1-9 LA MUTATION DES HISTONES H3K27M : .....	54
CHAPITRE V : PRESENTATION CLINIQUE .....	55
V-1 SYNDROME D'HYPERTENSION INTRACRANIENNE .....	56
V-2 EPILEPSIE .....	57
V-3 TROUBLES NEUROCOGNITIFS : .....	57
V-4 SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET LOCALISATION TUMORALE : .....	57
V-5 ÉTAT FONCTIONNEL DU PATIENT .....	58
CHAPITRE VI : EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES : .....	60
VI-1 TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE : .....	60

VI-2 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CONVENTIONNELLE (IRM).....	63
VI-2-1 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DE DIFFUSION : .....	64
VI-2-2 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DE PERFUSION : .....	65
VI-2-3 SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (SRM) .....	68
VI-2-4 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE (IRMf).....	72
VI-3 TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP ou PET scan).....	73
CHAPITRE VII : FACTEURS PRONOSTIQUES ET SURVIE .....	75
VII-1 AGE :.....	75
VII-2 KARNOFSKY :.....	76
VII-3 IMAGERIE : .....	76
VII-4 CHIRURGIE ET QUALITE D'EXERESE : .....	78
VII-5 TYPE HISTOLOGIQUE :.....	79
VII-6 DELAI D'ATTENTE ENTRE LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHREAPIE : .....	80
VII-7 LA RADIOTHERAPIE :.....	80
VII-8 LA CHIMIOTHERAPIE :.....	81
VII-9 FACTEURS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE : .....	82
VII-9-1 MGMT .....	82
VII-9-2 IDH 1 :.....	83
VII-9-3 EGFR : .....	83
VII-9-4 GENE TP 53 ET PROTEINE P53 : .....	84
VII-9-5 DELETIONS EN 10q, MUTATIONS DE PTEN :.....	85
VII-9-6 DELETION 1p19q :.....	85
VII-10 LONGS SURVIVANTS : .....	86
CHAPITRE VIII : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	87
VIII-1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES : .....	88
VIII-1-1 PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION INTRACRANIENNE : .....	89
VIII-1-2 PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE :.....	90
VIII-1-3 PRISE EN CHARGE DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS : .....	91
VIII-2 TRAITEMENT CHIRURGICAL :.....	92
VIII-2-1 PLANIFICATION PRE-OPERATOIRE :.....	92
VIII-2-2 LA CHIRURGIE D'EXERESE ET BIOPSIE :.....	93
VIII-2-3 TECHNIQUES D'AIDES A LA CHIRURGIE DU GLIOBLASOME : .....	95
VIII-2-3-1 LA NEURONAVIGATION :.....	95
VIII-2-3-2 CARTOGRAPHIE CEREBRALE ET CHIRURGIE EVEILLEE :.....	98
VIII-2-3-3 ECHOGRAPHIE PER OPERATOIRE :.....	100
VIII-2-3-4 IRM PER OPERATOIRE (iMRI) : .....	101

VIII-2-3-5 CHIRURGIE GUIDEES PAR FLUORESCENCE : .....	102
VIII-2-3-6 CHIRURGIE GUIDEES PAR MICROSCOPE CONFOCALE : .....	104
VIII-2-3-7 CHIMIOTHERAPIES IN SITU : .....	105
VIII-2-3-8 Radiochirurgie : .....	106
VIII-2-3-9 ULTRASONS FOCALISES DE HAUTE INTENSITE (HIFU) : .....	107
VIII-2-3-10 THERAPIE THERMIQUE INTERSTITIELLE PAR LASER (LITT): .....	107
VIII-2-4 IMAGERIE POST OPETAOIRE : .....	108
VIII-2-5 COMPLICATIONS POST OPERATOIRES : .....	109
VIII-3 PROTOCOLE STUPP : .....	110
VIII-3-1 RADIOTHERAPIE : .....	110
VIII-3-1-1 PREPARATION DU TRAITEMENT : .....	111
VIII-3-1-2 TECHNIQUE : .....	112
VIII-3-1-3 DOSES ET FRACTIONNEMENT : .....	112
VIII-3-1-4 VOLUMES : .....	113
VIII-3-2 CHIMIOTHERAPIE : .....	116
VIII-3-2-1 CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE DE LA RADIOTHERAPIE : .....	117
VIII-3-2-2 CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE : .....	118
VIII-3-2-3CHAMPS ELECTRIQUES ALTERNES (Novo-TTF) : .....	119
VIII-3-3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES SELON LES CLASSES RPA : .....	119
VIII-3-4 PARTICULARITES DES PATIENTS INOPERABLES ET RADIOTHERAPIE RECUSEE EN 1ERE INTENTION : .....	121
VIII-3-5 PARTICULARITES DES PATIENTS AGES : .....	121
VIII-4 THERAPIES CIBLEES : .....	122
VIII-5 IMMUNOTHERAPIE : .....	125
VIII-5-1 IMMUNOTHERAPIE ACTIVE : VACCINATION ANTITUMORALE .....	126
VIII-5-2 IMMUNOTHERAPIE PASSIVE : TRANSFERT CELLULAIRE ADOPTIF.....	126
VIII-5-3 INHIBITEURS DE CHECKPOINT : .....	127
VIII-6 TRAITEMENT DES RECIDIVES : .....	128
VIII-6-1 LA RECIDIVE (PROGRESSION TUMORALE VRAIE) : .....	128
VIII-6-2 LA REPRISE NEUROCHIRURGICALE : .....	129
VIII-6-3 L'INSERTION D'IMPLANTS DE CARMUSTINE A LA RECIDIVE : .....	129
VIII-6-4 LA RE-IRRADIATION : .....	130
VIII-6-5 LA CHIMIOTHERAPIE ET LES TRAITEMENTS CIBLES DE 2EME LIGNE : .....	130
CHAPITRE IX : SUIVI ET EVOLUTION DES GLIOBLASTOMES .....	133
IX-1 SUIVI DU TRAITEMENT : .....	133
IX-1-1SUIVI POST-RADIOTHERAPIE : .....	135

IX-1-1-1 LES COMPLICATIONS PRECOCES : [97] .....	136
IX-1-1-2 LES COMPLICATIONS TARDIVES : .....	137
IX-1-2 SUIVI POST-CHIMIOTHERAPIE : .....	137
IX-2 EVOLUTION DU GLIOBLASTOME CLASSIQUE.....	139
IX-3 EVOLUTION DU GLIOSARCOME :.....	140
IX-3-1 COMPORTEMENT METASTATIQUE PARTICULIER .....	140
IX-3-1-1 EXTENSION INTRACRÂNIENNE : .....	140
IX-3-1-2 DISSEMINATION SYSTEMIQUE : .....	140
<b>PARTIE PRATIQUE</b>	
CHAPITRE I : GENERALITES .....	142
I-1 INTRODUCTION.....	142
I-2 OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	143
CHAPITRE II :MATERIELS ET METHODES .....	144
II-1 MODE, LIEU ET PERIODE D'ETUDE .....	144
II-2 POPULATION ETUDIEE .....	144
II-3 RECUEILDESDONNEES .....	145
II-4 LES MOYENS MATERIELS ET INSTRUMENTS.....	145
II-5 TECHNIQUE OPERATOIRE : .....	147
II-6 METODES D'EVALUATION .....	154
CHAPITRE III : RESULTATS.....	155
III-1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	155
III-1-1REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ANNEE DE PRISE EN CHARGE.....	155
III-1-2 RETARTITION DES PATIENTS SELON LA WILAYA D'ORIGINE.....	156
III-1-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DAIRA D'ORIGINE DE LA WILAYA DE BEJAIA .....	157
III-1-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE .....	158
III-1-5 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE .....	159
III-1-6 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PROFESSION .....	160
III-2 DONNEESCLINIQUES .....	161
III-2-1REPARTITION DES PATIENTS SELON LESANTECEDENTS .....	161
III-2-2REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'ANTECEDENT.....	162
III-2-3REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOTIF DE CONSULTATION.....	163
III-2-4REPARTITION DES PATIENTS SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	164
III-2-5REPARTITION DES PATIENTS SELON LES DELAI DIAGNOSTIQUE .....	165
III-2-6REPARTITION DES PATIENTS SELON KARNOFSKY .....	166
III-3 DONNEES DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	167

III-3-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'IMAGERIE .....	167
III-3-1-1 SELON LA TDM CEREBRALE.....	167
III-3-1-2 SELON L'IRM CEREBRALE.....	168
III-3-1-3 SELON LA SPECTRO-IRM .....	169
III-3-2REPARTITION DES PATIENTS SELON LE COTE DE LA LESION .....	170
III-3-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA LOCALISATION DE LA LESION.....	171
III-3-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RETENTISSEMENTS SUR LES STRUCTURES AVOISINANTES .....	174
III-4 DONNEES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	175
III-4-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT REÇU .....	175
III-4-2 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA POSITION OPERATOIRE.....	176
III-4-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA QUALITE D'EXERESE .....	177
III-4-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'UTILISATION DE TECHNOLOGIES AVANCEES DANS LA CHIRURGIE D'EXERESE.....	178
III-4-5REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE.....	179
III-4-6 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE.....	180
III-4-7 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT ADJUVANT RECU.....	181
III-4-8REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LE PROTOCOLE STUPP (TRAITEMENT ADJUVANT) .....	182
III-5 DONNEES DE L'EVOLUTION POST OPERATOIRE .....	183
III-5-1 REPRITITION DES PATIENTS SELON L'IMAGERIE DE CONTROLE POST OPERATOIRE .....	183
III-5-2 REPRITITION DES PATIENTS SELON LES COMPLICATIONS POST OPERATOIRES IMMEDIATES .....	184
III-5-3 REPRITITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION POST OPERATOIRES TARDIVE .....	185
III-5-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION RADIOLOGIQUE APRES TRAITEMENT ADJUVANT .....	186
III-5-5 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION TARDIVE A 06 MOIS.....	187
III-5-6 REPRITITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION TARDIVE A 12 MOIS.....	189
III-5-7 REPRITITION DES PATIENTS SELON LA DUREE D'HOSPITALISATION.....	190
III-6 DONNEES DE L'ANALYSE DE LA SURVIE .....	191
III-6-1 MEDIANE DE SURVIE : .....	191
III-6-2 LA SURVIE PAR RAPPORT A L'AGE : .....	192
III-6-3 LA SURVIE PAR RAPPORT AU SCORE KARNOFSKY : .....	193
III-6-4 LA SURVIE PAR RAPPORT A LA LOCALISATION : .....	194
III-6-5 LA SURVIE PAR RAPPORT A LA QUALITE D'EXERESE : .....	195

III-6-6 LA SURVIE PAR RAPPORT AU TYPE HISTOLOGIQUE :.....	196
III-6-7 LA SURVIE PAR RAPPORT AU PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE :.....	197
III-6-8 LA SURVIE PAR RAPPORT AU TRAITEMENT ADJUVANT RECU:.....	198
III-6-9 LA SURVIE PAR RAPPORT AU DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET TRAITEMENT ADJUVANT:.....	199
CHAPITRE IV : DISCUSSION.....	201
IV-1INTRODUCTION .....	201
IV-2 DISCUSSION SELON LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	203
IV-2-1 DISCUSSION SELON LA TRANCHE D'AGE .....	203
IV-2-2 DISCUSSION SELON LE SEXE.....	205
IV-2-3DISCUSSION SELON L'INCIDENCE ANNUELLE .....	207
IV-3 DISCUSSION SELON LES DONNEES CLINIQUES .....	208
IV-3-1 DISCUSSION SELON LE MOTIFF DE CONSULTATION .....	208
IV-3-2 DISCUSSION SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES .....	209
IV-3-3 DISCUSSION SELON LE SCORE DE KARNOFSKY .....	211
IV-3-4 DISCUSSION SELON LE DELAI DIAGNOSTIQUE .....	212
IV-4 DISCUSSION SELON LES DONNEES DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	214
IV-4-1 DISCUSSION SELON LE TYPE D'IMAGERIE PRE-OPERTAOIRE.....	214
IV-4-2 DISCUSSION SELON LE COTE DE LA LESION.....	215
IV-4-3 DISCUSSION SELON LA LOCALISATION DE LA LESION .....	217
IV-5 DISCUSSION SELON LES DONNEES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ..	219
IV-5-1 DISCUSSION SELON LE TRAITEMENT MEDICAL RECU.....	219
IV-5-2 DISCUSSION SELON LA QUALITE D'EXERESE .....	221
IV-5-3 DISCUSSION SELON L'APPORT DE LA NEURONAVIGATION DANS LA CHIRURGIE D'EXERESE .....	222
IV-5-4 DISCUSSION SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE .....	223
IV-5-5 DISCUSSION SELON LE PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE .....	224
IV-5-6DISCUSSION SELON LE TRAITEMENT ADJUVANT RECU.....	225
IV-5-7 DISCUSSION SELON LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LE TRAITEMENT ADJUVANT.....	226
IV-6 DISCUSSION SELON LES DONNEES DE L'EVOLUTION POST-OPERATOIRE .....	228
IV-6-1 DISCUSSION SELON LES COMPLICATIONS POST-OPERTAOIRES .....	228
IV-6-2 DISUSSION SELON LA RECIDIVE ET LA RE-INTERVENTION .....	230
IV-7DISCUSSION SELON LES DONNEES DE L'ANALYSE DE SURVIE .....	231
IV-7-1 DISCUSSION SELON LA SURVIE .....	231
IV.7.2 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET L'AGE.....	232

IV.7.3 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE KARNOSKY .....	234
IV-7-3 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LA LOCALISATION TUMORALE.....	236
IV-7-4 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LA QUALITE D'EXERESE .....	239
IV-7-5 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE TYPE HISTOLOGIQUE .....	241
IV-7-6 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE .....	242
IV-7-7 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE TRAITEMENT ADJUVANT REÇU .....	244
IV-7-8 DISCUSSION SELON LES LONGS SURVIVANTS .....	246
IV-8 EVOLUTION ET SUIVI DES PATIENTS (FOLLOW UP) .....	248
IV-9 COMMENTAIRE.....	251
CHAPITRE V. ALGORITHM DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES.....	253
CHAPITRE VI. PERSPECTIVES D'AVENIR ET RECOMMANDATIONS .....	258
VI-1 PERSPECTIVES D'AVENIR.....	258
VI-2 RECOMMANDATIONS POUR L'AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES EN ALGÉRIE .....	261
CHAPITRE VII. CONCLUSION .....	264
CHAPITRE VIII. BIBLIOGRAPHIE	
CHAPITRE VII. CONCLUSION	
CHAPITRE VIII BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**5-ALA** : Acide 5-aminolevulinique

**18F-FDG** : Le 2-desoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose

**18F-FDGP** : Fluorodesoxyglucose-6-Phosphate

**ADC** : Coefficient Apparent de Diffusion

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**ADC** : Coefficient de diffusion apparente

**AINS** :Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**Angs** :Angiopoïétine

**AOD** : Anticoagulants Oraux Directs

**APA** :Activité Physique Adaptée

**ARN** : Acide Ribonucléique

**Arg** :Argenine

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**AVK** : Antagonistes de la Vitamine K ou anti vitamines K

**bFGF**:basic Fibroblast Growth Factor

**BHE**:Barriere HématoEncéphalique

**BOLD**: Blood Oxygenation Level Dependent

**CDK**: Kinase CyclineDependante

**CHESS**:CHEmical Shift Selective

**Cho**: Choline

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CI**: Contre-indication

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer

**Cox-2** : Cyclooxygénase-2

**Cr** :Cératine/ Phosphocretine

**CSC** : Cellules Souches Cancéreuses

**CTV** :Clinical Target Volume (volume cible anatomoclinique)

**DSC** : Dynamic SusceptibilityContrast (susceptibilité dynamique améliorée par contraste)

**ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group

**EGF**: Epidermal Growth Factor (facteur de croissanceépidermique)

**EGFR** :EpidermalGrowth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique)

**EMA**: European Medicines Agency (AgenceEuropeenne du Medicament)

**EORTC**: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer)

**GB** : Glioblastome

**GBM** : Glioblastome

**GFAP** : Glial FibrillaryAcidicProtein (proteine acide fibrillaire gliale)

**GLUT-1** : Glucose Transporter Type I (transporteur de glucose de type I)

**Glx** : Glutamine-Glutamate-GABA

**GTV**: Gross Tumor Volume

**HAS** : Haute Autorite de Sante

**HIC** : Hypertension Intracranienne

**HIF-1** : Facteur inductible par l'hypoxie

**ICI** : Inhibiteurs du Checkpoint Immunitaire

**IDH** :Iso citrateDéshydrogénase

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LCR** : Liquide Céphalo-rachidien

**MGMT** :MéthylGuanineMéthylTransférase

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PDGF** : Facteur de croissance dérivé des plaquettes

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**SNC** : Système Nerveux Central

**SNP** : Système Nerveux Périphérique

**TERT** :Telomerase Reverse Transcriptase

**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Schéma de la structure d'un neurone .....	11
Figure 2 : Interaction astrocyte/neurone.....	13
Figure 3 : Représentation schématique des événements angiogénique dans le glioblastome .	17
Figure 4: Mécanismes de l'angiogenèse tumorale dans le GBM.....	19
Figure 5 : Facteurs angiogéniques et récepteurs impliqués dans l'angiogénèse du GBM .....	22
Figure 6 : Caractéristiques morphologiques des cellules de GB après coloration à l'hématoxyline/éosine.....	25
Figure 7 : Caractéristiques histologiques des glioblastomes après coloration à l'hématoxyline/éosine. A, Forte densité cellulaire ; B, Prolifération microvasculaire glomérulaire ; C, Structure nécrotique avec pseudopalissade.....	26
Figure 8 : Glioblastome, sous-type à petites cellules. ....	27
Figure 9 : Gliosarcome. ....	29
Figure 10 : Glioblastome, sous-type épithélioïde.....	30
Figure 11 : Glioblastome avec gemistocytes.....	33
Figure 12 : Exemple d'algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales (classification OMS de 2016) .....	40
Figure 13: La nouvelle classification pronostique OMS 2016.....	41
Figure 14 : Les différents acteurs intervenant dans la régulation de la protéine de la voie durétilnoblastome .....	45
Figure 15 : Altération de la voie RTK/RAS/PI3K .....	48
Figure 16: Mécanisme d'action de la protéine IDH .....	50
Figure 17 : Codélétion 1p19q en FISH. ....	51
Figure 18: Mutation du promoteur de la MGMT .....	53
Figure 19 : Tomodensitométrie (TDM) cérébrale d'urgence d'un patient atteint d'un glioblastome initialement admis aux urgences.....	62
Figure 20: Séquences IRM Imagerie par résonance magnétique d'un glioblastomeinsulaire (flèche blanche). Reconstruction axiale en différentes séquences. ....	64
Figure 21: Courbe de premier passage (Principes fondamentaux de l'imagerie par résonance Magnétique). .....	67
Figure 22: Séquences IRM de perfusion dans le Glioblastome. ....	68
Figure 23: Spectres comparatifs d'un patient sain et d'un patient atteint de glioblastome .....	70
Figure 24: Exemple de profil spectroscopique IRM d'unglioblastome insulaire. ....	72
Figure 25: Signal BOLD : rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine .....	73
Figure 26: IRM T1-gado en coupes (axiale, sagittale et coronale) de GBM en localisation A:frontale, B: Pariétale, C: Fronto-calleux .....	77
Figure 27: Simulation IRM de la répartition des cellules gliomales selon les densités pour unGBM diffus (a, c) et nodulaire (b, d), Baldock et al. ....	78
Figure 28 : Proposition de traitement en fonction des classes RPA, de performance status (PS) de l'ECOG, du score neurologique et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT .	88
Figure 29: Classification des antalgiques selon les trois paliers de douleur définis par l'OMS .....	90
Figure 30: Biopsie stéréotaxique.....	94

Figure 31 : Mise en place du cadre de la stéréotaxie sous anesthésielocale .....	95
Figure 32: MedtronicStealth Station S7 (la gauche) et Courbe Brainlab (droit).....	96
Figure 33: Exemple représentatif de l'utilisation peropératoire de la StealthStation S7.....	97
Figure 34: Cartographie de la stimulation corticale directe pour l'identification des zones fonctionnelles .....	100
Figure 35: Imagerie échographique peropératoire (a) Photographie peropératoire du champ opératoire d'ungros glioblastome frontal avec la sonde échographique recouverte d'un pansement plastique stérile (flèche noire). (b)Aspect échographique de la tumeur, mettant en évidence une lésion hyperéchogène (étoile).....	101
Figure 36: Technique de fluorescence.....	104
Figure 37: Exemple d'une chimiothérapie in situ par implantation de Carmustine. ....	105
Figure 38: Règle de l'EORTC .....	114
Figure 39: Règle du RTOG .....	115
Figure 40: Arbre décisionnel thérapeutique pour les glioblastomes multiformes .....	120
Figure 41: Différents niveaux de blocage des thérapies ciblées .....	123
Figure 42: Mécanisme d'action du bevacizumab.....	124
Figure 43: Pseudo-progression tumorale.....	133
Figure 44: Microscope chirurgical F50 leica (CHU Béjaia) .....	146
Figure 45 Aspiration ultrasonique (CHU Béjaia) .....	146
Figure 46. Instruments de la microchirurgie (CHU Béjaia).....	147
Figure 47. Positionnement du patient selon la localisation tumorale (CHUBéjaia).....	148
Figure 48. Utilisation de la neuronavigation (CHU Béjaia).....	149
Figure 49. Badigeonnage du site opératoire (CHU Béjaia).....	149
Figure 50. Désinsertion musculo-aponévrotique et réalisation du volet osseux (CHU Béjaia).....	150
Figure 51. Craniotomie et suspension de la dure mère (CHU Béjaia).....	150
Figure 52.Exposition du parenchyme sain et de la lésion tumorale (CHU Béjaia).....	151
Figure 53. Surveillance de l'état hémodynamique (CHU Béjaia).....	151
Figure 54. Exérèse tumorale (pièce opératoire) et cavité opératoire (CHU Béjaia).....	152
Figure 55. Hémostase soigneuse de la cavité opératoire (CHU Béjaia).....	152
Figure 56. Fermeture étanche de la dure ère sur plastie (CHU Béjaia).....	153
Figure 57. Remise du volet osseux et fermeture cutanée (CHU Béjaia).....	153
Figure 58. Localisation frontale droite d'un glioblastome (CHU Béjaia).....	172
Figure 59. Localisation temporale droite d'un glioblastome (CHU Béjaia).....	172
Figure 60. Localisation profonde d'un glioblastome (CHU Béjaia).....	173
Figure 61. Localisation pariétale droite d'un glioblastome (CHU Béjaia).....	173

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1: Incidence Ajustée sur l'Âge pour 100 000 Personnes dans différents Pays .....	4
Tableau 2: Incidence et taux de survie relative du glioblastome aux États-Unis (2000-2014) par origine ethnique .....	5
Tableau 3: Survies à 1 et 5 ans (en %) des personnes diagnostiquées glioblastome entre 2010 et 2015 .....	9
Tableau 4: Classification des gliomes selon l'OMS. ....	15
Tableau 5: Critères Histologiques des différents types de gliomes .....	25
Tableau 6: Classification des tumeurs du système nerveux central selon l'OMS 2016 . ....	39
Tableau 7: Caractéristiques histo-moléculaires des gliomes diffus de l'adulte .....	42
Tableau 8: Description des variations génétiques et physiopathologiques lors du changement de grade du gliome astrocytaire. Comparaison des GBM primaires et secondaires. ....	55
Tableau 9: Indice de karnofsky. ....	59
Tableau 10: Critères de RANO .....	134
Tableau 11: Répartition des patients selon l'année de prise en charge de la tumeur .....	155
Tableau 12: Répartition de la provenance des patients selon la wilaya d'origine .....	156
Tableau 13: Répartition des patients selon la daira d'origine de la wilaya de Béjaia.....	157
Tableau 14: Repartition des patients selon l'âge.....	158
Tableau 15: Répartition des patients selon le sexe.....	159
Tableau 16: Répartition des patients selon la profession .....	160
Tableau 17: Répartition des patients selon les antécédents.....	161
Tableau 18: Répartition des patients selon le motif de consultation.....	163
Tableau 19: Répartition des patients selon les manifestations cliniques .....	164
Tableau 20: Répartition des patients selon le délai diagnostique.....	165
Tableau 21: Répartition des patients selon KARNOFSKY .....	166
Tableau 22: Répartition des patients selon la TDM cérébrale .....	167
Tableau 23: Répartition des patients selon l'IRM cérébrale .....	168
Tableau 24: Répartition des patients selon la spectro-IRM .....	169
Tableau 25: Répartition des patients selon le coté de la lésion.....	170
Tableau 26: Répartition des patients selon la localisation de la lésion .....	171
Tableau 27: Répartition des patients selon le retentissement sur les structures avoisinantes	174
Tableau 28: Répartition des patients selon le traitement reçu.....	175
Tableau 29: Répartition des patients selon la position opératoire.....	176
Tableau 30: Répartition des patients selon la qualité d'exérèse.....	177
Tableau 31: Répartition des patients selon l'utilisation de technologies avancées dans la chirurgie d'exérèse .....	178
Tableau 32: Répartition des patients selon le type primitif ou secondaire.....	179
Tableau 33: Répartition des patients selon le profil immunohistochimique .....	180
Tableau 34: Répartition des patients selon le traitement adjuvant.....	181
Tableau 35: Répartition des patients selon le délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant .....	182
Tableau 36 : Répartition des patients selon l'imagerie de contrôle post opératoire .....	183

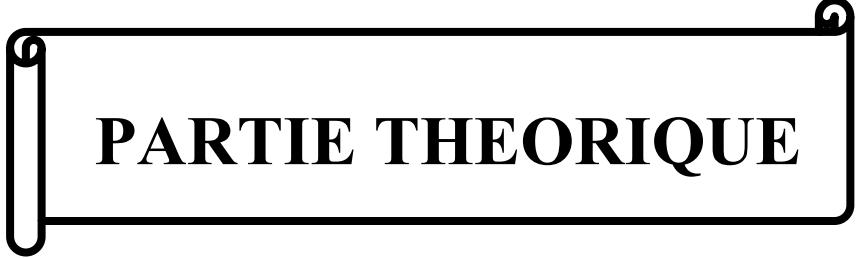
Tableau 37: Répartition des patients selon les complications post-opétaoires immédiates ...	184
Tableau 38: Répartition des patients selon l'evolution post-opératoire tardive à 01 mois ....	185
Tableau 39: Répartition des patients selon l'évolution radiologique après traitement adjuvant .....	186
Tableau 40: Critères de Mac Donald.....	187
Tableau 41: Répartition des patients selon l'evolution post-opératoire tardive à 06 mois ....	187
Tableau 42: Répartition des patients selon l'évolution tardive à 12 mois .....	189
Tableau 43: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation. ....	190
Tableau 44: Analyse de la survie .....	191
Tableau 45: Résultats de la survie.....	191
Tableau 46: Analyse de la survie en fonction des tranches d'âge.....	192
Tableau 47: Analyse de la survie en fonction du score de karnofsky .....	193
Tableau 48: Analyse de la survie en fonction de la localisation tumorale .....	194
Tableau 49: Analyse de la survie en fonction de la qualité d'exérèse .....	195
Tableau 50: Analyse de la survie en fonction du type primitif ou secondaire .....	196
Tableau 51: Analyse de la survie en fonction du profil imunohistochimique.....	197
Tableau 52: Analyse de la survie en fonction du traitement adjuvant reçu .....	198
Tableau 53: Analyse de la survie en fonction du délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant .....	199
Tableau 54: Discussion des résultats selon l'âge .....	203
Tableau 55: Discussion des résultats selon le sexe .....	205
Tableau 56: Discussion selon l'incidence annuelle des glioblastomes .....	207
Tableau 57: Discussion selon le motif de consultation .....	208
Tableau 58: Discussion selon les manifestations cliniques.....	209
Tableau 59: Discussion selon le score de karnofsky .....	211
Tableau 60: Discussion des résultats selon le délai diagnostique .....	212
Tableau 61: Discussion selon le type d'imagerie pré-opératoire réalisé.....	214
Tableau 62: Discussion selon le côté de la lésion .....	215
Tableau 63: Répartition des patients selon la localisation de la lésion .....	217
Tableau 64: Discussion selon le traitement reçu .....	219
Tableau 65: Discussion selon la qualité d'exérèse chirurgicale.....	221
Tableau 66: Discussion selon l'apport de la neuronavigation dans la chirurgie maximaliste	222
Tableau 67: Discussion selon le type histologique .....	223
Tableau 68: Discussion selon le profil immunohistochimique .....	224
Tableau 69 :Discussion selon le traitement adjuvant reçu .....	225
Tableau 70: Discussion selon le délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant .....	226
Tableau 71: Impact pronostique du délai entre chirurgie et traitement adjuvant.....	227
Tableau 72: Discussion selon les complications post-opératoires .....	228
Tableau 73: Discussion selon l'évolution radiologique post-traitement adjuvant .....	230
Tableau 74: Caractéristiques et résultats de la survie .....	231
Tableau 75: Tableau comparatif des résultats de survie par tranches d'âge.....	232
Tableau 76 : Impact du Karnofsky Performance Status sur la survie .....	234
Tableau 77 : Tableau comparatif des survies selon la localisation tumorale .....	236
Tableau 78 : Tableau comparatif de la survie selon la qualité d'exérèse.....	239

Tableau 79 : Tableau comparatif de la survie selon le type primitif ou secondaire .....	241
Tableau 80 : Tableau comparatif de la survie selon le profil immunohistochimique .....	242
Tableau 81 : Tableau comparatif de survie selon les modalités thérapeutiques .....	244
Tableau 82 : Tableau comparatif des longs survivants .....	246

## **LISTE DES GRAPHES**

<b>Graphe 1</b> : Répartition des patients selon l'année de prise en charge de la tumeur.....	155
<b>Graphe 2</b> : Répartition de la provenance des patients selon la wilaya d'origine.....	156
<b>Graphe 3</b> : Répartition des patients selon la daïra d'origine de la wilaya de Bejaïa.....	157
<b>Graphe4</b> : Répartition des patients selon l'âge.....	158
<b>Graphe5</b> : Répartition selon le sexe.....	159
<b>Graphe 6</b> : Répartition des patients selon la profession.....	160
<b>Graphe 7</b> : Répartition des patients selon les antécédents.....	161
<b>Graphe 8</b> :Répartition des patients selon le type d'antécédents.....	162
<b>Graphe 9</b> :Répartition des patients selon le motif de consultation.....	163
<b>Graphe 10</b> : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	164
<b>Graphe11</b> : Répartition des patients selon le délai diagnostique.....	165
<b>Graphe 12</b> :Répartition des patients selon KARNOFSKY.....	166
<b>Graphe 13</b> : Répartition des patients selon la TDM cérébrale.....	167
<b>Graphe 14</b> : Répartition des patients selon l'IRM cérébrale.....	168
<b>Graphe 15</b> : Répartition des patients selon la spectro-IRM.....	169
<b>Graphe 16</b> : Répartition des patients selon le coté de la lésion.....	170
<b>Graphe 17</b> : Répartition des patients selon la localisation de la lésion.....	171
<b>Graphe 18</b> : Répartition des patients selon le retentissement sur les structures avoisinantes.....	174
<b>Graphe 19</b> : Répartition des patients selon le traitement reçu.....	175
<b>Graphe20</b> : Répartition des patients selon la position opératoire.....	176
<b>Graphe21</b> : Répartition des patients selon la qualité d'exérèse .....	177
<b>Graphe 22</b> : Répartition des patients selon l'utilisation de technologies avancées dans la chirurgie d'exérèse.....	178
<b>Graphe 23</b> : Répartition des patients selon le type histologique.....	179
<b>Graphe24</b> : Répartition des patients selon le profil imunohistochimique.....	180
<b>Graphe 25</b> : Répartition des patients selon le traitement adjuvant.....	181
<b>Graphe 26</b> : Répartition des patients selon le délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant ....	182
<b>Graphe 27</b> : Répartition des patients selon l'imagerie de contrôle post opératoire.....	183

<b>Graphe 28</b> : Répartition des patients selon les complications postopératoires immédiates..	184
<b>Graphe 29</b> : Répartition des patients selon l'évolution postopératoire tardive.....	185
<b>Graphe 30</b> : Répartition des patients selon l'évolution radiologique après traitement adjuvant.....	186
<b>Graphe 31</b> : Répartition des patients selon l'évolution postopératoire tardive à 06 mois...	188
<b>Graphe 32</b> : Répartition des patients selon l'évolution tardive à 12 mois.....	189
<b>Graphe 33</b> : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	190
<b>Graphe 34</b> :Courbe de survie des patients atteints de glioblastome.....	191



## **PARTIE THEORIQUE**

## CHAPITRE I : GENERALITES

### I.1 INTRODUCTION :

Le glioblastome multiforme (GBM), également désigné sous le terme de glioblastome de grade IV selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), constitue la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus redoutable chez l'adulte [1]. Cette néoplasie gliale dérive des astrocytes, cellules de soutien du système nerveux central, et représente approximativement 50% de l'ensemble des gliomes et 15% de toutes les tumeurs intracrâniennes primitives [2,3].

L'incidence du glioblastome s'établit entre 3 et 5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an dans les pays occidentaux, avec une prédominance masculine modérée (ratio 1,5:1) et un pic de fréquence situé entre la cinquième et la sixième décennie de vie [4,5]. Cette pathologie présente un caractère particulièrement dramatique de par son évolution inexorablement fatale, avec une médiane de survie globale oscillant entre 12 et 15 mois malgré les traitements multimodaux optimaux actuellement disponibles [6,7]. Le taux de survie à cinq ans demeure dramatiquement faible, n'excédant pas 5 à 10% selon les séries les plus récentes [8].

La présentation clinique du glioblastome revêt un caractère polymorphe, étroitement corrélé à la localisation tumorale, au volume lésionnel et à la rapidité d'évolution de la masse néoplasique. Les manifestations inaugurales les plus communes incluent les céphalées progressives d'allure tensionnelle (présentes chez 60 à 70% des patients), les crises convulsives focales ou généralisées (observées dans 40 à 50% des cas), ainsi que les déficits neurologiques focaux variables selon la topographie lésionnelle [9,10]. L'expansion tumorale et l'œdème péri lésionnel associé génèrent fréquemment une hypertension intracrânienne responsable de nausées, vomissements, troubles visuels et altération progressive de l'état de conscience [11]. Les troubles cognitifs et comportementaux, bien que plus insidieux, constituent également des signes d'appel non négligeables, particulièrement dans les localisations frontales et temporales [12].

L'évolution typiquement rapide et l'acquisition de déficits neurologiques progressifs confèrent un caractère d'urgence au diagnostic et à la mise en œuvre thérapeutique. Le diagnostic contemporain repose sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multimodale, technique de référence permettant une caractérisation anatomique, fonctionnelle et métabolique optimale de la lésion [13,14]. L'IRM conventionnelle avec injection de gadolinium révèle classiquement une lésion hétérogène à rehaussement périphérique en couronne, associée à un œdème péri

lésionnel étendu et à un effet de masse variable [15]. Les séquences avancées (diffusion, perfusion, spectroscopie) apportent des informations complémentaires cruciales pour l'évaluation pronostique et la planification thérapeutique [16].

La confirmation diagnostique définitive nécessite un examen anatomo-pathologique associé à une caractérisation moléculaire exhaustive, conformément aux recommandations de la classification OMS révisée en 2021 [17,18]. Cette analyse intègre désormais obligatoirement l'évaluation du statut IDH (Iso citrate Déshydrogénase), de la methylation du promoteur MGMT (O6-methylguanine-DNA méthyltransférase), et de la mutation du promoteur TERT (Télomérase Reverse Transcriptase), bio marqueurs fondamentaux pour la stratification pronostique et thérapeutique [19,20].

La prise en charge thérapeutique contemporaine du glioblastome s'articule autour d'une approche multimodale standardisée, discutée systématiquement en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie [21]. Le protocole thérapeutique de référence, établi par l'étude pivot de Stupp et collaborateurs, associe une résection chirurgicale la plus complète possible, suivie d'une radio chimiothérapie concomitante par temozolomide, puis d'une chimiothérapie adjuvante de consolidation [22,23]. Cette stratégie thérapeutique agressive a permis d'améliorer significativement la survie médiane, passant de 12,1 mois avec la radiothérapie seule à 14,6 mois avec l'association radiochimiothérapie [24].

Cependant, malgré ces avancées thérapeutiques indéniables et une prise en charge précoce optimisée, le glioblastome conserve un pronostic sombre avec une récidive quasi-systématique dans un délai médian de 6 à 9 mois [25,26]. Cette évolution péjorative inexorable souligne la nécessité impérieuse d'identifier et de caractériser précisément les facteurs pronostiques influençant l'histoire naturelle de la maladie et la réponse aux traitements.

L'identification rigoureuse des facteurs pronostiques revêt une importance capitale dans la prise en charge contemporaine des glioblastomes. Ces facteurs, qu'ils soient cliniques, radiologiques, chirurgicaux ou moléculaires, permettent une stratification pronostique individualisée, une adaptation des protocoles thérapeutiques et une amélioration de l'information délivrée aux patients et à leurs familles [27,28]. La compréhension approfondie de ces déterminants pronostiques constitue également un pré requis essentiel pour l'optimisation des essais cliniques et le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées [29].

Dans ce contexte, l'évaluation exhaustive des facteurs pronostiques dans la prise en charge thérapeutique des glioblastomes apparaît comme un enjeu majeur de la recherche en neuro-oncologie. Cette démarche s'inscrit pleinement dans la perspective d'une médecine personnalisée, visant à optimiser les stratégies thérapeutiques en fonction du profil de risque individuel de chaque patient.

## **I-2 EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE :**

### **I-2-1 INCIDENCE DU GLIOBLASTOME :**

Le glioblastome constitue la tumeur maligne primitive du système nerveux central la plus fréquente et la plus agressive chez l'adulte [30]. Cette tumeur astrocytaire de grade IV selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé représente plus de 15% de l'ensemble des tumeurs primitives du système nerveux central et occupe une position prépondérante dans la pathologie neuro-oncologique contemporaine.

Les glioblastomes représentent approximativement 50% de toutes les tumeurs malignes primitives du système nerveux central et environ 57% de l'ensemble des gliomes diagnostiqués [31,32]. Cette prédominance épidémiologique souligne l'importance majeure de cette pathologie dans la pratique neuro-oncologique quotidienne et justifie les efforts de recherche considérables qui lui sont consacrés

Les glioblastomes représentent approximativement 50% de toutes les tumeurs malignes primitives du système nerveux central et environ 57% de l'ensemble des gliomes diagnostiqués [31,32]. Cette prédominance épidémiologique souligne l'importance majeure de cette pathologie dans la pratique neuro-oncologique quotidienne et justifie les efforts de recherche considérables qui lui sont consacrés

L'incidence annuelle mondiale des glioblastomes s'établit à environ 3,5 nouveaux cas par million d'habitants, avec des variations géographiques notables. Le taux d'incidence annuel moyen ajusté selon l'âge présente une variabilité importante selon les régions étudiées, oscillant entre 0,59 et 3,69 cas pour 100 000 personnes-années [33] [34,35]. Cette hétérogénéité géographique reflète probablement des différences dans les méthodes de surveillance épidémiologique, l'accès aux soins de santé spécialisés, ainsi que d'éventuels facteurs environnementaux ou génétiques régionaux.

En France, l'incidence de cette pathologie s'élève à 4,96 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, plaçant la France dans la fourchette haute des taux d'incidence européens. Aux États-

Unis, la prévalence atteint 9,23 cas pour 100 000 habitants [36], témoignant d'une charge épidémiologique particulièrement élevée dans cette région géographique

**Tableau 1 : Incidence Ajustée sur l'Âge pour 100 000 Personnes dans différents Pays [33][34][35]**

Région	Année	Incidence Globale
Etats-Unis	2006-2010	3.19
Australie	2000-2008	3.40
Angleterre	1999-2003	2.05
Grèce	2005	0.59
Corée	2005-2007	3.69
Jordanie	2012-2013	0.89

### I-2-2 ÂGE :

Le diagnostic du glioblastome est fait généralement à un âge avancé et l'âge moyen est aux alentours de 64 ans. L'incidence augmente avec l'âge, le pic est entre 75 et 84 ans et diminuant après 85 ans [37]. Il a été démontré que l'incidence augmente en raison de l'augmentation du vieillissement de la population aux États-Unis. Elle représente près de la moitié des 24 000 nouveaux cas annuels de tumeurs cérébrales malignes primitives aux États-Unis. [38]

Généralement le diagnostic d'un glioblastome primaire est fait à un âge avancé par rapport au glioblastome secondaire avec un âge moyen de 55 ans [37] et 40ans respectivement [39] que pour le GBM secondaire (âge moyen de 40 ans) [39]. Le GBM est rare chez les enfants [37].

Les taux d'incidence annuels moyen ajustés selon l'âge et spécifiques à l'âge pour le GBM en fonction de l'âge au moment du diagnostic et du sexe sont présentés dans la figure 2[33].

Les patients de tout âge peuvent être affectés, mais il est le plus souvent observé chez les personnes de plus de 50 ans.

### I-2-3 SEXE ET LOCALISATIONS :

Dans l'ensemble, le glioblastome est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes (3,97 contre 2,53 aux États-Unis) [37].

Le taux d'incidence annuel moyen ajusté selon l'âge des GBM primaires est plus élevé chez les hommes avec un ratio hommes/femmes déclaré de 1 : 0,33, tandis que le taux d'incidence annuel moyen ajusté selon l'âge des GBM secondaires est plus élevé chez les femmes avec un rapport hommes/femmes déclaré de (0,65 : 1).

Le glioblastome se développe préférentiellement en supratentoriel et tous les lobes peuvent être touchés (lobes frontaux, pariétaux temporaux et occipitaux), avec une incidence plus élevée dans le lobe frontal suivis des lobes temporaux et pariétaux [40]. Le GBM se localise rarement en sous tentoriel (cervelet) et dans la moelle épinière avec un comportement tumoral particulier. Au total un résumé de l'incidence et des localisations anatomiques du glioblastome :

-Supratentoriel (85%) avec une atteinte du lobe frontal observée dans 25%

-Tronc cérébral (5%)

-Moelle épinière (<5%)

-Cervelet (<3%)

Chez les patients plus jeunes dont l'âge est de 50ans à 56 an son note la prédominance des glioblastomes cérébelleux ; la tranche d'âge entre 62 à 64 ans la localisation principale est supratentorielle [41].

#### I-2-4 ETHNIE ET GENETIQUE :

Dans le monde entier, l'incidence la plus importante et la plus élevée des glioblastomes est constatée en Amérique du Nord, en Australie et en Europe du Nord et de l'ouest [42].

Les Blancs d'Amérique ont le taux d'incidence annuel moyen ajusté selon l'âge de glioblastome le plus élevé, suivis par les Noirs ; Le taux de glioblastome ajusté selon l'âge est 2,5 fois plus élevé chez les Américains d'origine européenne que chez les Afro-Américains et plus fréquent chez les non-Hispaniques que chez les Hispaniques [43] (Tableau 1).

**Tableau 2 :** Incidence et taux de survie relative du glioblastome aux États-Unis (2000-2014) par origine ethnique [43].

Ethnie	Taux d'incidence moyen Ajusté par âge par 100 000 habitants	Survie relative à 1 an %	Survie relative à 5 ans %
Dans l'ensemble	4.23	41.4	5.4
Blanc non hispanique	4.71	40.7	4.8
Blanc hispanique	3.34	42.9	7.8
Noir	2.24	42.0	6.8
Asiatique/insulaire du pacifique	2.00	50.2	8.8
Indien d'Amérique/Autochtone d'Alaska	1.88	Non présenté	Non présenté

Dans une récente méta-analyse, il a démontré que Chez les asiatiques et les caucasiens avec un polyorphisme Arg399Gln, avaient un risque accru de développer un glioblastome. Cependant, les polymorphismes Arg194Trp/Arg280His n'ont probablement aucune influence sur les gliomes dans différentes ethnies [44].

Il existe une incidence accrue de GBM chez les patients présentant des syndromes tumoraux héréditaires, par exemple le syndrome de Turcot et le syndrome de Li-Fraumeni. Sinon, le GBM survient sporadiquement sans prédisposition génétique connue [44].

### **I-3 FACTEURS DE RISQUE :**

A l'état actuel et dans le passé plusieurs études ont été faite afin de déterminer les causes pouvant être associées aux glioblastomes mais en grande partie elles restent méconnues.

Au terme d'analyse de ces études, plusieurs facteurs susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'un glioblastome ont été identifiés tels que l'appartenance ethnique avec une incidence à 3,99 chez les blancs contre 1,91/100000 chez les noirs, l'âge, le sexe (plus fréquent chez les hommes avec un ratio 3/2 environ) [45].

#### **I-3-1 RADIATIONS IONISANTES :**

De nos jours, l'unique facteur exogène associé au risque de GBM qui a été reconnu est l'irradiation ionisante du cerveau. Il a été démontré dans une étude que les patients ayant des antécédents d'irradiation thérapeutique avaient une augmentation de risque de développer un GBM avec une prévalence élevée de 17%. [46]

#### **I-3-2 ALLERGIES ET MALADIES ATOPIQUES :**

Les résultats d'autres études ont confirmé qu'il existe un risque plus faible de GBM chez les personnes souffrant d'asthme et d'autres affections atopiques telles que l'allergie, eczéma et psoriasis. Les génotypes qui augmentent le risque d'asthme sont associés à une diminution du risque de GBM. [47] [48]

Les études cas-témoins et de cohorte ont systématiquement montré qu'un antécédent de pathologies atopiques (l'asthme, le rhume des foins, l'eczéma et les allergies) est associé à une réduction du risque de GBM [49]. Il a été démontré que les antécédents d'allergies respiratoires diminuent le risque de GBM d'environ 30 % [49], tandis que l'eczéma diminue globalement le risque de gliome (y compris les tumeurs de bas grade) de 30 %. Le mécanisme sous-jacent par lequel l'allergie protège contre le développement du GBM n'a pas été spécifiquement identifié,

mais l'hypothèse principale est que les conditions allergiques peuvent conduire à un état accru de surveillance immunitaire, interdisant une croissance cellulaire anormale qui autrement conduirait au développement d'un GBM [49]. Une association protectrice potentielle entre les maladies auto-immunes et les gliomes en général a également été étudiée, même si les résultats ont été mitigés [49].

### **I-3-3 ANTI-INFLAMMATOIRES ET AUTRES MEDICAMENTS :**

Moins de 10 ans d'utilisation de médicaments anti-inflammatoires est également associée à un effet protecteur contre le GBM [50]. L'utilisation d'inhibiteurs de lacyclooxygénase-2 (COX-2) est encore controversée car un effet positif en laboratoire sur la réduction de la gliomagenèse a été obtenu *in vivo* et *in vitro* [48]. Cependant, en milieu clinique, l'utilisation d'un inhibiteur de la COX-2 n'était pas liée au risque de gliome [48].

Une méta-analyse récemment menée regroupant les résultats d'études observationnelles et d'études randomisées limitées a révélé que l'utilisation régulière d'aspirine était associée à une diminution significative du risque de GBM (~ 30 %) [49]. L'étude n'a signalé aucune association significative entre l'utilisation d'autres AINS et le risque de GBM.

### **I-3-4 TABAGISME ET AUTRES FACTEURS :**

Le tabagisme reste l'une des causes de cancer les plus importantes et les mieux documentées dans le monde, mais l'association entre les tumeurs malignes du cerveau, y compris le GBM, et le tabagisme s'est toujours révélée nulle. [49].

Il n'existe aucune preuve substantielle d'une association entre le GBM et des caractéristiques du mode de vie, telles que le tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de drogues ou l'exposition alimentaire à des composés nitreux [50]. Des articles ont été publiés sur d'autres facteurs de risque et l'ensemble des auteurs ont conclu que l'utilisation des téléphones portables n'augmente pas le risque de survenue de glioblastome [48]; néanmoins l'utilisation prolongée et à long terme doit être confirmée d'avantage [50].

### **I-3-5 MALADIES HEREDITAIRES :**

Des maladies génétiques connues pour prédisposer les individus au développement de tumeurs cérébrales, quel que soit le type histologique [51] et ne rendraient compte que de 1 % des gliomes [52] [53].

Quatre de ces maladies sont connues pour être associées aux GBM [53] :

- neurofibromatose de type 1
- sclérose tubéreuse de Bourneville
- syndrome de Li-Fraumeni
- syndrome de Turcot

Les formes familiales de gliomes en dehors de ces syndromes génétiques seraient responsables de 5 % des gliomes [53].

Beaucoup de travaux ont cherché à identifier d'autres facteurs comme l'exposition aux champs électromagnétiques dont ceux générés par les téléphones portables, les pesticides, ainsi que d'autres facteurs. Les résultats sont, actuellement, discordants ou non confirmés. On peut estimer facilement que les études d'exposition couplées à celles des polymorphismes génétiques identifieront dans les années à venir des terrains et des expositions à risque.

#### I-4 PRONOSTIC :

Le glioblastome multiforme (GBM) représente la forme la plus agressive des tumeurs cérébrales primaires et constitue un véritable défi thérapeutique en neuro-oncologie. Cette néoplasie maligne continue, malheureusement, d'avoir un pronostic particulièrement sombre et très péjoratif, avec une médiane de survie globale comprise entre 12 et 15 mois lorsque le traitement est considéré comme optimum, incluant la résection chirurgicale maximale sûre, la radiothérapie et la chimiothérapie par témozolamide [54]. Ces chiffres, bien qu'ils représentent une amélioration par rapport aux décennies précédentes, demeurent décevants compte tenu des avancées technologiques et thérapeutiques modernes.

En l'absence de traitement, le pronostic devient dramatiquement plus sombre, les patients non traités ne survivant généralement pas au-delà de 3 mois suivant le diagnostic [48]. Cette courte survie souligne l'importance cruciale d'une prise en charge précoce et multidisciplinaire, même si les options thérapeutiques restent limitées.

Les données épidémiologiques récentes confirment la gravité de ce diagnostic. Pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015, la survie nette standardisée à 5 ans est estimée à seulement 7% tous sexes confondus [55] (*Tableau 3*). Ce pourcentage extrêmement faible reflète la nature particulièrement agressive de cette tumeur et sa résistance aux traitements conventionnels.

Un aspect particulièrement révélateur de la létalité du glioblastome est le fait qu'à 5 ans, la survie observée et la survie nette sont pratiquement identiques, ce qui signifie que les patients

atteints de glioblastome décèdent principalement de cette maladie ou des conséquences directes du traitement, plutôt que d'autres causes de mortalité (*Tableau 3*). Cette observation souligne que le glioblastome devient effectivement la cause principale de décès chez ces patients.

L'analyse des données de survie révèle également une corrélation significative avec l'âge au diagnostic. On observe que la survie nette diminue progressivement avec l'âge (*Tableau 3*) [55], les patients plus jeunes ayant généralement un pronostic relativement meilleur, probablement en raison de leur meilleure capacité à tolérer les traitements agressifs et de leur état général plus favorable. Cette relation âge-pronostic constitue un facteur pronostique important dans la stratification des patients et la planification thérapeutique.

Ces données statistiques, bien qu'elles puissent paraître décourageantes, constituent néanmoins un élément essentiel pour informer les patients et leurs familles, orienter les décisions thérapeutiques et justifier la nécessité impérieuse de poursuivre les recherches vers de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces.

**Tableau 3 :** Survies à 1 et 5 ans (en %) des personnes diagnostiquées glioblastome entre 2010 et 2015 [55]

	1 an			5 ans		
	Hommes	Femmes	Ensemble	Hommes	Femmes	Ensemble
<b>Survie observée</b>	49(47-51)	47(44-49)	48(47-50)	5(4-6)	5(4-7)	5(4-6)
<b>Survie nette</b>	50(48-52)	47(44-49)	49(47-51)	5(4-6)	5(4-7)	5(4-6)
<b>Survie standardisée</b>	55(53-58)	54(51-57)	55(53-57)	7(5-8)	8(6-10)	7(6-9)
<b>Survie nette par âge</b>						
<b>40ans</b>	71(66-75)	68(62-74)	70(66-73)	12(8-15)	12(8-18)	11(9-14)
<b>50ans</b>	65(62-68)	67(62-71)	66(63-68)	8(6-11)	8(5-11)	8(6-10)
<b>60ans</b>	56(54-59)	59(55-62)	58(56-60)	5(4-7)	6(5-9)	6(5-7)
<b>70 ans</b>	43(41-46)	41(38-45)	43(41-45)	3(2-4))	5(3-7)	4(3-5)
<b>80ans</b>	27(23-31)	23(19-27)	25(22-28)	1(0-2)	1(0-3)	1(0-2)

Cependant, à l'échelon individuel, la survie d'un patient atteint d'un glioblastome peut varier de quelques semaines à plus de quatre ans, environ 3 à 5% des patients survivants plus de 3 ans [56]. Dans ces conditions, il est essentiel d'identifier des facteurs pronostiques permettant :

- L'estimation, en fonction de leur présence ou absence, l'espérance de vie.
- Déterminer le projet thérapeutique ainsi que les projets personnels du patient.
- Identifier les facteurs prédictifs de la réponse aux traitements.

L'âge avancé et un Karnofsky inférieur à 70% et qualité d'exérèse insuffisante sont tous des facteurs de mauvais pronostics actuellement reconnus. [53] Cependant un jeune âge, un bon état de performance, une exérèse maximale et la méthylation du promoteur de la méthyl guanine méthyltransférase (MGMT) et un IDH muté confèrent une survie améliorée [50].

L'exérèse chirurgicale est un élément capital dans la prise en charge du GBM. La chirurgie permet d'avoir un diagnostic histologique précis (génotype) et également des effets décompressifs (cytoréduction) [50] et avec l'avantage d'une meilleure survie si résection complète [48].

Le protocole de traitement adjuvant utilisé ; après une bonne exérèse tumorale ; est l'association de la radiothérapie à une chimiothérapie à base de Temozoloïde [50] et qui entraîne une survie significativement prolongée par rapport à la radiothérapie seule.

L'expérience actuelle dans le traitement du GBM montre que plusieurs cibles doivent être abordées. Par conséquent, des combinaisons rationnelles entre les traitements établis et les nouvelles approches visant, par exemple, à l'inhibition de l'angiogenèse, à l'induction de l'apoptose ou à l'inhibition de plusieurs voies de transduction du signal pourraient offrir la meilleure opportunité d'améliorer le pronostic.

## CHAPITRE II : PHYSIOLOGIE DU TISSU NERVEUX

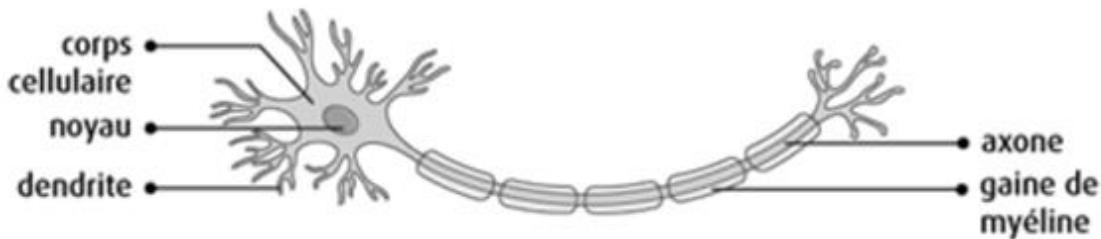
### II-1 LES NEURONES :

Le tissu nerveux se compose de cellules nerveuses appelées les neurones et on retrouve dans l'encéphale environ 85 milliards mais aussi des cellules non neuronales appelées cellules gliales, cellules névrolgiques ou encore névrolgie. [57]

Les neurones, unité fonctionnelle du système nerveux, ils permettent la transmission de l'information cérébrale sous forme de signaux électrochimiques au reste de l'organisme donc c'est une cellule spécialisée dans la réception, l'intégration et la transmission d'informations.

Ce sont principalement des cellules post-mitotiques, donc incapables de se diviser, raison pour laquelle les tumeurs neuronales sont très rares. [57]

Ces neurones présentent un corps cellulaire (également appelé soma ou péricaryon) d'où partent deux sortes de prolongements : l'axone et les dendrites (**Figure 1**).



**Figure 1:** Schéma de la structure d'un neurone [57]

Les axones transmettent les signaux tandis que les dendrites les reçoivent. Ces dernières constituent de nombreux petits prolongements cytoplasmiques par lesquels est l'information transite avant de rejoindre le corps cellulaire du neurone.

### II-2 LES CELLULES GLIALES :

Les cellules gliales, sont environ dix fois plus nombreuses que les neurones ; elles représentent 90% de la composition du système nerveux. Elles jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement cérébral.

Elles peuvent se multiplier et proliférer, pouvant être à l'origine de tumeurs. Il est à noter que la moitié des tumeurs cérébrales malignes se développent à partir de ces cellules [57].

Il existe différents types de cellules gliales :

- Les astrocytes, les oligodendrocytes et les épendymocytes qui représentent la macroglie ;
- Les cellules microgliales ou microglie.

### II-2-1 LES ASTROCYTES :

Les astrocytes sont des cellules gliales volumineuses de forme étoilée caractéristique, dénommées ainsi en raison de leurs nombreux prolongements cytoplasmiques qui leur confèrent un aspect stellaire. Ces cellules entourent étroitement les neurones, assurant le contrôle précis de la diffusion des neuromédiateurs dans l'espace synaptique grâce à leurs prolongements qui encapsulent les synapses.

Elles représentent la population la plus importante de cellules gliales au sein du SNC, constituant approximativement 40 à 50% de toutes les cellules gliales. Ces cellules, constituées d'un corps cellulaire volumineux contenant un noyau ovale et un cytoplasme riche en filaments intermédiaires de protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), sont munies de prolongements cytoplasmiques hautement ramifiés qui s'étendent dans toutes les directions. Cette architecture complexe leur permet d'établir des contacts avec de multiples éléments du microenvironnement neural. Elles possèdent de nombreuses fonctions physiologiques essentielles incluant la régulation de l'homéostasie ionique, le métabolisme énergétique, la détoxification et la modulation de la transmission synaptique [57].

Ces cellules gliales jouent un rôle fondamental de soutien structural et de nutrition des neurones. Leurs prolongements astrocytaires les plus longs, appelés "pieds astrocytaires", peuvent s'étendre sur plusieurs centaines de micromètres pour atteindre les vaisseaux sanguins, formant ainsi une interface critique entre le système vasculaire et le tissu neural. Cette organisation anatomique permet des échanges métaboliques bidirectionnels entre le sang et les neurones, les astrocytes servant de relais pour le transport du glucose, de l'oxygène et des nutriments essentiels, tout en participant à l'élimination des déchets métaboliques [57].

La communication intercellulaire entre les astrocytes et les neurones s'effectue principalement par l'intermédiaire de jonctions gap, structures spécialisées qui permettent le passage direct de petites molécules et d'ions entre les cellules adjacentes. Ces connexions intercellulaires facilitent la coordination des activités métaboliques et la propagation des signaux calciques dans le réseau astrocytaire (*Figure 2*).

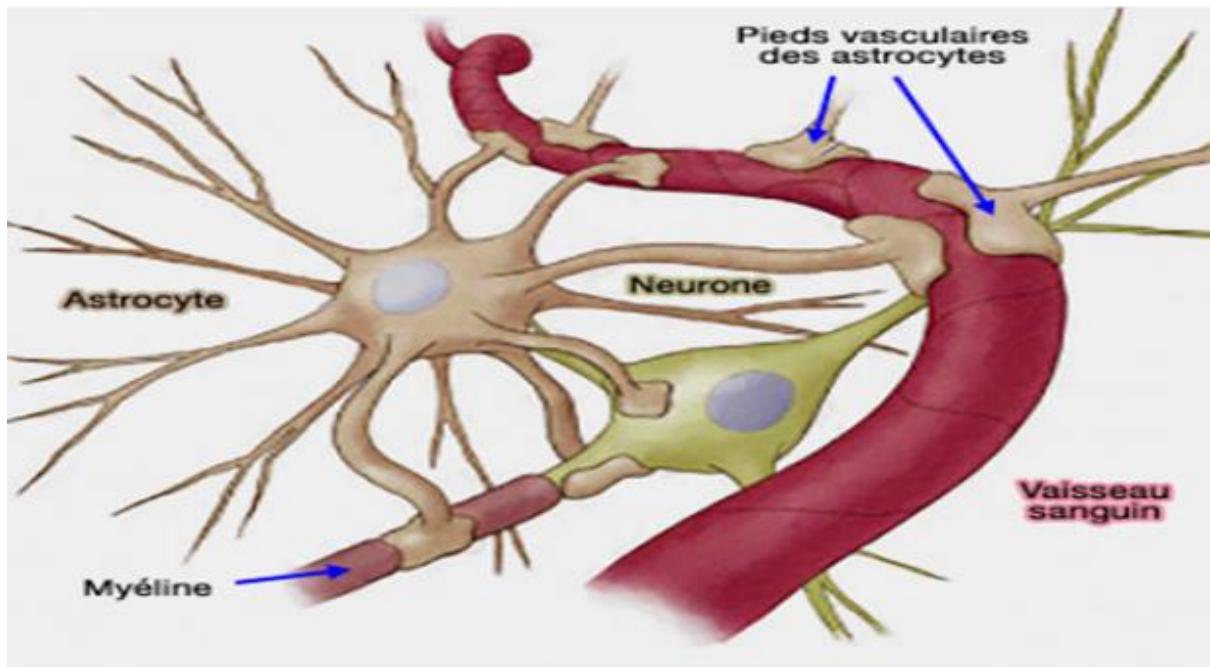


Figure 2 : Interaction astrocyte/neurone [57]

### II-2-2 LES OLIGODENDROCYTES :

Sont des cellules plus petites et moins nombreuses que les astrocytes. Par enroulement de leurs prolongements cytoplasmiques autour des axones, les oligodendrocytes élaborent la myéline du SNC. Un seul oligodendrocyte est capable démyéliniser plusieurs axones.

Au niveau du SNP, ce sont les cellules de Schwann qui sont responsables de la myélinisation des axones.

### II-2-3 LES CELLULES EPENDYMAIRES OU EPENDYMOCYTES :

Les cellules épendymaires, également appelées épendymocytes, constituent une population cellulaire hautement spécialisée et cruciale pour le bon fonctionnement du système nerveux central. Ces cellules présentent une morphologie caractéristique cubique à cylindrique et sont dotées de cils mobiles à leur surface apicale, ce qui leur confère des propriétés fonctionnelles uniques. Elles forment un épithélium monostratifié qui tapisse intégralement la paroi du système ventriculaire cérébral, incluant les ventricules latéraux, le troisième ventricule, l'aqueduc de Sylvius et le quatrième ventricule, ainsi que le canal central de la moelle épinière [57].

Ces cellules jouent un rôle physiologique fondamental dans l'homéostasie du liquide céphalo-rachidien (LCR). Elles régulent activement la pression osmotique et facilitent des échanges métaboliques cruciaux entre le LCR et le parenchyme cérébral environnant. Cette fonction d'interface est rendue possible par la présence de jonctions serrées entre les cellules

épendymaires adjacentes, créant une barrière sélective qui contrôle le passage des substances entre ces deux compartiments. De plus, leurs cils mobiles contribuent à la circulation du LCR dans le système ventriculaire, assurant une distribution homogène des nutriments et l'élimination des déchets métaboliques [57].

Il convient de souligner que dans le cerveau, contrairement aux autres organes, il n'y a pas de lymphocytes présents dans le parenchyme neural car ces cellules immunitaires sont trop volumineuses pour pouvoir traverser efficacement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette barrière hautement sélective protège le cerveau des agents pathogènes et des substances toxiques, mais limite également l'accès des cellules immunitaires systémiques. Par conséquent, la défense immunitaire du système nerveux central est principalement assurée par la microglie, qui représente les macrophages résidents du cerveau et constitue la première ligne de défense immunitaire intracrânienne [57].

#### **II-2-4 LES CELLULES MICROGLIALES :**

Les cellules microgliales constituent une population cellulaire spécialisée du système nerveux central, représentant environ 10 à 15% de l'ensemble des cellules gliales. Ces petites cellules, caractérisées par leur morphologie ramifiée, proviennent des monocytes du sang périphérique ayant pénétré dans le SNC au cours du développement embryonnaire. Contrairement aux autres cellules gliales, la microglie a une origine mésodermique et colonise le système nerveux central très précocement.

Ces cellules sont dotées d'une capacité de motilité remarquable, leur permettant de se déplacer rapidement vers les sites de lésion grâce à leurs prolongements cytoplasmiques dynamiques qui explorent continuellement l'environnement neural. Cette surveillance constante leur permet de détecter les perturbations de l'homéostasie cérébrale.

Dans leur rôle immunologique, les cellules microgliales fonctionnent comme les principales cellules présentatrices d'antigène du SNC. Elles possèdent la capacité de capturer, traiter et présenter les antigènes aux lymphocytes T. Lors de la stimulation du système immunitaire, ces cellules subissent une activation qui se traduit par une modification morphologique et une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires.

La fonction phagocytaire des cellules microgliales représente un aspect crucial de leur rôle protecteur. Elles phagocytent efficacement les cellules mortes, les débris cellulaires et les corps étrangers, contribuant ainsi au maintien du microenvironnement neural et favorisant activement les processus de cicatrisation et de réparation tissulaire [57].

## CHAPITRE III : ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES GLIOBLASTOMES

### III-1 INTRODUCTION

L'hétérogéité histologique des gliomes a rendu complexe leur classification. Depuis 1926, différents auteurs ont successivement tenté de proposer une classification des gliomes.

En 1949, Kernohan et Mabon proposèrent que les gliomes se développent à partir de cellules adultes susceptibles de se dédifférencier, et introduisirent la notion de "grade" histologique de malignité (Kernohan et Mabon, 1949). C'est à la suite de ces travaux que la classification des gliomes s'est basée sur des critères anatomo-cytopathologique, définissant ainsi des degrés de malignité croissante, et a servi à établir la classification de l'OMS en 1979. celle-ci a subi plusieurs révisions depuis : 1993, 2000, 2007, 2016 et plus récemment en 2021. [58]

Suivant la classification de 2007, les gliomes ont été subdivisés en différents groupes sur la base de données anatomo-cytopatologiques : astrocytome, oligodendrogiomes et oligoastrocytomes (Tableau 4) [59]. Un grade de malignité (grade I à IV) est ensuite attribué en fonction des critères suivants : l'augmentation de la densité cellulaire, les atypies cytonucléaires la portion de cellules mitotiques, l'hyperplasie vasculaire et la nécrose tissulaire [60]. Ainsi, les gliomes de bas grade comprennent les grades I et II et les gliomes de haut grade incluent les grades III et IV.

**Tableau 4:** Classification des gliomes selon l'OMS. [59]

Grade OMS	I	II	III	IV
<b>Tumeurs astrocytaires</b>				
Astrocytome à cellules géantes subependymaires	•			
Astrocytome pilocytique	•			
Astrocytome pilomyxoïde		•		
Astrocytome diffus		•		
Xanthoastrocytome pléomorphique		•		
Astrocytome anaplasique			•	
Glioblastome				•
Glioblastome à cellules géantes				•
Gliosarcome				•
<b>Tumeurs oligodendrogliales</b>				
Oligodendrogiome		•		
Oligodendrogiome anaplasique			•	
<b>Tumeurs oligoastrocytaires</b>				
Oligoastrocytome		•		
Oligoastrocytome anaplasique			•	

### III-2 ANGIOGENESE :

L'angiogenèse physiologique est un processus hautement régulé et essentiel à l'apport adéquat de nutriments et d'oxygène aux tissus en développement ou en guérison [61]. Chez l'adulte, la quiescence angiogénique est contrôlée par une balance favorable entre signaux pro- et anti-angiogéniques. Un déséquilibre entre ces facteurs à la suite d'altérations environnementales(hypoxie, inflammation) et/ ou génétique (mutation dans les cellules tumorales) peut déclencher l'angiogénèse : c'est le Switchangiogéniques (**figure 4**)

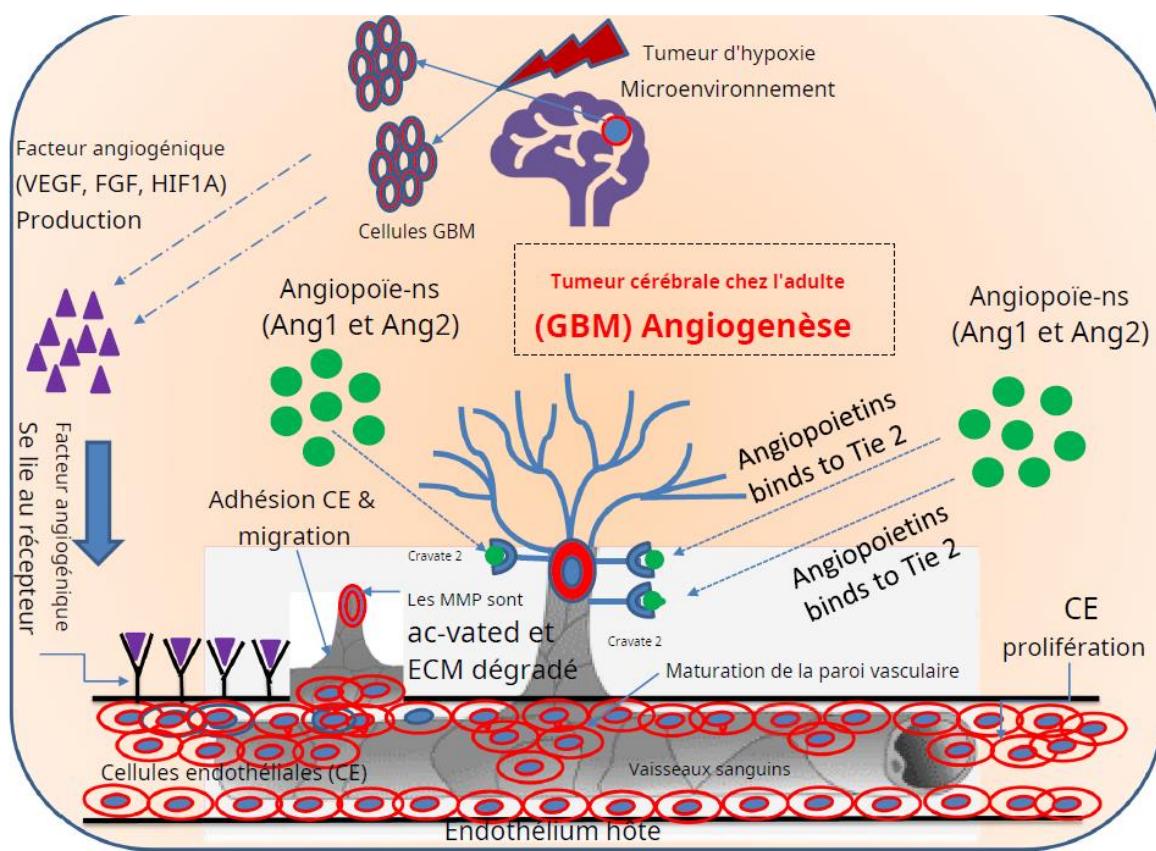
Il est composé de nombreuses étapes et une combinaison de divers composants tels que des cellules (cellules endothéliales et cellules murales), des facteurs de croissance solubles, des enzymes protéolytiques et des protéines d'adhésion et des composants matriciels (ECM), comme le montre la Figure 3.

Les cellules tumorales prolifèrent anarchiquement et d'une façon incontrôlée. Ainsi l'apport du sang est insuffisant pour approvisionner l'ensemble de la tumeur. Il se crée un environnement hypoxique au milieu duquel les cellules vont sécréter des cytokines à action pro-angiogénique. Ajouté à cela s'additionne des modifications génétiques critiques activant un programme transcriptionnel en faveur de l'angiogenèse.

L'hypoxie est le principal déclencheur qui peut induire l'activation du facteur de transcription, le facteur inducible par l'hypoxie-1 (HIF-1), qui contrôle l'expression des facteurs de croissance, composants matriciels, molécules d'adhésion et les protéines métaboliques. L'induction de l'angiogenèse repose sur un équilibre entre facteurs pro- et anti angiogéniques. Le manque d'oxygène dans la cellule simule la libération de facteurs de croissance pro-angiogéniques comme le facteur de croissance endothérial vasculaire (VEGF), facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), angiopoïétine-1 et le facteur de croissance épidermique (EGF) [62]. Ces facteurs angiogéniques se lient à leurs récepteurs sur la membrane des cellules endothéliales, entraînant la dissolution de la paroi vasculaire et la dégradation de la membrane basale des cellules endothéliales et de la matrice extracellulaire (MEC). Suite à la dégradation de la membrane basale, des protéases spécifiques telles que les métalloprotéinases matricielles (MMP) remodèlent les composants de la matrice extracellulaire et une nouvelle matrice est synthétisée par les cellules stromales qui à leur tour favorisent la migration et la prolifération des cellules endothéliales entraînant la formation d'un tube endothérial type. La membrane basale se forme autour de ce tube

endothelial nouvellement formé et des cellules murales (péryctes et cellules musculaires lisses) qui l'entourent, ce qui donne naissance à un nouveau vaisseau stable (**Figure 3**) [62].

L'angiogenèse est essentielle à la croissance et à la progression des tumeurs. Les cellules tumorales éloignées des vaisseaux subissent une hypoxie due à un manque de sang et d'oxygène. L'environnement hypoxique induit la différenciation des cellules souches cancéreuses (CSC) en cellules progénitrices endothéliales et en endothélium mature, qui à leur tour génèrent de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur. Les tumeurs génèrent des vaisseaux sanguins anormaux et fonctionnellement immatures en raison de facteurs dérégulés tels que des facteurs de croissance angiogéniques, des inhibiteurs de l'angiogenèse et d'autres facteurs génétiques par un processus appelé angiogenèse pathologique [63]. Les vaisseaux sanguins se développant dans la tumeur primitive sont plus gros que leurs homologues normaux et suivent un chemin entrecroisé, avec des diamètres de lumière irrégulières, dilatés, très perméables et se ramifiant de manière irrégulière.



**Figure 3 :** Représentation schématique des événements angiogénique dans le glioblastome. [62] [64]

Le système vasculaire tumoral est également hyper perméable au plasma et aux protéines plasmatiques, conduisant à un œdème local et à une coagulation extravasculaire du plasma. Cette augmentation de la pression interstitielle dans le système vasculaire tumoral modifie le flux sanguin et le flux de leucocytes atteignant le site tumoral [64].

De plus, les cellules tumorales peuvent facilement se propager aux tissus distants en raison de la membrane basale défectueuse et de l'absence de barrière de tissu conjonctif péri vasculaire normale [64].

Les fuites et la compression des vaisseaux laissent de grands volumes de tissus sans circulation sanguine dans la tumeur et obstruent l'apport de médicaments, d'oxygène et de nutriments véhiculés par le sang, entraînant une ischémie et des régions nécrotiques au sein de la tumeur [36–38]. L'ischémie conduit à un environnement hypoxique qui à son tour active le HIF-1, entraînant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins [64]. Ainsi, le système vasculaire tumoral à croissance désordonnée observé dans les tumeurs modifie considérablement le microenvironnement tumoral et influence divers aspects de la progression tumorale comme la croissance tumorale, permet une pénétration facile des cellules tumorales et sa capacité à métastaser vers des sites distants, à échapper au système immunitaire de l'hôte et réponse aux thérapies anticancéreuses. Compte tenu du rôle de l'angiogenèse dans la croissance tumorale, le ciblage du système vasculaire tumoral et l'inhibition des facteurs de croissance/voies de signalisation nécessaires à la croissance et à la prolifération des cellules endothéliales constituent l'une des approches pratiques pour inhiber l'angiogenèse tumorale. [64]

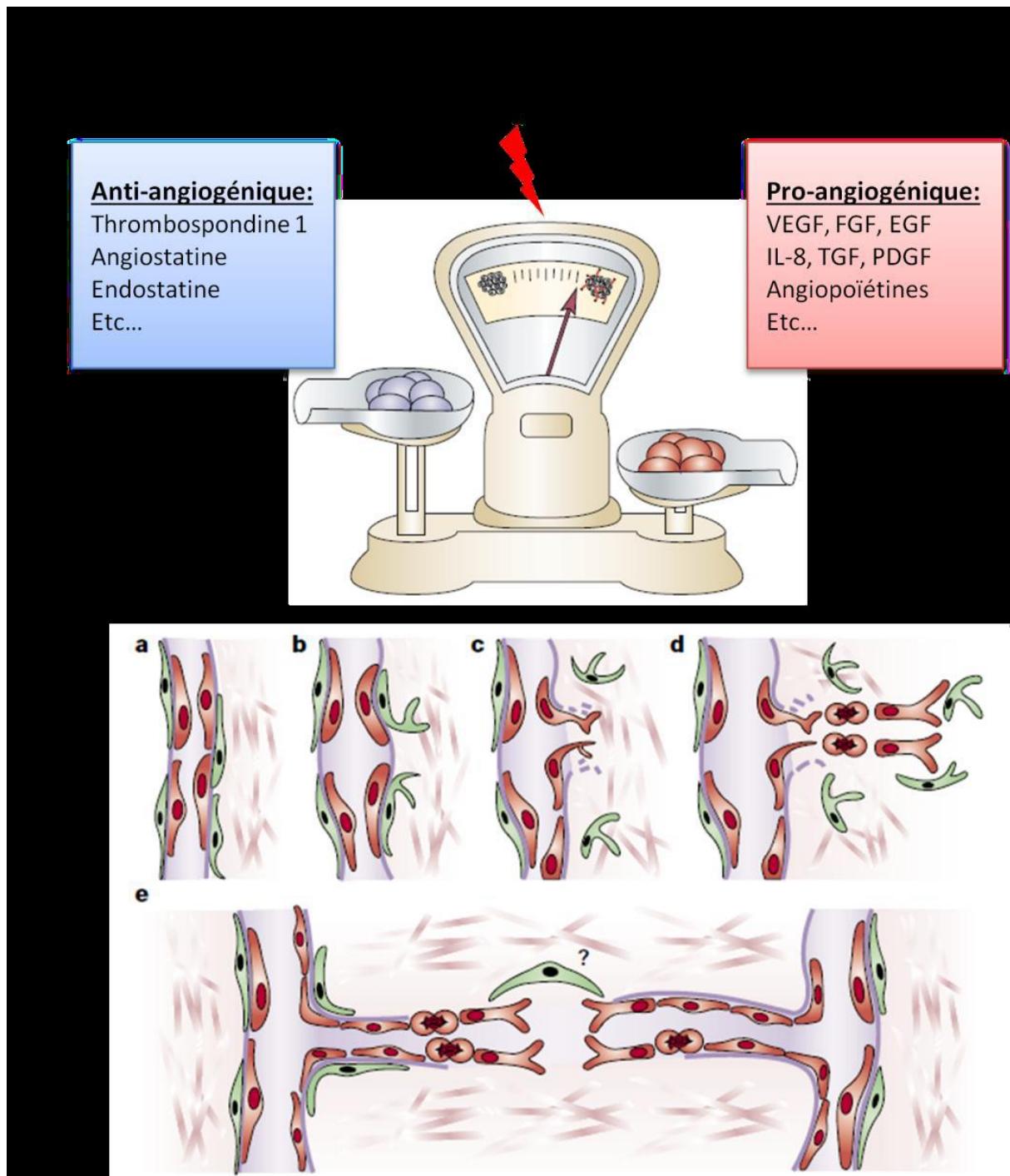


Figure 4: Mécanismes de l'angiogenèse tumorale dans le GBM [61].

- A. Switch angiogénique déclenché par la rupture de l'équilibre entre les signaux anti-angiogéniques et pro-angiogéniques. La rupture de l'équilibre peut être induite par des modifications dans l'environnement tumoral, comme l'hypoxie, ou par des anomalies génétiques comme l'activation d'oncogènes ou l'inactivation des suppresseurs de tumeurs.
- B. Les vaisseaux sanguins se développent à partir de vaisseaux préexistants (a), les péricytes (en vert) se détachent (b) et la membrane basale (en violet) est dégradée (c) ce qui permet aux

cellules endothéliales (en rouge) de migrer dans l'espace périvasculaire vers le stimulus angiogénique. Elles prolifèrent (d) et migrent sous forme de corde, sans doute guidées par les péricytes. Dans la colonne de migration (e) les cellules endothéliales forment des jonctions intercellulaires permettant la création du lumen du néo-vaisseau ainsi que la reformation de la membrane basale et de la couverture péricytaire dans le cadre de l'angiogenèse physiologique. Dans le cadre de l'angiogenèse tumorale, la couverture péricytaire n'est que partielle car la maturation est incomplète du fait des signaux pro-angiogéniques constants.

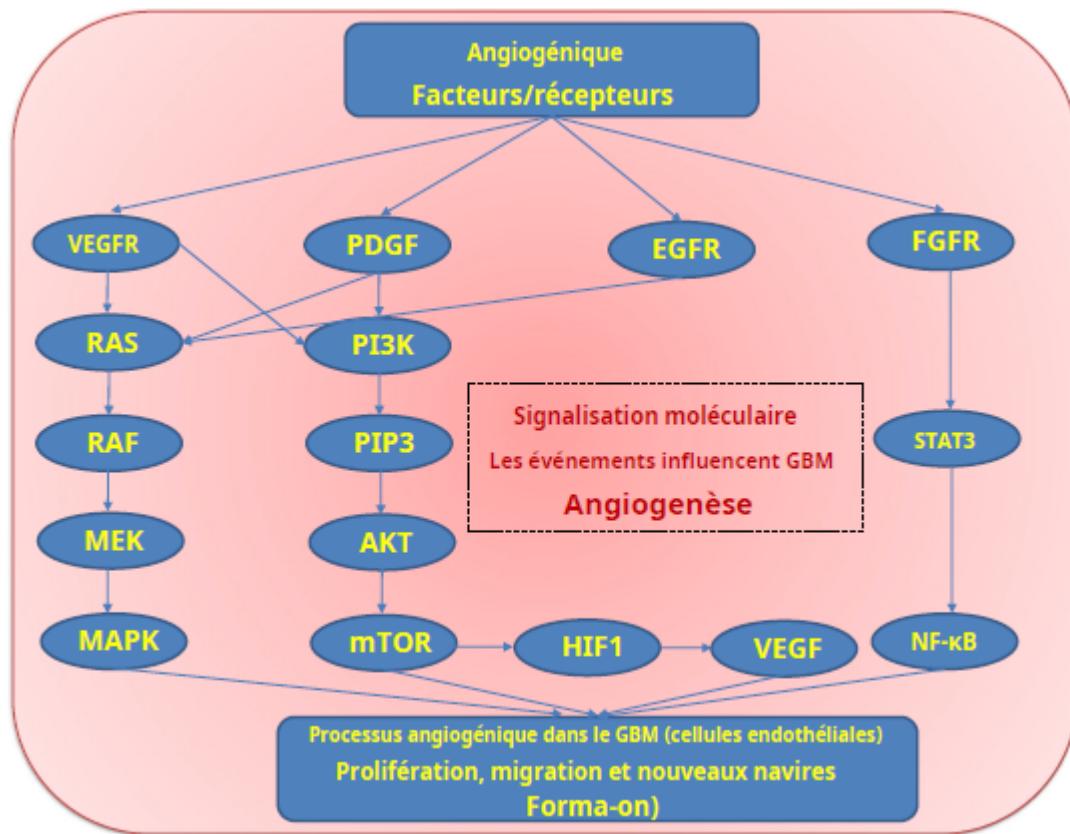
Au résumé les principales étapes de l'angiogenèse tumorale dans le glioblastome sont :

1. Hypoxie tumorale : La croissance rapide du glioblastome entraîne un manque d'oxygène au centre de la tumeur.
2. Activation du facteur HIF-1 $\alpha$  : L'hypoxie active le facteur de transcription HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 1-alpha).
3. Production de facteurs pro-angiogéniques : HIF-1 $\alpha$  stimule la production de facteurs comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).
4. Dégradation de la matrice extracellulaire : Des enzymes protéolytiques sont libérées pour dégrader la matrice extracellulaire.
5. Migration des cellules endothéliales : Les facteurs angiogéniques attirent les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins proches.
6. Prolifération des cellules endothéliales : Ces cellules se multiplient pour former de nouveaux vaisseaux.
7. Formation de la lumière vasculaire : Les cellules endothéliales s'organisent en tubes creux.
8. Maturation des vaisseaux : Recrutement de péricytes et de cellules musculaires lisses pour stabiliser les nouveaux vaisseaux.
9. Etablissement de la circulation : Les nouveaux vaisseaux se connectent au réseau vasculaire existant.
10. Vascularisation anormale : Les vaisseaux tumoraux sont souvent tortueux et perméables, contribuant à l'œdème péri tumoral. [64]

### III-2-1 FACTEURS IMPLIQUES DANS L'ANGIOGENESE :

La progression des tumeurs cérébrales est étroitement associée à la formation de nouveaux vaisseaux. L'angiogenèse des tumeurs cérébrales est médiée par l'action de nombreux facteurs angiogéniques, dont certains sont impliqués dans l'angiogenèse normale (**Figure 5**). Les régulateurs de l'angiogenèse les plus connus dans la progression du GBM comprennent le VEGF, le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), la croissance des hépatocytes, facteur de croissance (HGF), facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et TGF- $\beta$ , MMP et angiopoïétines (Angs). Il a été démontré que les niveaux d'expression des facteurs de croissance angiogéniques ont un impact sur la progression tumorale. Ces facteurs angiogéniques sont régulés positivement par divers mécanismes tels que l'activation des oncogènes, la perte de la fonction du gène suppresseur de tumeur et/ou les microenvironnements hypoxiques. De plus, le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) module une série de processus angiogéniques qui incluent la migration et la prolifération des cellules endothéliales du gliome médiée par le FGF. De plus, le FGFR joue un rôle important dans la survie et l'angiogenèse des cellules GBM via la voie de signalisation moléculaire phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) [65] [66]; par conséquent, tous ces événements de signalisation moléculaire sont les événements les plus importants associés à la tumorigénèse, à la prolifération cellulaire, à la migration et à l'angiogenèse du GBM. [65, 66] (**Figue.5**). Auparavant, il a été rapporté que le FGF2 était un biomarqueur pronostique des patients atteints de GBM. Tous ces différents effecteurs moléculaires interagissent en utilisant divers récepteurs dotés d'une activité tyrosinekinase sur la membrane des cellules endothéliales et traduisent des signaux pour activer de multiples voies de signalisation dans le GBM. [64]

Ces voies de transduction du signal régulent la prolifération, la migration et la différenciation des cellules endothéliales nécessaires à la croissance de nouveaux vaisseaux. De plus, la combinaison du VEGFA avec le FGF-2 avec/ou sans facteur de croissance dérivé des plaquettes BB (PDGF-BB), et cette combinaison de FGF-2 et PDGF-BB [49] ont démontré un effet synergique en induisant une néo vascularisation *in vivo*. [64]



**Figure 5 :** Facteurs angiogéniques et récepteurs impliqués dans l'angiogénèse du GBM [65] [66]

### III-3 CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) :

La complexité de la classification des gliomes découle principalement de leur remarquable hétérogénéité histologique. Cette diversité morphologique et cellulaire a constitué un défi majeur pour les neuropathologistes depuis les premières tentatives de catégorisation systématique.

Dès 1926, plusieurs chercheurs ont entrepris d'élaborer des systèmes de classification pour ces tumeurs gliales, chacun apportant sa contribution à la compréhension de ces néoplasies. Cette démarche classificatoire s'est avérée cruciale pour standardiser le diagnostic et orienter les stratégies thérapeutiques.

Un tournant décisif survint en 1949 lorsque Kernohan et Mabon formulèrent une hypothèse innovante selon laquelle les gliomes prendraient naissance à partir de cellules matures capables de subir un processus de dédifférenciation. Ces auteurs introduisirent simultanément le concept fondamental de "grade" histologique de malignité, établissant ainsi les bases d'une approche graduelle de la classification tumorale (Kernohan et Mabon 1949).

Cette contribution fondamentale orienta définitivement l'approche classificatoire vers une méthode basée sur des critères anatomo-cytopathologiques rigoureux. Cette méthodologie permit d'établir une hiérarchisation des tumeurs selon des degrés de malignité progressifs, jetant les fondements conceptuels de la future classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, officiellement adoptée en 1979.

Cette classification de référence a fait l'objet d'actualisations régulières reflétant l'évolution des connaissances en neuropathologie et en biologie moléculaire : les révisions successives de 1993, 2000, 2007, 2016 et la plus récente datant de 2021 témoignent de cette dynamique d'amélioration continue [58]

### III-3-1 CLASSIFICATION OMS 2007 :

La classification de l'OMS 2007 distingue les tumeurs en fonction du type et du grade décès dernières et classe en dix catégories principales les tumeurs neuroépithéliales dont les plus fréquentes sont les gliomes : astrocytomes, oligodendrogiomes et gliomes mixtes.

Les glioblastomes ont une consistance généralement friable, de coloration grisâtre parsemés de zone de nécrose et d'hémorragie. Ils représentent la catégorie de plus mauvais pronostic avec une surviemoynenne de 14,5 mois. Il n'est pas rare, cependant aujourd'hui de dépasser deux ans pour les tumeurs frontales qui sont de meilleur pronostic. [59]

Les GBM représentent près des deux tiers des gliomes et d'un tiers des tumeurs du système nerveux central. En se basant sur différents critères histologiques ces tumeurs sont classées de I à IV selon leur degré de malignité :

- **le grade I** correspond à des tumeurs bénignes à croissance lente et normalement bien circonscrites, bien qu'elles puissent envahir de grandes régions du cerveau. Selon la localisation, une ablation chirurgicale ou une biopsie peut être recommandée.
- **le grade II** correspond à des tumeurs à croissance lente, mais contrairement aux tumeurs de grade I, leurs limites sont imprécises. Les entités tumorales appartenant à ce groupe sont moins nombreuses que celles du grade I.
- **le grade III** correspond à des tumeurs anaplasiques, cellules ayant perdu une partie de leurs caractères propres donc anormales. Ce sont des tumeurs malignes.

Dans les tumeurs de bas grade (I et II), des foyers de cellules anaplasiques se développent activement. Leur évolution est plus rapide que celle des tumeurs de bas grade.

- **le grade IV** correspond à des tumeurs malignes. Ces tumeurs peuvent contenir divers types de cellules qui se multiplient rapidement et ayant une forte tendance nécrosante. La tumeur est mal limitée et infiltrante. [59] [67]

Trois types histologiques de gliomes sont distingués [59] :

- **les astrocytomes** divisés en 4 grades : astrocytomes pilocytiques (grade I), astrocytomes diffus (grade II), astrocytomes anaplasiques (grade III) et glioblastomes multiformes composés d'une zone nécrotique centrale entourée d'une première zone de tissu tumoral solide elle-même entourée d'une zone infiltrative (grade IV).

- **les oligodendrogiomes.**

- **les oligo-astrocytomes.**

Les oligodendrogiomes et oligo-astrocytomes sont classes en grade II et grade III (ou anaplasiques). (**Tableau. 5**) [67]

Tableau 5 : Critères Histologiques des différents types de gliomes [67]

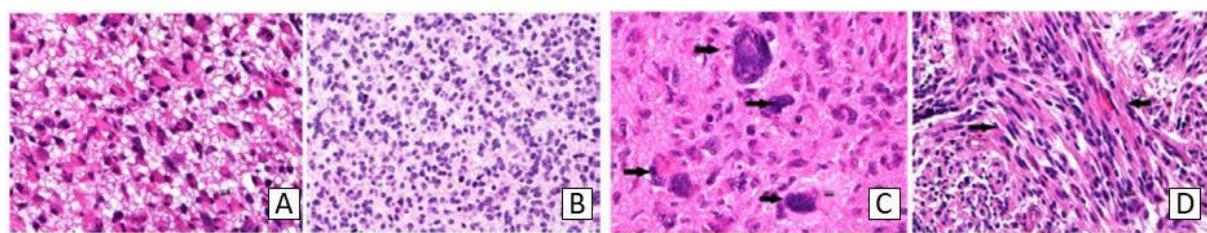
Astrocytome (A), Oligodendrogliome (O), Oligoastrocytome (OA)

Type cellulaire	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Astrocytome	Astrocytome pilocytique	Astrocytome de bas grade	Astrocytome anaplasique	Glioblastome
Oligodendrogliome		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	
Oligoastrocytome ou gliome mixte		Oligoastrocytome de bas grade	Oligoastrocytome anaplasique	

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies cytonucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération capillaire
<b>A de grade II</b>	élevée	modérée	occasionnelles	$\leq 1$	absente	absente
<b>A de grade III</b>	anaplasie focale ou dispersée	augmentée de façon diffuse ou focale	présentes	présente	absente	absente
<b>O de grade II</b>	élevée	modérée	possibles	occasionnelle	absente	absente
<b>O de grade III</b>	anaplasie focale ou dispersée	augmentée	possibles	possible-ment forte	possible	possible
<b>OA de grade II</b>	élevée	faible ou modérée	?	absente ou faible	absente	absente
<b>OA de grade III</b>	?	augmentée	possibles	possible-ment forte	possible	possible
<b>Glioblastome</b>	faible	modérée	marquées	marquée	présente	présente

### III-3-2 LA MICROSCOPIE :

A l'échelle microscopique, les GBM apparaissent comme étant hétérogènes d'un patient à un autre et au sein d'une même tumeur. La morphologie des cellules tumorales ou leur densité peut varier selon la localisation intra-tumorale [68] (Figure 6)

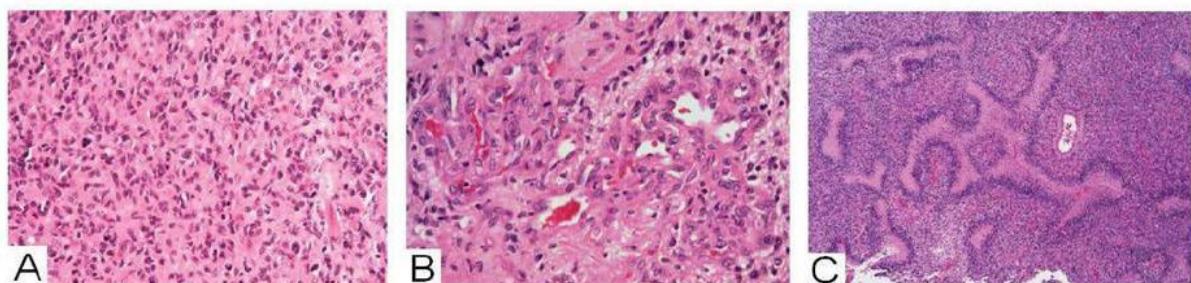


**Figure 6 :** Caractéristiques morphologiques des cellules de GB après coloration à l'hématoxyline/éosine.

**A**, Cellules de phénotype gémistocytique ; **B**, Petites cellules ; **C**, Cellules géantes (flèches) ; **D**, Cellules en fuseau (flèches). [68]

Bien qu'il existe une hétérogénéité de la morphologie cellulaire et tissulaire, quatre critères retenus par la classification de l'OMS 2007 permettent d'établir un diagnostic des GBM [69] :

- une densité cellulaire élevée (**Figure 7 A**) ;
- une activité mitotique supérieure à 10 % ;
- une prolifération endothélio-capillaire (**Figure 7 B**) ;
- des plages de nécrose (**Figure 7 C**).



**Figure 7** : Caractéristiques histologiques des glioblastomes après coloration à l'hématoxyline/éosine. A, Forte densité cellulaire ; B, Prolifération microvasculaire glomérulaire ; C, Structure nécrotique avec pseudopalissade. [69].

### III-3-3 CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE :

#### III-3-3-1 GLIOBLASTOME A PETITES CELLULES :

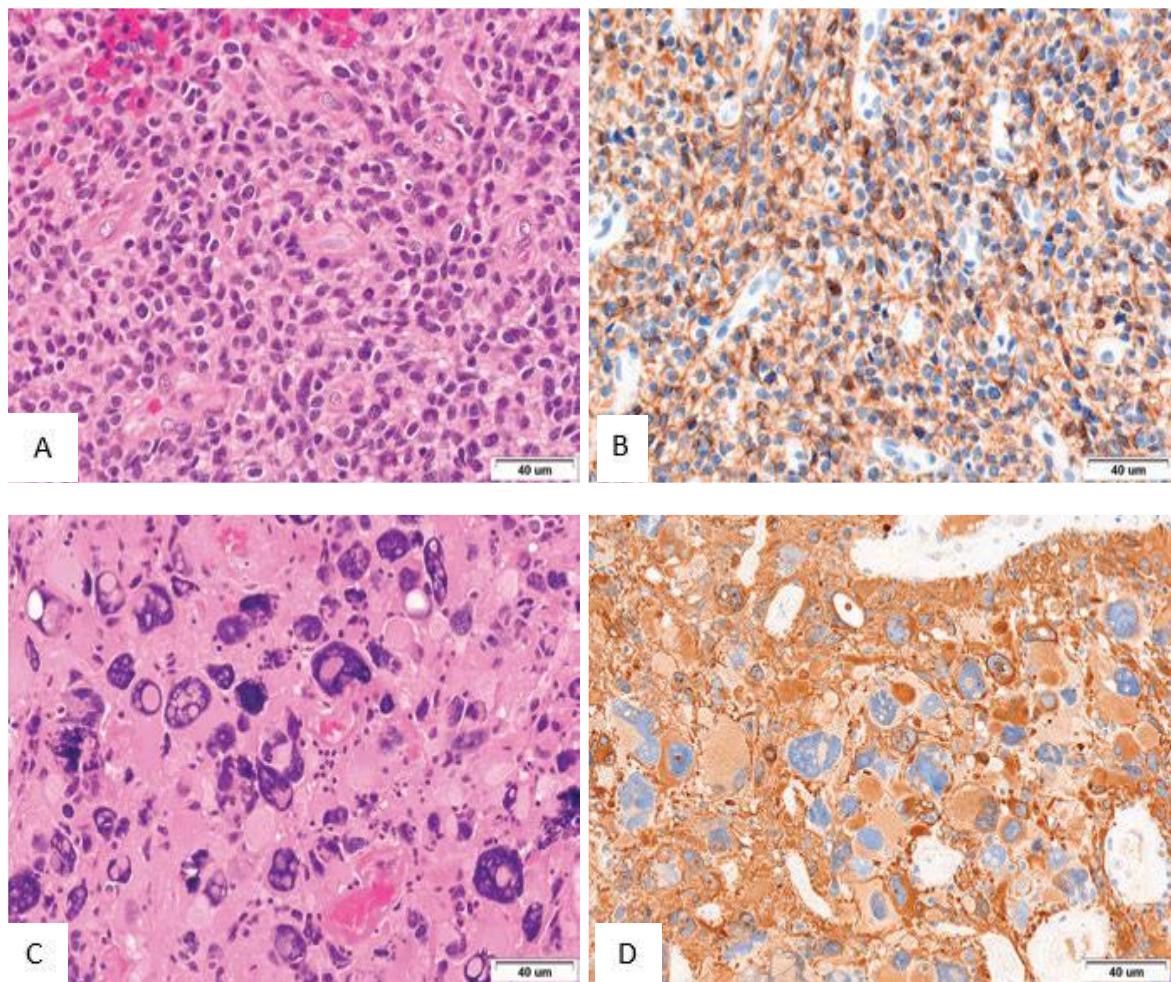
Un modèle architectural assez courant, le GBM à petites cellules est observé dans environ 10% ou plus des glioblastomes, principalement chez les adultes [70], [71].

L'histopathologie révèle des feuillets très cellulaires de petites cellules assez uniformes, d'apparence arrondie à légèrement oblongue. [70], [72] (**Figure 8a**). Une prolifération microvasculaire et une nécrose pseudopalissadante sont généralement présentes [70]. Les figures mitotiques sont nombreuses [70]. Souvent, des halos entourent les cellules tumorales et la tumeur contient un système vasculaire en grillage ou même des microcalcifications, caractéristiques chevauchant les oligodendrogiomes anaplasiques. [70], donc des études

1p/19q sont souvent nécessaires [70, 72]. Absence de mutation d'IDH 1 dans les glioblastomes à petites cellules aident également à élucider le diagnostic. [70, 72].

Dans certains cas, de vagues pseudorosettes péri vasculaires peuvent être observées, imitant un épendymome.

Contrairement au GBM à petites cellules, les épendymome sont discrets et affiche peu (voire aucune) de positivité Olig-2 [72].



**Figure 8** : Glioblastome, sous-type à petites cellules. [72]

(A) Une relative uniformité cellulaire est apparente, ainsi que des figures mitotiques fréquentes. Notez combien de cellules affichent des halos (B) La coloration GFAP est fortement positive dans les cellules tumorales. Glioblastome, sous-type de cellules géantes. (C) Extrêmes bizarres de taille et de forme de cellule, mis en évidence par (D) Tache GFAP

### III-3-3-2 GLIOBLASTOME A CELLULES GEANTES :

Le GBM à cellules géantes est une variante extrêmement rare du GBM avec IDH sauvage [73], représentant environ 1 % des GBM chez les adultes et 3 % chez les enfants [72,74]. Cliniquement, elles peuvent être confondues avec des tumeurs métastatiques, en raison de leur localisation superficielle et de leur circonscription trompeuse [73].

Histopathologiquement, le sous-type est défini par des cellules tumorales présentant des tailles et des formes extrêmes, un cytoplasme éosinophile abondant et de nombreux noyaux. [72, 74] (**Figue.8 c, d**). Les dépôts de réticuline peuvent être abondants, un trait commun aux gliosarcomes [72].

Contrairement à la plupart des glioblastomes, des nucléoles proéminents sont souvent observés et une prolifération microvasculaire est inhabituelle [73]. Le pronostic est légèrement meilleur que celui des autres variantes du glioblastome, avec un plus grand nombre de patients survivant jusqu'à 5 ans après le diagnostic [74].

### III-3-3-3 GLIOSARCOME :

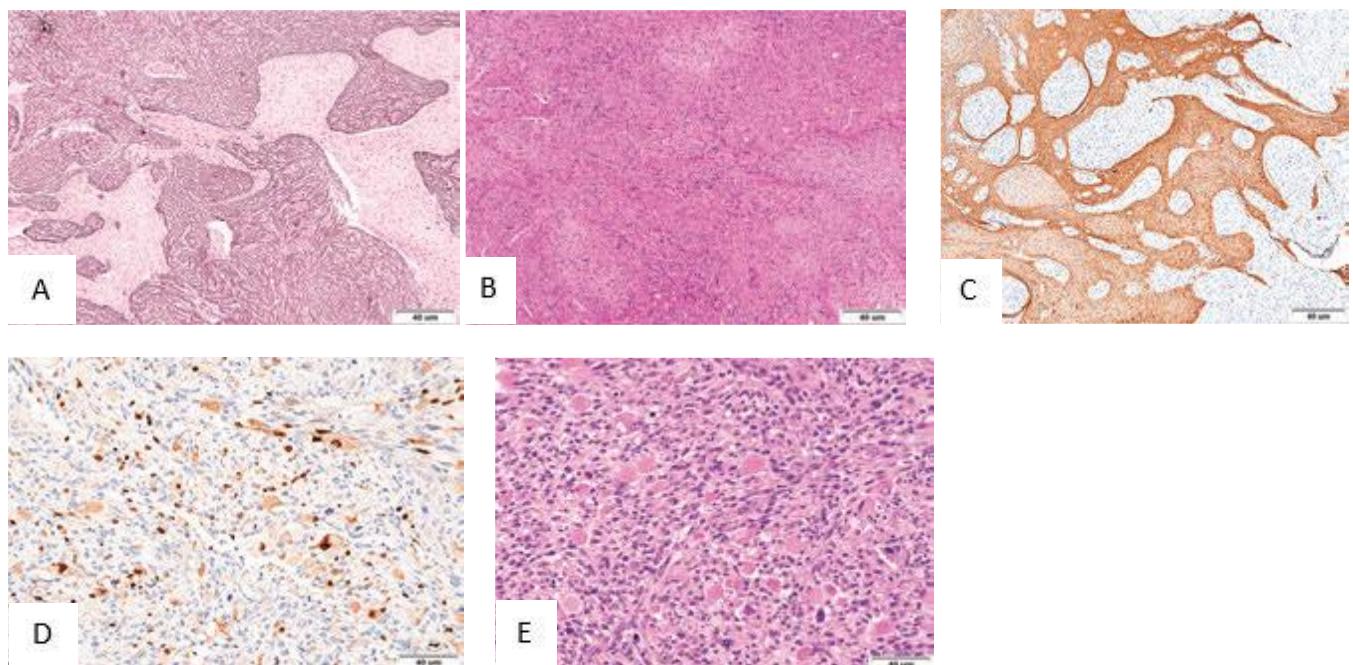
Les gliosarcomes (GSM) sont des tumeurs biphasiques, considérés à un moment donné comme une tumeur de collision entre un glioblastome et un sarcome. Des études moléculaires ont maintenant démontré que les deux composants font partie d'un glioblastome IDH sauvage, avec transformation métaplasique des éléments gliaux [72, 73].

Représentant 2 à 8 % de tous les glioblastomes, ils sont presque toujours observés chez les adultes (40 à 60 ans) et rarement chez les enfants [72].

Cliniquement, elles peuvent être superficielles et bien délimitées (notamment avec une dominance de la composante sarcomateuse) et peuvent être confondues avec des métastases voire un méningiome [73]. De plus, cette variante peut envahir le crâne, voire à se disséminer de manière systémique [72, 73].

Histopathologiquement, on observe une marbrure de la tumeur, avec des éléments plus typiques du glioblastome mêlés à des éléments sarcomatoïdes. [73] (**Figue.9 A-C**). La composante du sarcome peut apparaître fibrosarcomateuse ou présenter une différenciation mésenchymateuse spécifique, notamment un ostéosarcome, un chondrosarcome, un rhabdomyosarcome ou un angiosarcome. [72] (**Figue.9 D, E**). Rarement, des éléments PNET sont visibles [72]. Les deux composantes contrastées peuvent être distinguées par la coloration à la réticuline (pour la

composante sarcomateuse) et la coloration GFAP (pour la composante gliomateuse) [73] (Figure.9 B, C).



**Figure 9** : Gliosarcome. [72]

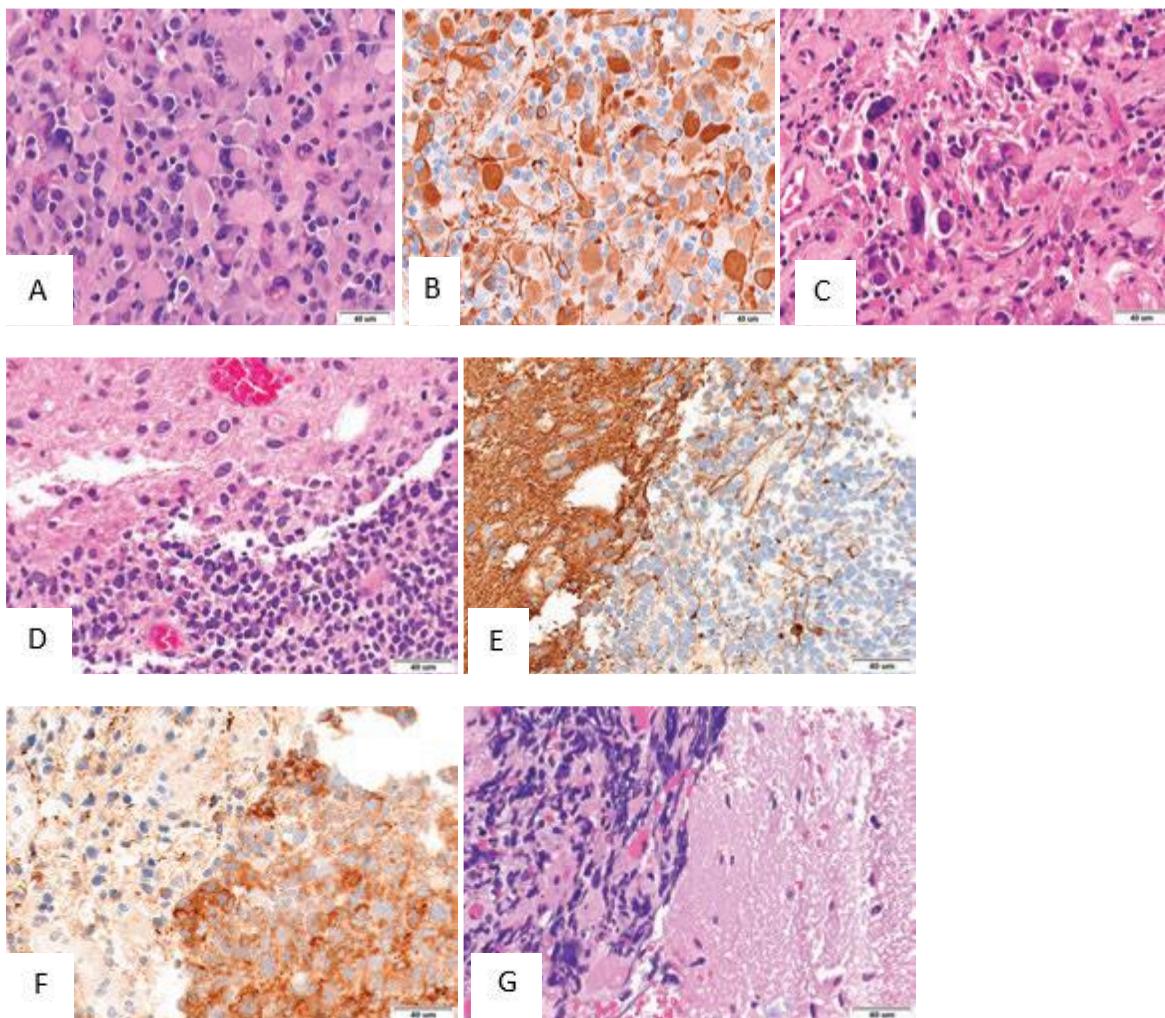
(A) on observe une interdigitition des éléments sarcomatoïdes gliaux et riches en collagène. (B) GFAP met en évidence les composantes du GBM, tandis que les éléments sarcomatoïdes (C) sont riches en réticuline. (D) Ici, les cellules éosinophiles avec des noyaux excentriques sont mises en évidence avec la myogénine (E) un marqueur de la différenciation rhabdomyosarcomateuse

### III-3-3-4 GLIOBLASTOME EPITHELIOÏDE :

Les glioblastomes épithélioïdes sont dépourvus de mutation IDH et sont diagnostiquées le plus fréquemment chez les enfants et les jeunes adultes (<30 ans) [73, 75]. La tumeur est particulièrement agressive et de pronostic généralement moins bon que les autres glioblastomes. [75].

L'histopathologie révèle une population assez uniforme de cellules avec des bordures cellulaires discrètes (« épithélioïdes »), des nucléoles proéminents, un cytoplasme éosinophile abondant, un manque de processus fibrillaires entre les cellules. [72, 73] (Figure.10 a,b). Ces caractéristiques permettent fréquemment de confondre cette tumeur avec une métastase de carcinome ou de mélanome [72]. L'expression de la cytokératine et de l'EMA peut également être présente [72,75]. Certaines des cellules épithélioïdes présentent une morphologie « de type

rhabdoïde » : noyaux excentriques, nucléoles proéminents et verticilles filamentueux intracytoplasmiques [75]. Cependant, les marqueurs de différenciation myogéniques ont absents. La nécrose est invariablement présente, mais généralement pas de type pseudo-palissadique [73]. Une prolifération microvasculaire peut être présente [75].



**Figure 10** : Glioblastome, sous-type épithélioïde. [72]

(A) Les cellules tumorales ont des bordures cellulaires discrètes et un cytoplasme éosinophile abondant. Notez l'absence de processus fibrillaires entre les cellules. (B) Les cellules tumorales se colorent fortement avec la coloration GFAP (C) Xanthoastrocytome pléomorphe, avec de grandes cellules bizarres dispersées et de fréquents corps granulaires éosinophiles (EGB). Glioblastome avec composant PNET (D) contrastent le composant archétypique GBM (en haut) avec le composant PNET (en bas). L'activité mitotique et les corps apoptotiques sont nombreux au sein du composant PNET (E) GFAP colore le composant GBM tandis que la synaptophysine (F) est fortement positive au sein de la composante PNET (G) Le composant PNET forme une interface nette avec le parenchyme cérébral réactif adjacent

### III-3-3-5 GLIOBLASTOME AVEC COMPOSANTE NEURONALE

#### PRIMITIVE (PN) :

La composante neuronale primitive (PN) peut être observée dans les glioblastomes de tout âge, mais elle est beaucoup plus fréquente chez les enfants [76]. Il s'agit d'un phénomène extrêmement rare, observé dans moins de 1 % de tous les GBM [52]. Cliniquement, cela ne s'applique qu'aux tumeurs supratentorielles, pour les distinguer des médulloblastomes infratentoriaux moléculairement (et pronostiquement distincts).

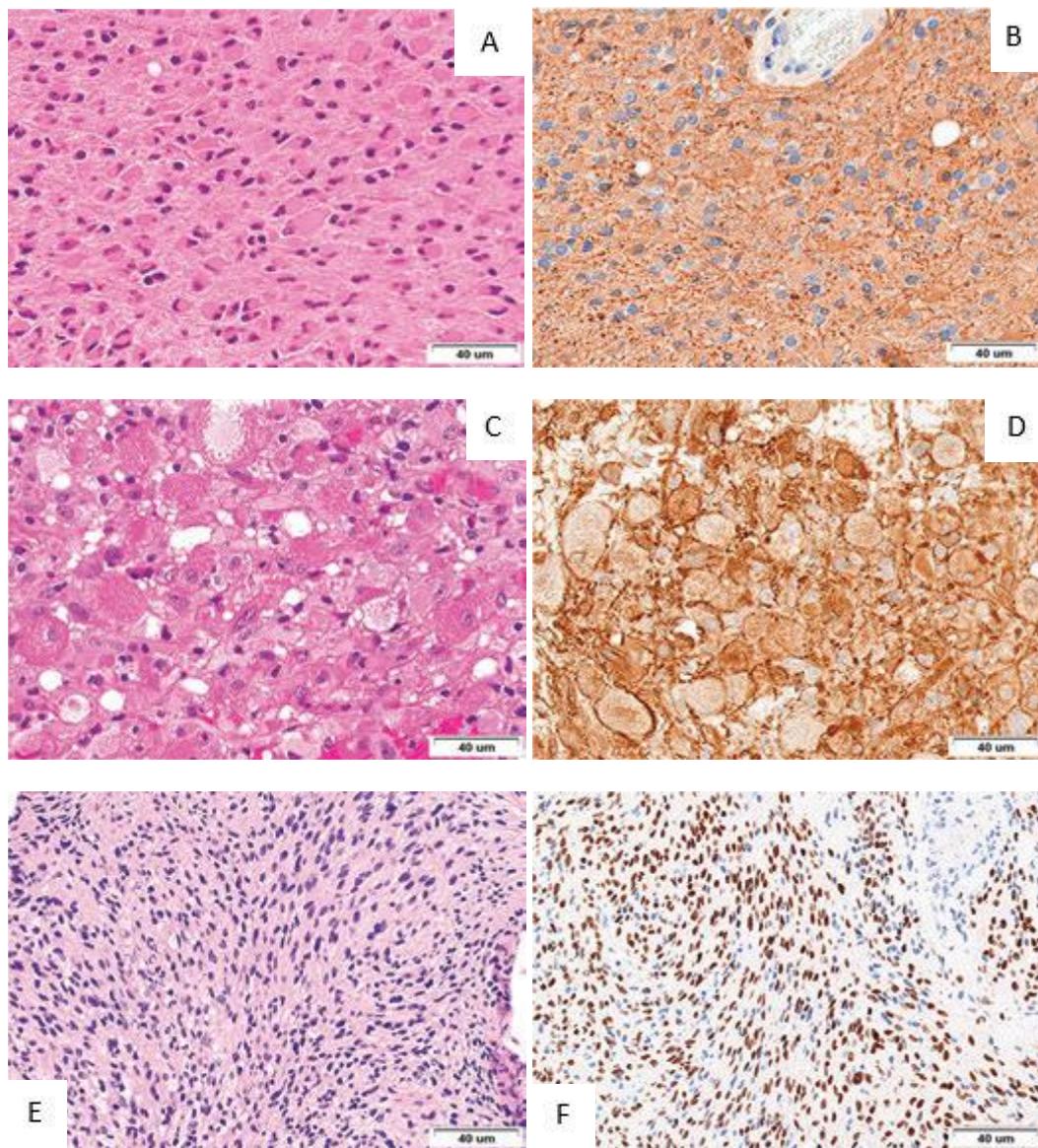
Sur le plan histopathologique, en plus des caractéristiques morphologiques du GBM, ce modèle se compose de zones de tumeur primitive, densément cellulaire, avec des rapports nucléaires/cytoplasmiques très élevés, et une chromatine de type neuroendocrinien mouchetée (« sel et poivre »). L'activité mitotique est rapide et les corps apoptotiques sont fréquents. [73] (**Figue.10 D–G**). Parfois, les cellules tumorales forment des rosettes de Homer-Wright, constituées d'un cercle de cellules entourant les processus fibrillaires orientés radialement [73, 76]. Souvent, ces nodules de « petites cellules bleues » semblent bien circonscrits à partir du parenchyme cérébral adjacent et réactif [76], ce qui amène à considérer d'autres entités, notamment le carcinome neuroendocrinien métastatique [40] (**Figue.10G**). La reconnaissance d'un composant PNET est essentielle, car ils comportent un risque élevé de propagation du liquide céphalorachidien (LCR) [73]. Cette évaluation peut être encore plus compliquée si, pour une erreur d'échantillonnage ou pour toute autre raison, seul le composant PNET est présent sur l'échantillon de résection. De manière frustrante, le composant PNET, bien que positif pour la synaptophysine, est généralement négatif pour les marqueurs gliaux (GFAP et Olig2) [73,76] (**Figue. 10 E, A**). Dans ces cas, l'intégration avec les résultats moléculaires devient essentielle, car la présence d'aberrations moléculaires du glioblastome (y compris TERT mutations du promoteur) au sein du composant PNET soutient une origine de glioblastome [72].

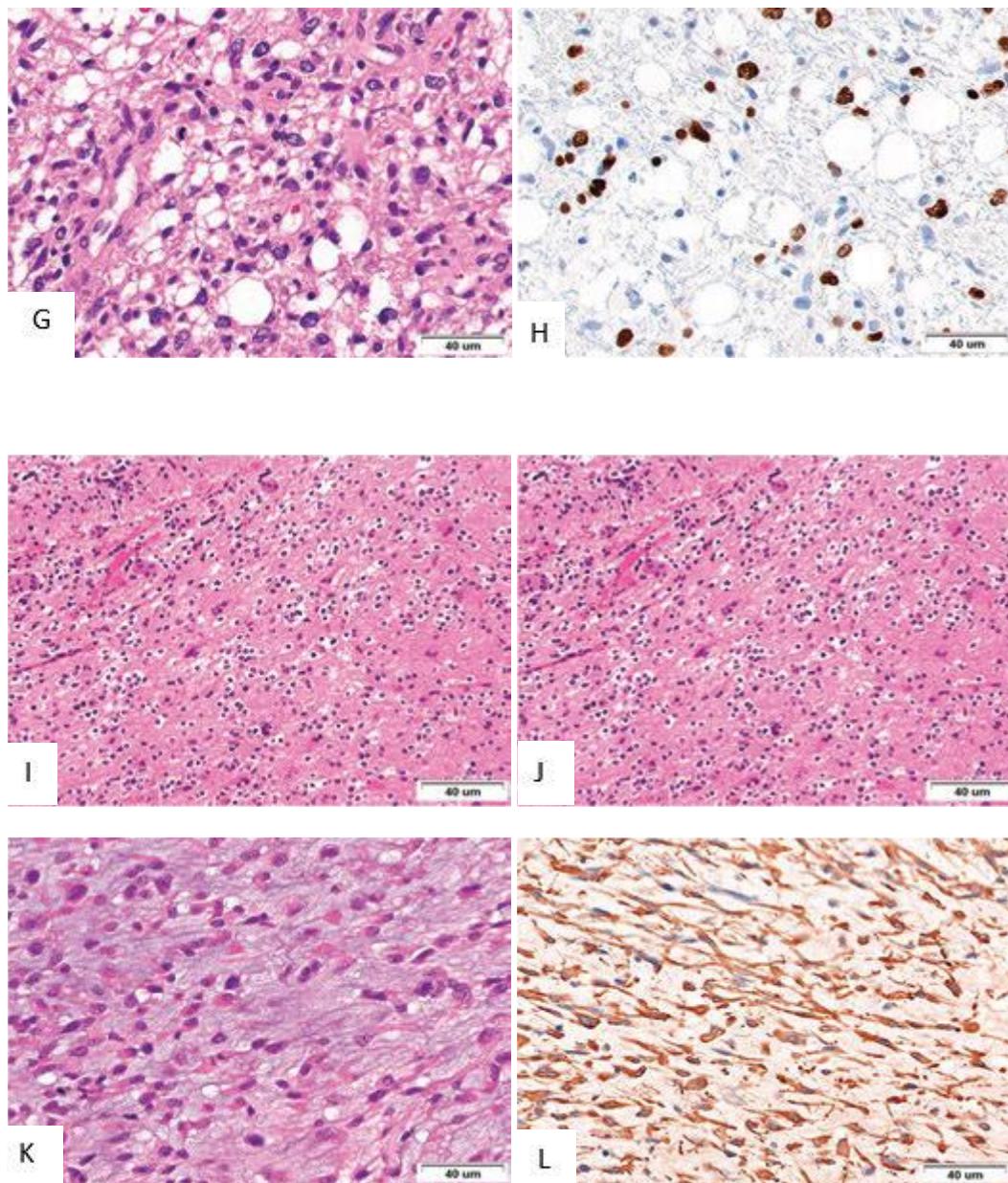
### III-3-3-6 GLIOBLASTOME AVEC GEMISTOCYTES :

La différenciation gémistocytaire peut être fréquemment observée dans les tumeurs astrocytaires infiltrantes de différents grades [73]. Dans les tumeurs de bas grade, un diagnostic d'astrocytome gémistocytique nécessite qu'au moins 20 % de toutes les cellules néoplasiques soient des gémistocytes [73] et est observé dans environ un dixième des astrocytomes diffus IDH-muté. Les patients sont généralement diagnostiqués vers la quarantaine [72].

Histopathologiquement, les cellules tumorales gémistocytaires ont un cytoplasme éosinophile abondant, arrondi à quelque peu anguleux, finement granuleux, et des noyaux excentriques avec

des nucléoles peu visibles [73] (**Fig.11 A, B**). Comme le GBM à cellules granulaires, les lymphocytes péri-vasculaires sont courants et de faibles indices de prolifération sont observés [73]. Contrairement au GBM à cellules granulaires, le cytoplasme est moins grossier [73] et les processus fibrillaires relient les cellules tumorales. Auparavant, on pensait que les astrocytomes gémistocytiques étaient plus susceptibles d'évoluer vers des GBM secondaires que les autres sous-types d'astrocytomes diffus ; des recherches plus récentes suggèrent que cela pourrait ne pas être le cas [72].





**Figure 11 :** Glioblastome avec gemistocytes [72]

(A) Les cellules tumorales contiennent un cytoplasme éosinophile abondant, arrondi et des noyaux excentriques. La présence de processus fibrillaires entre les cellules permet d'exclure d'autres possibilités de diagnostic, notamment le glioblastome à cellules granulaires et le glioblastome épithélioïde. Les noyaux sont également discrets (B) La coloration GFAP est forte et robuste. Glioblastome, sous-type de cellules granulaires (C) Les cellules tumorales sont grandes, polygonales, avec un cytoplasme éosinophile grossièrement granulaire dans ce cas, GFAP (D) est diffusément positif. Glioblastome, sous-type fasciculaire : (E) Les cellules tumorales sont disposées en faisceaux parallèles (F) Olig-2 est fortement positif, excluant une composante mésenchymateuse. Glioblastome, sous-type lipidisé (G) Les cellules tumorales

contiennent un cytoplasme clair et largement vacuolé, ressemblant au tissu adipeux (**H**) La coloration à l'Olig-2 confirme leur origine gliale. Glioblastome, avec composante oligodendroglome (**I**) Dans les zones d'oligodendroglome, les cellules tumorales sont rondes, plutôt uniformément réparties, la plupart avec des auréoles (**J**) Dans d'autres régions, les cellules de type oligo sont mélangées à des cellules tumorales d'un phénotype plus astrocytaire. Glioblastome, sous-type myxoïde (**K**) Les cellules gliales malignes sont intégrées dans une matrice amorphe gris bleuâtre (**L**) Une coloration GFAP forte et robuste exclut un composant mésenchymateux

### **III-3-3-7 GLIOBLASTOME A CELLULES GRANULAIRES :**

L'astrocytome à cellules granulaires/GBM est une maladie rare, IDHtumeur de type sauvage, généralement chez les adultes d'âge moyen à plus âgés [77,78]. Cliniquement, ils se présentent de manière similaire aux autres GBM, souvent avec un rehaussement en anneau à l'imagerie [77, 78]. Histopathologiquement, les cellules tumorales présentent une grande taille, ronde à polygonale, avec un cytoplasme abondant à grosses granulations [73, 78] (Figure.11 c, d). Les cellules sont souvent juxtaposées, avec des bordures cellulaires bien définies [77]. Les noyaux semblent fades et petits. Les lymphocytes péri-vasculaires sont fréquemment proéminents [77], une caractéristique plus fréquemment associée aux gliomes/tumeurs glioneuronales de bas grade. L'activité mitotique est restreinte, avec de faibles indices de prolifération du Ki-67, similaires à l'astrocytome gémiostocytaire. Typiquement, la prolifération microvasculaire et la nécrose sont absentes. Le diagnostic différentiel inclut des lésions riches en macrophages, notamment une maladie démyélinisante, ou un infarctus cérébral. En IHC, CD68 est souvent positif (en raison de la richesse du contenu lysosomal), mais pas CD163, un marqueur plus spécifique de la lignée des macrophages [73, 78]. Une coloration au moins partielle du GFAP et/ou de l'Olig-2 persiste dans les cellules granulaires [77]. Le comportement de ces tumeurs est distinct des autres tumeurs à cellules granuleuses du SNC : malgré une histopathologie fade commune, ces tumeurs se comportent de manière maligne, même en l'absence d'activité mitotique, de nécrose ou de prolifération microvasculaire [77, 78]. Les temps de survie reflètent ceux des autres sous-types de GBM [73, 77].

### III-3-3-8 AUTRES MODELES DE GLIOBLASTOMES

#### III-3-3-8-1 FASCICULAIRE

Dans de rares cas, les GBM peuvent former des arrangements compacts de cellules fusiformes fasciculaires, imitant même un sarcome. (**Figue.11 E, F**). Contrairement aux gliosarcomes, ces cellules conservent la coloration GFAP (et Olig-2) et manquent de réticuline. [72]

#### III-3-3-8-2 LIPOMATEUX

La lipidisation des cellules tumorales dans diverses tumeurs du SNC est observée, mais elle ne se produit que rarement dans le GBM. Les quelques cas décrits concernaient des adultes et des personnes âgées [72].

La caractéristique déterminante est la présence de cellules avec un cytoplasme vacuolé, mousseux ou clair, ressemblant à des adipocytes. (**Figue.11G, H**). Dans les cas où ces cellules lipidisées sont nombreuses ou très proches, une confusion avec du tissu adipeux est possible, cependant, la positivité du GFAP révèle leur véritable origine gliale [73].

#### III-3-3-8-3 COMPOSANTE OLIGODENDROGLIALE

Bien que peu fréquents, les glioblastomes contiennent parfois des zones ressemblant à des oligodendrogiomes classiques [73] (**Figue.11 I, J**). Ces tumeurs pourraient avoir un meilleur pronostic que les autres sous-types de glioblastome, au moins en partie à cause du plus jeune âge des patients au moment du diagnostic. Certaines études ont également signalé une fréquence plus élevée d'IDHmutations [72].

#### III-3-3-8-4 MYXOÏDE

Les changements myxoïdes peuvent être rarement observés, à la fois dans les GBM et les GSM. De manière grossière, si elle est étendue, la tumeur apparaît luisante et gélatineuse. Histopathologiquement, les cellules fusiformes néoplasiques sont intégrées dans une matrice gris bleuâtre, amorphe, myxoïde/mucoïde. (**Figue.11 K, L**). Contrairement aux gliosarcomes, les cellules tumorales conservent la positivité GFAP [72, 73].

#### III-3-3-8-5 DIFFERENCIATION EPITHELIALE

La métaplasie épithéliale des GBM est extrêmement rare et peut se présenter sous forme de perles de kératine ou de structures glandulaires (glioblastomes « adénoïdes »). Le caractère

focal de ces zones de différenciation épithéliale [73], dans un fond de GBM typique, permet d'éviter confusion avec les carcinomes métastatiques. L'expression des marqueurs gliaux par immunohistochimie est généralement retenue, bien que l'expression des cytokératines soit possible. Une différenciation épithéliale peut être observée (et est plus fréquente dans) les gliosarcomes [72].

En effet, il existe avec la classification OMS 2007 des problèmes de reproductibilité qui résultent d'au moins trois facteurs principaux :

- la difficulté de distinguer les cellules tumorales du parenchyme résiduel infiltré
- la difficulté de reconnaître le type précis de la cellule tumorale astrocyte ou oligodendrocyte (sans doute en raison de leur histogénése probable à partir de progéniteurs gliaux transformés)
- la possible non-représentativité des prélèvements.

Le diagnostic morphologique doit être complété par la mise en évidence de marqueurs moléculaires qui ont un intérêt diagnostique, pronostique et prédictif de réponse.

### **III-3-4 CLASSIFICATION DE VERHAAK :**

En 2006, l'équipe de Phillips et al. a proposé une classification du GB basée sur des caractéristiques génétiques et moléculaires. Celle-ci distingue trois classes de GB : proneural, mésenchymateux et prolifératif. [79]

En 2010, Verhaak et al. ont élaboré une classification plus détaillée de GB. Ils ont défini quatre catégories. [80]

#### **III-3-4-1 LE GLIOBLASTOME CLASSIQUE :**

Présente une signature astrocytaire pure avec l'amplification du chromosome 7, la perte du chromosome 10, l'amplification (taux multiplié par 4) du gène codant pour EGFR et la présence importante de l'EGFRvIII muté. La p53 normale est conservée mais la délétion homozygote du bras court du chromosome 9 codant pour CDKN2A provoque des altérations des protéines p16 et p14ARF et donc des aberrations dans la voie Rb. Les cellules présentent les marqueurs de cellules souches NES. Les voies de signalisation Notch et Sonic hedgehog, impliquées dans la multiplication des cellules souches et dans la différenciation de leur descendance, sont fortement exprimées. [81]

### III-3-4-2 LE GLIOBLASTOME MESENCHYMAL :

Avec une signature astrogliale exprime des marqueurs mésenchymateux (CHI3L1 et MET) et astrocytaires (CD44 et MERTK). La délétion hétérozygote du chromosome 17q11 provoque la perte d'expression de NF1. PTEN est aussi inactivée. La transcription des gènes codant pour les voies de molécules inflammatoires et pro-phagocytaires (facteur de nécrose tumorale (TNF), facteur nucléaire kappa B (NF $\kappa$ B)) est fortement augmentée.

Ces deux types de GB répondent bien aux traitements lourds et ont donc une médiane de survie augmentée. [81]

### III-3-4-3 LE GLIOBLASTOME PRONEURAL :

Affecte des patients plus jeunes et a un meilleur pronostic. L'amplification et/ou la mutation du gène codant pour PDGFRA sur chromosome 4q12 est retrouvée dans les quatre groupes mais en proportion beaucoup plus importante dans la catégorie proneurale. Inversement, l'amplification du chromosome 7 et la perte du chromosome 10 sont significativement moins fréquentes. PI3K est mutée ainsi que les IDH. Une signature oligodendrocytaire, la mutation des IDH et l'absence de réponse aux traitements lourds catégorisent ces tumeurs comme des GB atypiques. Il a été suggéré que les GB présentant la mutation IDH seraient totalement différents des GB primaires ou secondaires et devraient être appréhendés comme une catégorie de gliome à part. [81]

### III-3-4-4 LE GLIOBLASTOME NEURAL :

Exprime des marqueurs neuronaux tels que la chaîne légère du neurofilament (NEFL) ou encore le récepteur A de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA-R).

Toutes ces découvertes concernant la génétique du glioblastome ont amené l'OMS à légèrement réviser sa classification des glioblastomes. [81]

### III-3-5 CLASSIFICATION DE L'OMS 2016 :

La seule analyse morphologique des gliomes n'est pas pleinement satisfaisante car un sous type histologique correspond à plusieurs sous-types moléculaires.

La classification OMS 2016 (**Tableau 06**) est une avancée conceptuelle car elle intègre des paramètres moléculaires en plus de paramètres histologiques de la classification précédente pour définir de nombreuses entités tumorales.

Ces marqueurs moléculaires sont d'intérêt diagnostique et pronostique dans les gliomes de l'adulte.

Les neuropathologistes ne peuvent pas analyser tous les marqueurs et doivent donc procéder par étapes en se basant sur des algorithmes diagnostiques afin de hiérarchiser les tests à effectuer (**Tableau 07**). [57]

La première étape consiste à poser le diagnostic histologique de gliome diffus. Les spécialistes cherchent alors à mettre en évidence la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) exprimée par les astrocytes, les oligodendrocytes et les épendymocytes. Pour ce faire, ils utilisent des anticorps spécifiques dirigés contre cette protéine et analysent la morphologie des tumeurs gliales. On appelle cela l'immunohistochimie. [82]

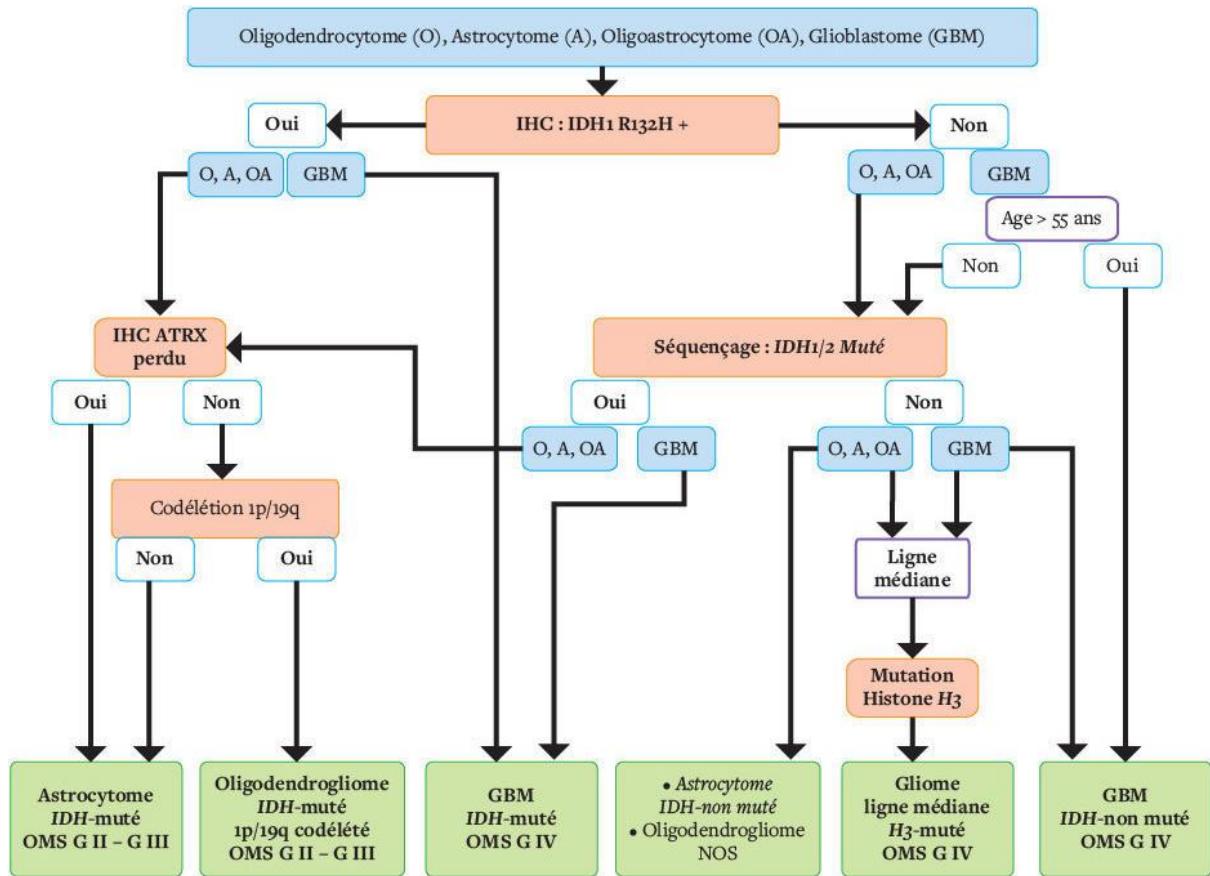
Ensuite, les chercheurs incorporent les données moléculaires en plus de l'étude des caractères morphologiques. Ils recherchent alors des paramètres moléculaires spécifiques d'une lignée cellulaire.

Enfin, la dernière étape consiste à déterminer le grade du gliome en se basant sur des critères histo-pronostiques spécifiques de chaque voie moléculaire.

Ainsi, après la réalisation de ces analyses histologiques, immunohistochimiques et de pathologie moléculaire, le clinicien connaît le type de tumeur et peut donc définir la prise en charge thérapeutique appropriée. [57] [82]

**Tableau 6 :** Classification des tumeurs du système nerveux central selon l'OMS 2016 [57].

Grades	Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogliales
II	Astrocytomes diffus, IDH muté Astrocytome gémiostocytique IDH muté
II	Astrocytome diffus, IDH non muté
II	Astrocytome diffus, NOS
III	Astrocytome anaplasique IDH-muté
III	Astrocytome anaplasique, IDH-non muté
III	Astrocytome anaplasique, NOS
IV	Glioblastome, IDH-non muté Glioblastome à cellules géantes Gliosarcome Glioblastome épithélioïde
IV	Glioblastome, IDH-muté
IV	Glioblastome, NOS
IV	Gliome diffus de la ligne médiane, H3K27M-muté
II	Oligodendrogliome, IDH-muté et codélétion 1p-19q
II	Oligodendrogliome, NOS
III	Oligodendrogliome anaplasique, IDH-muté et codélétion 1p-19q
III	Oligodendrogliome anaplasique, NOS
II	Oligoastrocytome, NOS
III	Oligoastrocytome anaplasique, NOS
<b>Autres tumeurs astrocytaires</b>	
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde
I	Astrocytome subépendymaire à cellule géantes
II	Xanthoastrocytome pléomorphe
III	Xanthoastroctome pléomorphe anaplasique
<b>Tumeurs épendymaires</b>	
I	Subépendyome
I	Ependymome myxopapillaire
I	Ependmome
	Ependymome papillaire
	Ependymome à cellules claires
	Ependymome tanactique
I ou III	Ependymome, RELA fusion-positif
III	Ependymome anaplasique
<b>Autres gliomes</b>	
III	Gliome choroïde du 3 ventricule
I	Gliome angiocentrique
-	Astroblastome



**Figure 12 :** Exemple d’algorithme utilisé pour le diagnostic des tumeurs gliales (classification OMS de 2016) [57]

Neuf altérations moléculaires ont permis de mettre en évidence une classification diagnostique et pronostique [83] [84] :

- mutation IDH1 et IDH2
- codéletion 1p19q
- mutation TP53
- mutation ATRX
- amplification du récepteur de l’EGF
- méthylation du promoteur de MGMT
- mutation du promoteur du gène télomérase reverse transcriptase TERT
- mutation des histones H3K27M
- mutation de PTEN

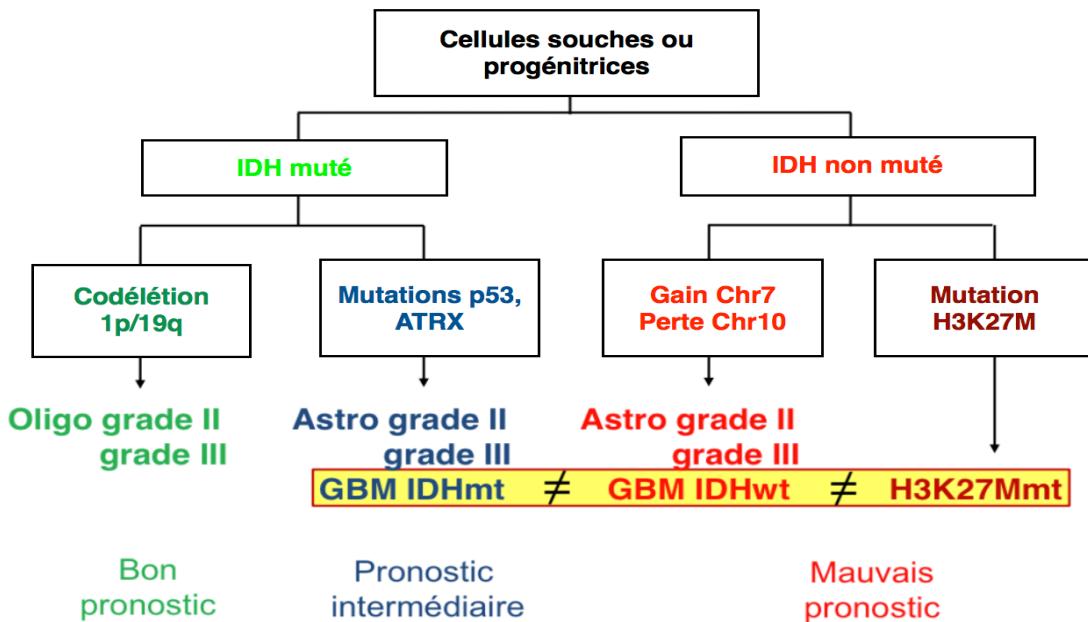


Figure 13: La nouvelle classification pronostique OMS 2016 [84]

Les glioblastomes sont divisés en trois catégories selon le statut de l'IDH :

-les GBM avec IDH sauvages

-les GBM avec IDH mutés

-les GBM NOS (not otherwise specified) : ces tumeurs présentent tous les caractères du grade 4(gliomes diffus, origine astrocytaire, anaplasie, prolifération microvasculaire et/ou nécrose) mais le statut des IDH n'est pas connu

Cette précision dans la classification de l'OMS implique que la connaissance du patrimoine génétique est capitale pour le diagnostic et pourrait orienter la prise en charge thérapeutique.

### III-3-6 CLASSIFICATION DE L'OMS 2021 :

Les derniers critères et la nomenclature introduite par l'OMS en 2021 continuent de renforcer le rôle de la génétique moléculaire dans le diagnostic du GBM. Cette mise à jour vient compléter celle de 2016 et apporte de nouveaux éléments de biologie moléculaire tandis que les critères histologiques n'ont pas été modifiés. Les GHG regroupent les gliomes de grade 3 et 4 de l'OMS [55]. Ces derniers sont divisés en astrocytomes IDH mutés de grade 3 et 4, glioblastomes IDH non mutés (sauvage/wiltype) et oligodendrogiomes de grade 3 (IDH muté et co-délétion 1p/19q). Par conséquent, cette mise à jour fait disparaître le terme de glioblastomes IDH mutés qui sont rebaptisés astrocytomes IDH mutés de grade 4.

De plus, les astrocytomes IDH mutés sont considérés de grade 4 si présence d'une délétion homozygote de CDKN2A/B et ceci même en l'absence de nécrose ou prolifération microvasculaire. Enfin, les glioblastomes IDH « sauvages » sont des astrocytomes diffus IDH non mutés avec l'un ou l'ensemble des critères suivants :

- Une prolifération micro vasculaire
- Une nécrose
- Une amplification du gène EGFR
- Un gain entier du chromosome 7 et une perte entière du chromosome 10 [85]

**Tableau 7 :** Caractéristiques histo-moléculaires des gliomes diffus de l'adulte [85].

Type tumoral	Altération génétique/moléculaire	Grades
<i>Astrocytome IDH muté</i>	<i>IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B</i>	<i>2, 3, 4</i>
<i>Oligodendrogiome IDH muté, et co-del 1p/19q</i>	<i>IDH1, IDH2, 1p/19q, TERTp, CIC, FUBPI, NOTCH1</i>	<i>2, 3</i>
<i>Glioblastome IDH sauvage</i>	<i>TERTp, +7/-10, EGFR</i>	<i>4</i>

## CHAPITRE IV : ONCOGENESE :

L'origine du glioblastome reste toujours floue, actuellement deux théories semblent complémentaires.

La première évoque une expansion clonale à partir de cellules différenciées qui auraient acquis une ou plusieurs mutations au fil des mitoses. Le mutant le plus résistant (mobilité, échappement à l'apoptose, sécrétion d'enzyme détruisant la matrice...) serait « sélectionné » et prolifèrent

La deuxième théorie implique des cellules souches cancéreuses. Ces cellules souches ont par leur nature une forte capacité d'auto régénération et sembleraient impliquées dans l'initiation du processus tumoral, la progression du cancer, l'angiogenèse et la résistance aux traitements.

### IV-1 MODIFICATIONS GENETIQUES ET EPIGENETIQUES :

La plupart des altérations génétiques retrouvées dans les glioblastomes concernent des pertes chromosomiques, des pertes de fonctions de gènes suppresseurs de tumeurs ou des surexpressions de facteurs de croissance.

Les principales voies de signalisation modifiées dans le Glioblastome (GBM) sont :

- La voie de suppression de p53
- La voie de surexpression du Rétinoblastome
- La voie de signalisation RTK/PI3K/PTEN [81]

#### IV-1-1 LA VOIE DE SUPPRESSION DE P53 :

Le gène p53, situé sur le chromosome 17 chez l'Homme est l'un des gènes suppresseurs de tumeurs les plus importants. L'expression de p53 est régulée par de nombreuses autres gènes notamment le gène MDM2 (Mouse Double minute 2) et la protéine P14RF. Ce dernier participe à l'activation et à la stabilisation de p53. [86]

Dans une cellule normale, en l'absence de tout stress, MDM2 se fixe sur p53 et provoque sa destruction. Ainsi, p53 ne peut plus arrêter le cycle cellulaire ; son activité est nulle. Le MDM2, situé sur le chromosome 12q est donc un régulateur négatif de p53.

Lors d'une agression cellulaire, l'association entre p53 et MDM2 n'a pas lieu ce qui conduit à une augmentation de la concentration et de la demi-vie de p53. Le recrutement de cet anti-

oncogène provoque alors l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S de la mitose. Ce blocage à la phase G1 doit permettre à la cellule de réparer les dommages.

Néanmoins, lorsque ces dommages sont trop importants et que les mécanismes de réparation de l'ADN sont dépassés, p53 provoque l'apoptose de la cellule. Dans ces conditions, p53 joue toujours son rôle de gardien du génome.

Cependant, parfois, des mutations de p53 surviennent ; ceci aboutit à l'inactivation des fonctions de gardien du génome. Dans plus de la moitié des cancers humains, cette mutation est observée. Ainsi, dans les glioblastomes, on observe souvent une perte de p53, une absence de P14ARF ou une surexpression de MDM2. [81] La perte du gène P53 est le caractère génétique le plus caractéristique des glioblastomes secondaires.

Les stratégies visant à restaurer la voie p53 en utilisant la thérapie génique ou des approches pharmacologiques dans une variété de cancers, y compris le GBM, ont montré peu d'efficacité clinique. Cependant, l'inhibition de MDM2 est apparue comme une option prometteuse pour restaurer la voie p53, bien que seulement dans 8 à 10 % des GBM avec amplification de MDM2 et de type sauvage TP53 [86].

#### IV-1-2 LA VOIE DE SUPPRESSION DU RETINOBLASTOME :

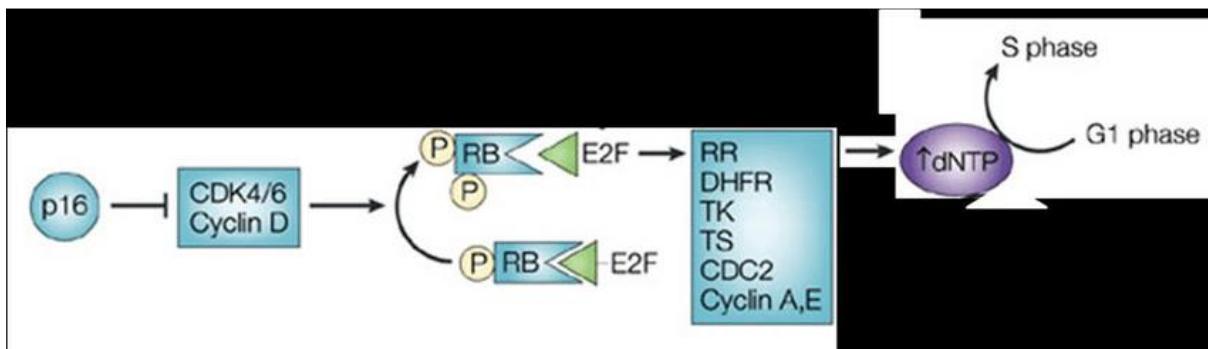
La voie du rétinoblastome est centrée autour du gène suppresseur de tumeur RB1 et de la protéine qu'il code, appelée pRb (protéine du rétinoblastome). Cette protéine joue un rôle crucial dans la régulation du cycle cellulaire.

À l'état normal, pRb agit comme un "frein" du cycle cellulaire. Elle empêche la progression de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire en se liant et en inactivant les facteurs de transcription E2F.

L'activité de pRb est régulée par phosphorylation. Lorsque pRb est hypophosphorylée (peu phosphorylé), elle est active et inhibe la progression du cycle cellulaire. Lorsqu'elle est hyperphosphorylée, elle devient inactive.

Son état de phosphorylation conditionne son activation. Lorsque le rétinoblastome est phosphorylé par le complexe CDK4-6/cycline D, il libère le facteur de transcription E2F. E2F, libéré, peut alors aller transcrire d'autres gènes dont celui codant pour la cycline E, nécessaire à l'entrée en phase S. [81]

La protéine P16 INK4a, codée par le gène suppresseur de tumeurs CDKN2A est capable d'inhiber le complexe CDK4-6/cycline D, le rendant ainsi incapable de phosphoryler pRB. La séquestration du facteur de transcription E2F empêche la transcription d'autres gènes impliqués dans la transition G1/S bloquant le cycle cellulaire en phase G1 (**Figure 14**). [57]



**Figure 14 :** Les différents acteurs intervenant dans la régulation de la protéine de la voie du rétinoblastome [87]

Dans les glioblastomes, la voie du rétinoblastome est perturbée par différentes anomalies comme :

- Une perte d'expression de P16, protéine inhibitrice des CDK4 et CDK6 ;
- Une surexpression de CDK4 ;
- Des mutations du gène de la protéine Rb (chromosome 13) [81]

#### IV-1-3 AMPLIFICATION DE L'EGFR :

L'amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est l'une des altérations génétiques les plus fréquentes et importantes dans le glioblastome, la forme la plus agressive de tumeur cérébrale primaire. Cette amplification joue un rôle crucial dans la pathogenèse et la progression de la maladie. [49]

L'EGFR est une protéine transmembranaire qui agit comme un récepteur pour des facteurs de croissance spécifiques. Lorsqu'il est activé, il déclenche des cascades de signalisation intracellulaire qui favorisent la prolifération, la survie et la migration cellulaires.

L'amplification du récepteur de l'EGF qui se trouve sur le chromosome 7 est fréquente dans les glioblastomes de novo.

Dans le glioblastome, l'altération génétique la plus retrouvée et la plus fréquente est l'amplification du récepteur de l'EGFR. Cette anomalie est retrouvée dans environ 60% des cas dont plus de la moitié par mutation du récepteur EGFRvIII (31% des cas). Exceptionnellement on peut la retrouver dans les oligodendrogiomes et les gliomes mixtes anaplasiques présentant une codélétion 1p19q. [86]

Elle est souvent responsable d'altérations structurales conduisant à des formes tronquées.

Ainsi le variant vIII, délité pour les exons 2 et 7 du domaine extracellulaire est une forme constitutivement active sans ligand et sa présence est associée à celle d'une amplification génique.

Elle s'associe à un phénotype tumoral plus agressif, favorisant l'Angiogenèse, la progression, l'invasion tumorale, ainsi que des propriétés de radiorésistance qui pourraient être levées par l'utilisation concomitante d'anti-EGFR. [84]

Dans la littérature, un essai a comparé la précision et la faisabilité de deux techniques permettant la mise en évidence de l'amplification du gène de l'EGFR et l'abondance de sa protéine : le FISH et l'immuno-histochimie. 35 gliomes de grade I, II, III et IV ont été étudiés. [88]

L'amplification de l'EGFR a été retrouvée dans un tiers des patients étudiés : c'était majoritairement des GBM et des oligoastrocytomes de grade III mais jamais des astrocytomes de grade I, II, III ou des oligoastrocytomes de grade II. [84]

Les techniques d'IHC et de FISH étaient similaires hormis pour les astrocytomes grade III et les GBM où il était retrouvé une surexpression de la protéine de l'EGFR.

L'amplification du gène de l'EGFR n'a jamais été observée dans les tumeurs ne contenant pas la protéine EGFR donc le FISH est inutile quand l'IHC ne montre aucune expression de la protéine EGFR. [84]

L'amplification du gène EGFR semble être réservée aux tumeurs de haut grade : astrocytomes de grade IV et oligoastrocytomes de grade III. (**Tableau 09**) [81] [84]

La valeur pronostique d'une amplification de l'EGFR n'est pas démontrée mais pourrait se révéler péjorative dans certaines populations de patients. Une étude récente a montré que l'amplification de l'EGFR et l'EGFR vIII ne seraient pas des indicateurs pronostiques de survie globale. [84]

L'amplification d'EGFR est retrouvée dans 40% des glioblastomes primaires contre seulement 8% des glioblastomes secondaires (**Tableau 09**). Les tumeurs sur exprimant l'EGFR sont reconnues de mauvais pronostic et présentent une chimiorésistance au traitement par PVC (Procarbazine, Vincristine, Lomustine) et/ou temozolomide. [49]

#### IV-1-4 MODIFICATIONS DE LA VOIE RTK/P13/PTEN :

La fixation du ligand (facteur de croissance : EGF, EpidermalGrowth Factor) sur son récepteur (EGFR) permet le recrutement de PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase), située au niveau de la membrane cellulaire. Ainsi, PI3K peut directement être activée par un récepteur tyrosine kinase (type EGFR) ou indirectement par l'intermédiaire de la protéine RAS, elle-même activée par mutation.

Le recrutement de PI3K déclenche alors une cascade de phosphorylation qui aboutit à l'activation de la voie PI3K/AKT et RAS/MAPK. Ces deux voies jouent un rôle essentiel dans la prolifération et la survie cellulaire (en inhibant l'apoptose), dans l'invasion, dans la migration tumorale ainsi que dans la néo angiogenèse (**Figure 15**). [57]

AKT est un proto-oncogène qui a de nombreuses cibles dont l'enzyme mTOR qu'il sera capable d'activer. La cascade de signalisation entraîne prolifération et survie cellulaire en favorisant la transition G1/S dans le cycle cellulaire.

PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) est le principal inhibiteur de la voie PIEK/AKT et RAS/MAPK ; c'est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 10. Ainsi, PTEN favorise la diminution de la prolifération cellulaire. [57]

L'hyperactivité de la voie RTK (Récepteur Tyrosine Kinase) /PI3K et l'altération du bon fonctionnement des fonctions cellulaires contrôlées par la mTOR peuvent être provoquées par :

- Surexpression de Ras ;
- Perte de fonction de PTEN ;
- Mutation de PI3K ;
- Mutation d'AKT. [81, 87]

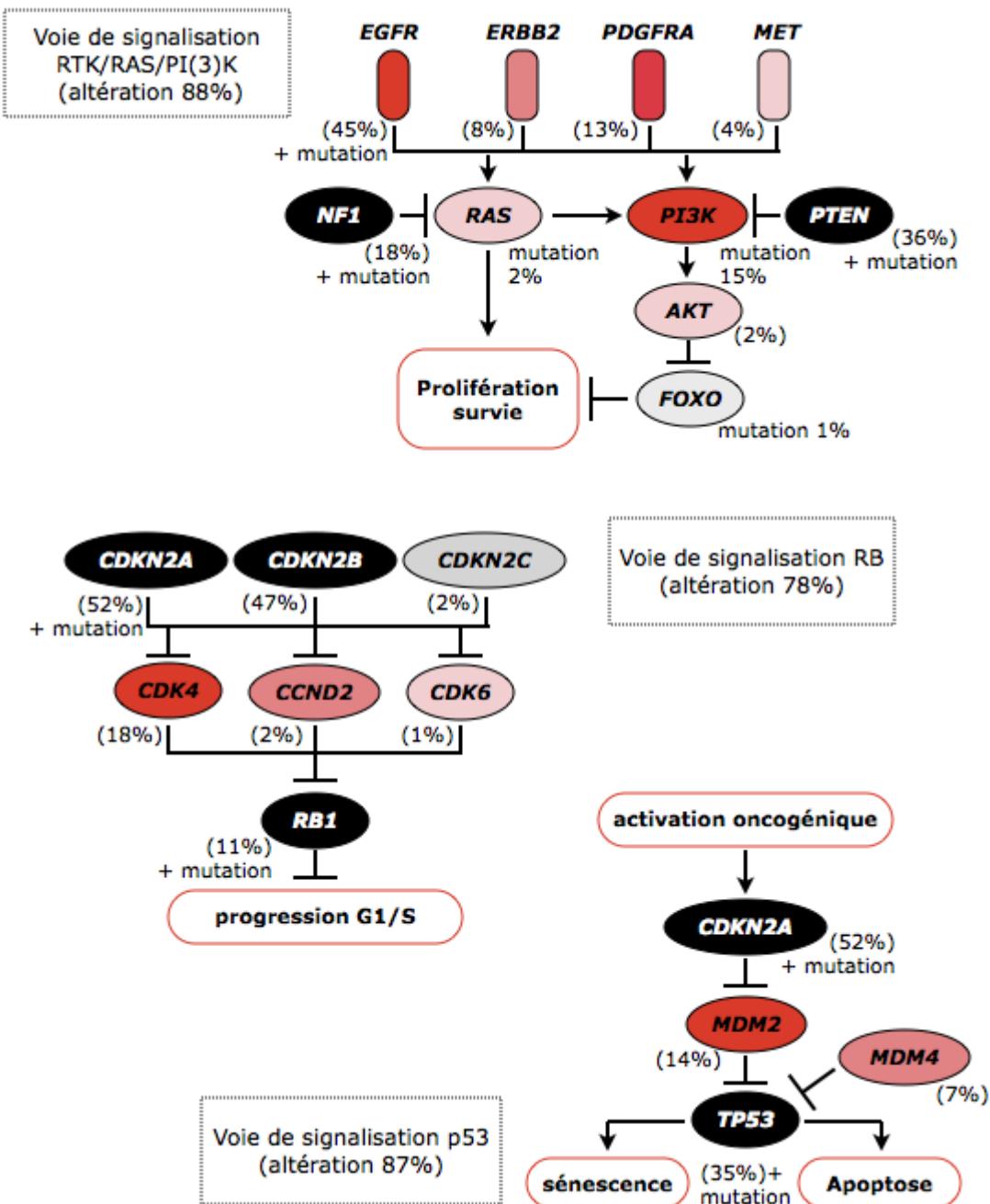


Figure 15 : Altération de la voie RTK/RAS/PI3K [57]

La mutation et la méthylation de PTEN ont été identifiées dans au moins 60% des GB. La perte de fonction de PTEN par mutation ou perte d'hétérozygotie correspond avec une survie moins bonne dans les astrocytomes anaplasiques et les GB. [89]

#### IV-1-5 LES IDH : ISO CITRATE DESHYDROGENASE :

La protéine IDH est une enzyme impliquée dans le métabolisme cellulaire (cycle de Krebs) (**figure 16**). [90]

Les mutations des gènes IDH sont retrouvées dans 70 à 80% des gliomes infiltrants de grade II et III quelque soit le sous type histologique ainsi que dans le glioblastome secondaire. [91]

C'est probablement l'évènement le plus précoce de la transformation des gliomes de grade II et III. [90]

Il existe deux iso formes principales pour les gènes IDH qui codent pour des enzymes permettant la décarboxylation de l'iso citrate en alpha-cétoglutarate dépendante du NADP+ qui est impliqué dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif. Une mutation du gène IDH1 (ou plus rarement de son isoforme mitochondrial IDH2) induit une perte de fonction de la protéine et une accumulation de 2-hydroxyglutarate (onco-métabolite) en même temps qu'une diminution du NADPH responsable d'une sensibilité majorée de la cellule au stress oxydatif. [86]

IDH1 agit au niveau du cytoplasme et IDH2 au niveau mitochondrial.

Les mutations récurrentes rapportées dans les gliomes touchent les sites actifs des enzymes : R132 pour IDH1 et R172 pour IDH2.

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

Les mutations IDH1 sont beaucoup plus fréquentes que celles d'IDH2, respectivement dans 85% et 3% des gliomes de grade II. [81] [86]

La recherche de mutation IDH1 et IDH2 se fait en première intention par immunohistochimie avec une excellente sensibilité et spécificité.

Si cette dernière est négative ou équivoque, la détection de mutations dans les gènes IDH1 et IDH2 sera effectuée sur les échantillons tumoraux par technique PCR.

La présence d'une mutation dans les gènes IDH est un facteur de bon pronostic dans les gliomes de grades II, III et IV. [49]

Quand une mutation est présente, il s'agit dans plus de 93% des cas de la mutation R132H dont son produit est sélectivement reconnu par l'anticorps anti-R132H qui peut être utilisé en pratique diagnostique courante sur prélèvement fixé au formol et inclus en paraffine.

Son dosage dans les liquides biologiques (plasma et liquide céphalorachidien) dans la tumeur et en spectro-IRM est un marqueur diagnostique.

De plus il peut être la cible de thérapeutiques anti-IDH par des inhibiteurs spécifiques, agents de methylants 5 (deoxy) azacytidine, vaccination anti IDHmt. [86]

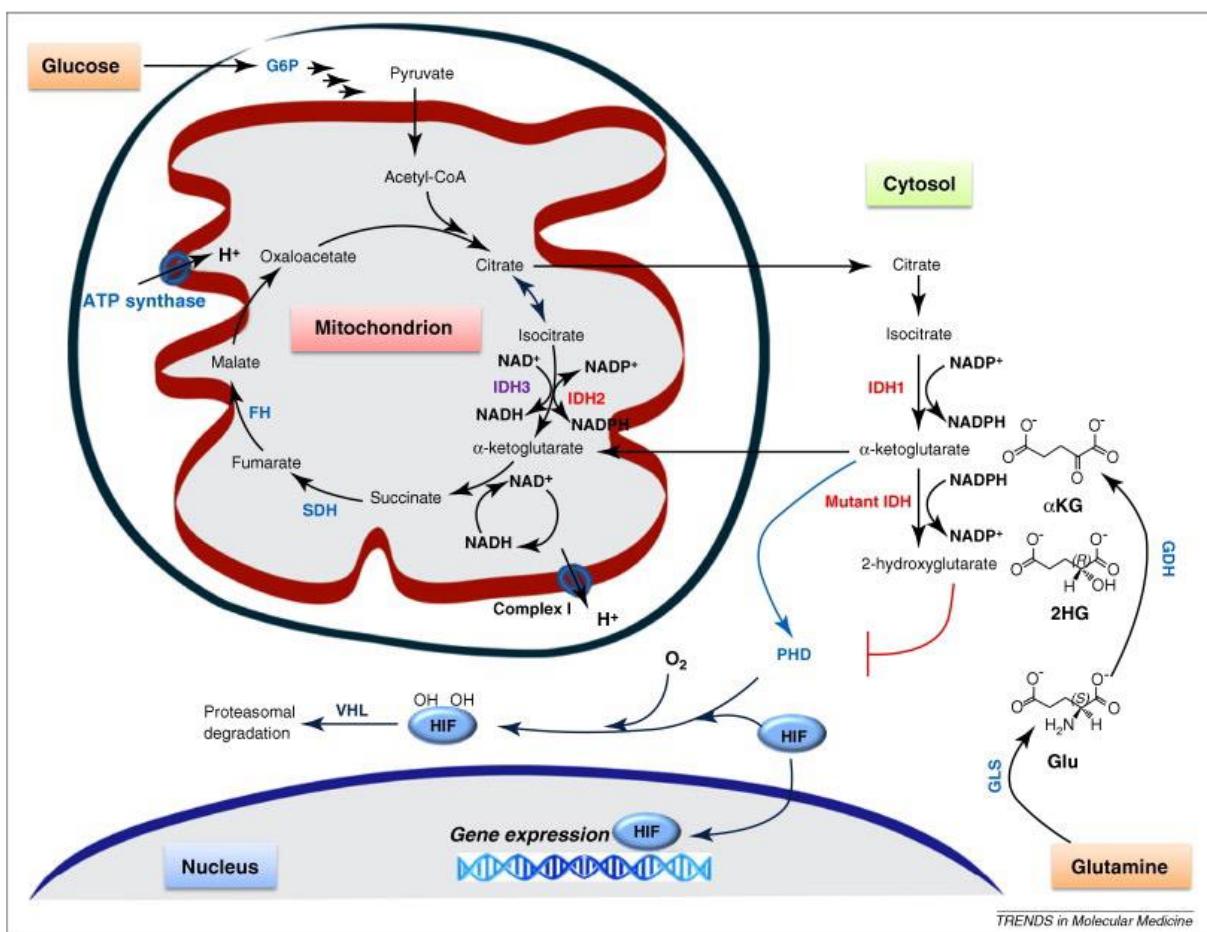


Figure 16: Mécanisme d'action de la protéine IDH [90]

#### IV-1-6 LA CODELETION 1p19q :

La Co délétion des chromosomes 1p19q est liée à une translocation réciproque avec une cassure centromérique.

Il convient de distinguer la vraie Co délétion secondaire à la translocation (1;19) (q10;p10) d'une perte partielle du 1p ou du 19q car seule la vraie Co délétion est l'apanage des oligodendrogiomes (60 à 80%). (Figure 17) [90]

La Co délétion est fréquemment retrouvée dans les tumeurs de localisation frontale, elle est associée à un meilleur pronostic et représente également un marqueur de meilleure réponse à la chimiothérapie pour les gliomes de grade II et III.

Dans les gliomes de grade II, les mutations TP53 et la Co délétion 1p19q sont mutuellement exclusives sauf exception.

Il a été démontré que tous les gliomes présentant un statut codélété 1p19q étaient IDH mutés. [84]

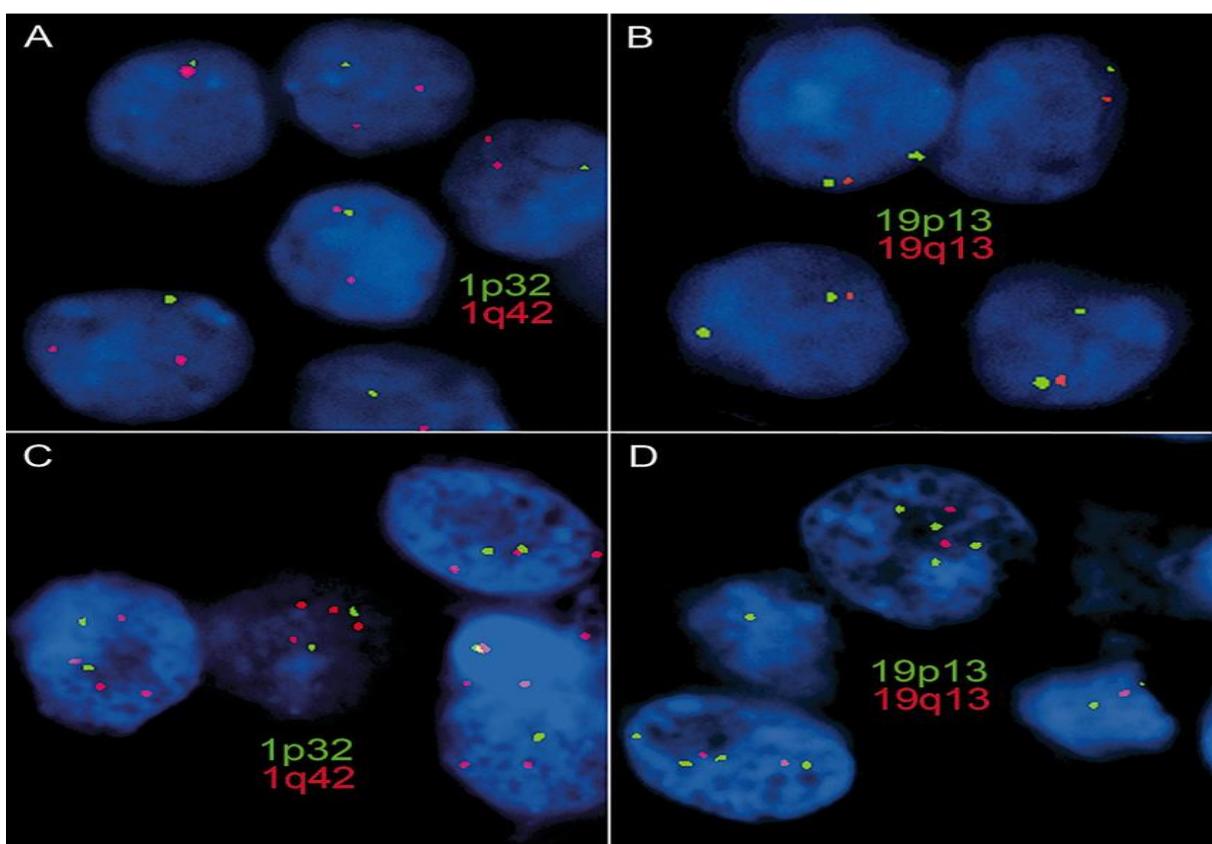


Figure 17 : Co délétion 1p19q en FISH. [84]

L'interneuxine-alpha est un filament intermédiaire exprimé dans les neurones dont le gène est localisé en 10q24, 33. L'INA est exprimé par un nombre variable de cellules tumorales dans les oligodendrogiomes présentant une Co délétion 1p19q et une rétention 10q. Comme pour la Co délétion 1p19q, son expression pourrait constituer un élément de bon pronostic et/ou prédictif de chimio sensibilité. [90]

Dans certains travaux, bien qu'un lien statistique entre l'expression de l'INA et la présence d'une Co délétion 1p19q ait été trouvé, des discordances ont été mises en évidence dans près de 10% des cas.

En effet, dans un essai de Suh et al. De2013, il a été démontré une forte corrélation entre l'expression de l'interneuxine alpha et la codélétion 1p19q ( $p < 0,001$ ). [92]

L'expression de l'INA était corrélée avec une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale ( $p=0,001$ ).

L'expression de l'INA avait une forte spécificité et sensibilité pour prédire la codélétion 1p19q.

En conséquence, l'analyse génomique reste la méthode de référence pour déterminer le statut 1p19q. [92]

#### **IV-1-7 LA METHYLATION DE 06-METHYLGUANINE-DNA METHYL TRANSFERASE (MGMT) :**

Le gène MGMT code pour une enzyme de réparation de l'ADN appelée O6-methylguanine-ADN méthyltransférase. Cette enzyme joue un rôle crucial dans la protection des cellules contre les dommages causés à l'ADN par des agents alkylants. (Figure 18)

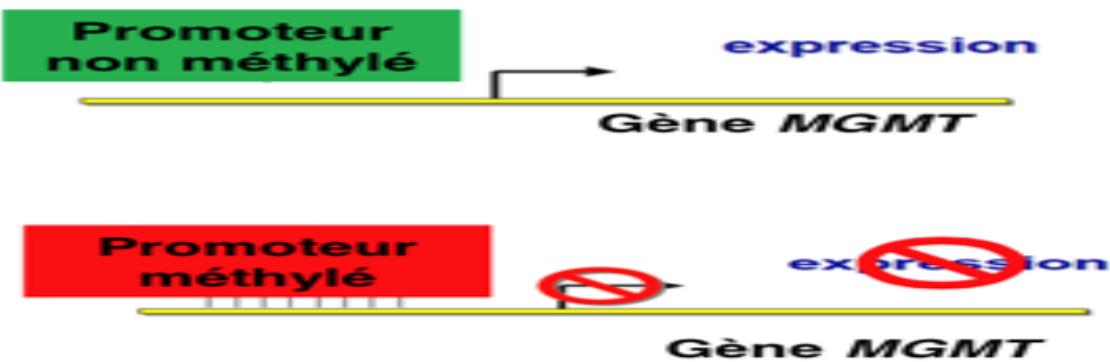
L'enzyme MGMT répare spécifiquement les lésions O6-methylguanine dans l'ADN. Ces lésions sont causées par des agents alkylants endogènes ou exogènes et peuvent conduire à des mutations si elles ne sont pas réparées. [49]

La méthylation du promoteur du gène MGMT entraîne la suppression de l'expression du gène. Lorsque le promoteur est méthylé, la transcription du gène MGMT est inhibée, ce qui conduit à une réduction ou une absence de production de l'enzyme MGMT. [93]

La méthylation du promoteur MGMT peut être détectée par diverses techniques, notamment :

- PCR spécifique à la méthylation (MSP)
- Pyroséquençage
- Séquençage au bisulfite

Les patients atteints de glioblastome dont la tumeur présente une méthylation du promoteur MGMT ont souvent un meilleur pronostic et une meilleure réponse au traitement. Et Particulièrement au temozolomide. [81] [57]



**Figure 18:** Mutation du promoteur de la MGMT. [93]

Ainsi dans une étude princeps, il a été montré que chez les patients atteints de GB présentant une methylation du promoteur MGMT, la médiane de survie était plus longue pour ceux traités par radio chimiothérapie concomitante que pour ceux traités par radiothérapie seule (21,7 mois versus 15,3 mois). La methylation du promoteur de MGMT a également une valeur prédictive positive de réponse aux agents alkylants dans les grades II et III bien qu'inconstante selon les études. [94]

Ceci reste controversé et la methylation de promoteur de MGMT est de moins en moins utilisée dans les essais.

#### IV-1-8 LA MUTATION DU GENE TERT :

TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) est un gène qui code pour la sous-unité catalytique de la télomérase, une enzyme essentielle pour maintenir la longueur des télomères. Les télomères sont des structures protectrices à l'extrémité des chromosomes qui se raccourcissent à chaque division cellulaire. La télomérase permet de rallonger ces télomères, contribuant ainsi à l'immortalité cellulaire. [95]

La mutation du promoteur de TERT est présente chez 80% des GBM et 90% des oligodendrogiomes codélété 1p19q et permettent ainsi d'affiner cette classification pronostique.

En absence de mutation de TERT, les télomères se raccourcissent à chaque division induisant une sénescence cellulaire. Les mutations observées restaurent l'expression de TERT. Il est intéressant de remarquer que la quasi-totalité des gliomes mettent en œuvre un mécanisme de

maintien des télomères : mutation de TERT-p (oligodendrogiomes et glioblastomes) ou alternative lengthening of telomeres ALT (astrocytomes). [84]

Ainsi, la mutation du promoteur TERT induit un maintien de la taille des télomères avec une absence de sénescence cellulaire. Cette mutation est donc un facteur de mauvais pronostic dans la prise en charge du glioblastome. [81] [84]

La compréhension du rôle de TERT dans le glioblastome ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblant la télomérase ou les voies de signalisation associées.

#### **IV-1-9 LA MUTATION DES HISTONES H3K27M :**

Il s'agit d'une mutation spécifique dans le gène codant pour l'histone H3, où la lysine (K) en position 27 est remplacée par une méthionine (M). Cette mutation se produit principalement dans les variantes H3.3 ou H3.1 de l'histone H3.

Cette mutation est associée à des tumeurs cérébrales pédiatriques agressives, notamment les gliomes diffus de la ligne médiane (DIPG). Également observée dans certains glioblastomes adultes, bien que moins fréquemment. [84]

Les tumeurs portant cette mutation ont un pronostic défavorable et ont tendance à être plus agressives et résistantes aux traitements standards. [84]

**Tableau 8 :** Description des variations génétiques et physiopathologiques lors du changement de grade du gliome astrocytaire. Comparaison des GBM primaires et secondaires. [81]

GLIOBLASTOME DE NOVO : 90%	GLIOBLASTOMES SECONDAIRE
<p><b>Altérations génétiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-EGFR : amplification, mutation</li> <li>-Cycline D1/C3 : amplification, surexpression</li> <li>-MDM2/MDM4 : amplification, surexpression</li> <li>-Perte du chromosome 10</li> <li>-PTEN : mutation (40%)</li> </ul> <p><b>Physiopathologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prolifération+++</li> <li>-Invasion +++</li> <li>-Angiogenèse</li> <li>-Nécrose</li> <li>Réfractaire au traitement</li> </ul> <p><b>Médiane de survie :</b> 15 mois</p> <p>-</p>	<p><b>GRADE 2</b></p> <p><b>Altérations génétiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-P53 : mutation</li> <li>-PDGF/PDGFR : surexpression</li> </ul> <p><b>Physiopathologie :</b> Prolifération modérée invasion</p> <p><b>Médiane de survie :</b> 5 à 10 ans</p> <p><b>GRADE3</b></p> <p><b>Altérations génétiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-CDk4/6 : amplification, surexpression</li> <li>-Perte du chromosome 19q et 11p</li> <li>-RB : mutation</li> </ul> <p><b>Physiopathologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prolifération</li> <li>- invasion</li> <li>-Angiogenèse</li> <li>Réponse au traitement</li> </ul> <p><b>Médiane de survie :</b> 2 à 3 ans</p> <p><b>GRADE4 : GBM Secondaire</b></p> <p><b>Altérations génétiques :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Perte du chromosome 10q</li> <li>-PTEN : mutation (10%)</li> </ul> <p><b>Physiopathologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prolifération+++</li> <li>-Invasion +++</li> <li>-Angiogenèse</li> <li>-Nécrose</li> <li>Réfractaire au traitement</li> </ul> <p><b>Médiane de survie :</b> 9 à 14 mois</p>

## CHAPITRE V : PRESENTATION CLINIQUE

L'expression clinique d'un glioblastome est celle de tout processus expansif intracrânien dont le mode d'évolution est déterminé par le volume tumoral, la localisation et la dynamique de développement et de propagation dans le cerveau. [96] En effet, Il n'existe aucune spécificité clinique du glioblastome. [57] L'évolution rapide des signes cliniques avec un délai entre le premier symptôme et le diagnostic anatomo-pathologique est moins de trois mois est l'unique voire la principale particularité sémiologique du glioblastome. [96]

Il est important de recueillir l'histoire clinique détaillée des patients atteints de glioblastome afin d'identifier surtout les facteurs pronostiques essentiels tels que : l'âge, le score de Karnofsky et la présence de troubles cognitifs. [50]

### V-1 SYNDROME D'HYPERTENSION INTRACRANIENNE

L'hypertension intracrânienne peut être due :

- A l'effet de masse engendrée par la croissance de la tumeur dans le cerveau ;
- A l'œdème péri lésionnel du au gonflement du cerveau autour de la tumeur ;
- A une obstruction des voies d'écoulement du LCR engendrant une hydrocéphalie par une mauvaise circulation.

Cliniquement, l'hypertension intracrânienne se caractérise principalement par la survenue des symptômes suivants :

- Céphalées : les maux de tête présents chez moins d'un tiers de tous les patients atteints de glioblastome [96] ; pour la plupart apparaissent la nuit voire au réveil le matin et sont généralement non soulagés par les antalgiques.

Ces céphalées sont inhabituelles ; différentes des crises migraineuses ou des maux de tête classiques.

- Nausées voire des vomissements faciles en jet surtout lors de changements de position ;
- Troubles visuels : on peut retrouver également une diplopie, un œdème papillaire et même dans certaines situations une baisse d'acuité visuelle. [57] [81]
- Troubles de la vigilance et de la conscience : rares à la phase initiale ; on peut avoir une baisse de l'attention, somnolence, obnubilation, apathie, torpeur, souvent fluctuants et même un coma.

## V-2 EPILEPSIE

L'épilepsie est le symptôme révélateur dans 24 à 68% des glioblastomes et se développe dans 19 à 38% des cas plus tard au cours de la maladie. [96]

Les crises d'épilepsie peuvent être partielles simples, plus rarement complexes, secondairement généralisées [97]. En tant que symptôme inaugural, l'épilepsie est associée à une localisation corticale et un volume tumoral réduit ainsi qu'un jeune âge généralement ce qui donne probablement une survie plus longue si une bonne qualité d'exérèse est réalisée, les crises d'épilepsie sont parfois accompagnées d'une perte de mémoire immédiate. Ces crises sont responsables de symptômes variés parmi lesquels on retrouve : les absences, les mouvements involontaires, douleurs, troubles du langage, etc. [57] [81]

## V-3 TROUBLES NEUROCOGNITIFS :

Les troubles psychiques sont les signes les plus fréquents à la phase initiale et suivant la situation exacte de la tumeur, le glioblastome peut entraîner une confusion mentale souvent d'installation brutale mais transitoire. [98]

Ainsi, d'autres symptômes peuvent être associés :

- Des pertes de la mémoire et de la désorientation ;
- Des troubles du comportement type agitation ou ralentissement idéatoire voire une somnolence ;
- Des troubles du sommeil avec insomnies, réveils nocturnes, ou encore cauchemars.
- De troubles de l'attention et de la vigilance. [57]

L'anxiété et la dépression sont fréquentes chez les patients atteints de glioblastomes en raison du mauvais pronostic de la maladie, on note aussi des changements de la personnalité, de la frustration et une apathie avec manque de motivation. [81]

## V-4 SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET LOCALISATION

### TUMORALE :

Principalement le glioblastome se développe au niveau du lobe frontal ce qui explique la fréquence des troubles du comportement, de la mémoire, et de l'attention dont le diagnostic est fait facilement en comparant l'état antérieur du patient ou en interrogeant la famille. [99]

L'atteinte rolandique ou des zones para rolandiques causée par le glioblastome engendre des déficits sensitifs et même moteurs. Tandis que l'envahissement du lobe temporal entraîne des troubles de l'élocution type aphasic, des troubles auditifs ou encore des pertes de mémoire. Le patient peut par exemple rencontrer des difficultés pour nommer un objet qu'il voit. [81]

Dans le glioblastome occipital qui est peu fréquent on note une hémianopsie latérale homonyme. Que l'atteinte tumorale soit dans l'hémisphère dominant ou dans l'autre, il n'existe pas une différence dans la symptomatologie. [100] Les glioblastomes de la FCP sont extrêmement rares de 1 à 3 % [101], se manifestent par des troubles de la marche ou de la coordination. Chez l'adulte, l'atteinte du tronc cérébral est exceptionnelle ; et représente environ 20% des cas chez l'enfant. [97]

## V-5 ÉTAT FONCTIONNEL DU PATIENT

L'évaluation de la capacité fonctionnelle des patients atteints de glioblastome est une méthode couramment utilisée en neuro-oncologie en utilisant des échelles d'évaluation. Ces échelles fournissent des informations précieuses sur la capacité du patient à effectuer des tâches quotidiennes et à maintenir une qualité de vie décente malgré la maladie. L'utilisation de ces échelles dans l'évaluation des patients atteints de glioblastome est essentielle pour orienter les décisions cliniques et améliorer la prise en charge globale de la maladie.

En effet, au fur et à mesure que la maladie progresse, les performances du patient diminuent. Parmi les échelles d'autonomie utilisées on retrouve :

- L'indice de Karnofsky, KPS (**Tableau 10**) : L'échelle de performance de Karnofsky est un outil largement utilisé pour évaluer la capacité fonctionnelle des patients atteints de glioblastome. Développée par le Dr David A. Karnofsky dans les années 1940. En utilisant une échelle de 0 à 100, les praticiens peuvent estimer rapidement et efficacement la capacité d'un patient à accomplir ses activités quotidiennes. [57]

- La Performance Status de l'OMS : L'Échelle de Zubrod ECOG/OMS (Eastern Cooperative Oncology Group) est un outil largement utilisé pour évaluer l'état fonctionnel des patients en Neurooncologie. Plus simple que celle de Karnofsky. Elle fournit une mesure standardisée de la capacité des patients à effectuer des activités quotidiennes et à subir des traitements médicaux. Cette échelle est un élément crucial dans l'évaluation globale de l'état de santé des patients atteints de glioblastome, et elle offre des informations essentielles pour la prise de

décision clinique. Elle s'étend sur six valeurs, allant de 0 (patient en pleine santé) à 5 (patient décédé). [81]

Ces deux échelles constituent un outil principal de surveillance clinique des patients atteint de glioblastome au moment et après la prise en charge thérapeutique.

Le MMSE établi par le Groupe de Recherche et d'Evaluation des Outils Cognitifs (GRECO) est un dispositif utilisé pour l'évaluation des troubles cognitifs et mnésiques d'une personne atteinte de glioblastome. Le niveau socioculturel du patient est pris en compte pour l'interprétation du score final. Selon l'HAS (Haute Autorité de Santé française), un score final inférieur ou égal à 24 points oriente vers un diagnostic de démence. [84]

L'état général du patient est évalué par le médecin lors de la consultation médicale, ainsi que le fonctionnement du système nerveux.

**Tableau 9 :** Indice de karnofsky. [97]

Indice de karnofsky en %		Performance Status de l'OMS		
Normal, aucun signe fonctionnel, pas de signe de maladie	<b>100</b>	<b>0</b>	Capable d'une activité identique à celle précédent la maladie sans aucune restriction	
Peut mener une activité normale : signes et symptômes de la maladie minimes	<b>90</b>	<b>1</b>	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	
Activité normale, mais au pris d'efforts : quelques signes ou symptômes de la maladie	<b>80</b>			
Peut se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler	<b>70</b>	<b>2</b>	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même ; incapable de travailler.	
Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels	<b>60</b>		Alité moins de 50% de son temps	
Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	<b>50</b>	<b>3</b>	Capable seulement de quelques activités.	
Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Dépendant	<b>40</b>		Alité ou en chaise plus de 50% de son temps	
Sévèrement handicapé. Dépendant	<b>30</b>	<b>4</b>	Incapable de prendre soin de soi-même.	
Etat grave. Nécessite un soutien actif. Absence totale d'autonomie	<b>20</b>		Alité ou en chaise en permanence	
Moribond, processus fatal progressant rapidement	<b>10</b>			

## CHAPITRES VI : EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES :

Le glioblastome représente dans les pays développés un taux d'incidence qui avoisine les 60 à 70% des gliomes malins. La neuroimagerie joue un rôle important dans la description et l'analyse de ces tumeurs agressives. Les modalités d'imagerie utilisées actuellement pour le diagnostic et les caractéristiques des glioblastomes comprennent des techniques non invasives telles que la tomodensitométrie cérébrale (TDM) et l'imagerie par résonnance magnétique (IRM). [102] [103]

L'aspect scanographique d'un glioblastome n'est pas spécifique en raison des similitudes radiologiques le plus souvent avec d'autres pathologies telles que les métastases ; les abcès cérébraux ; les lymphomes et autres.

Les progrès récents de l'IRM (spectro-IRM, diffusion, perfusion) permettent une description de plus en plus précise du glioblastome afin de le différencier des autres lésions suscitées.

La tomographie par émission de positon est une méthode de médecine nucléaire qui fournit des informations supplémentaires au-delà de l'IRM sur la biologie des gliomes. Elle est de plus en plus pertinente pour le diagnostic ; le pronostic et la surveillance des glioblastomes et surtout pour le diagnostic différentiel avec les autres lésions. [104] [105]

### VI-1 TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE :

Le scanner cérébral ou tomodensitométrie (TDM) est une technique de neuro-imagerie médicale non invasive utilisant des rayons X et permet d'obtenir des images du cerveau en coupes fines.

L'injection de produit de contraste ionisant facilite l'interprétation des images données par les reconstructions scanographiques.

La description du glioblastome sur les fenêtres parenchymateuses d'un scanner cérébral présente des aspects non spécifiques ; à type d'une masse intra-axiale ; hypo dense ; hétérogène entourée d'une plage d'œdème péri-lésionnel et des zones de nécrose et/ou de calcifications voire des zones hémorragiques. (Figure 19) [57]

➤ Sans injection de produit de contraste

- iso-hypo dense

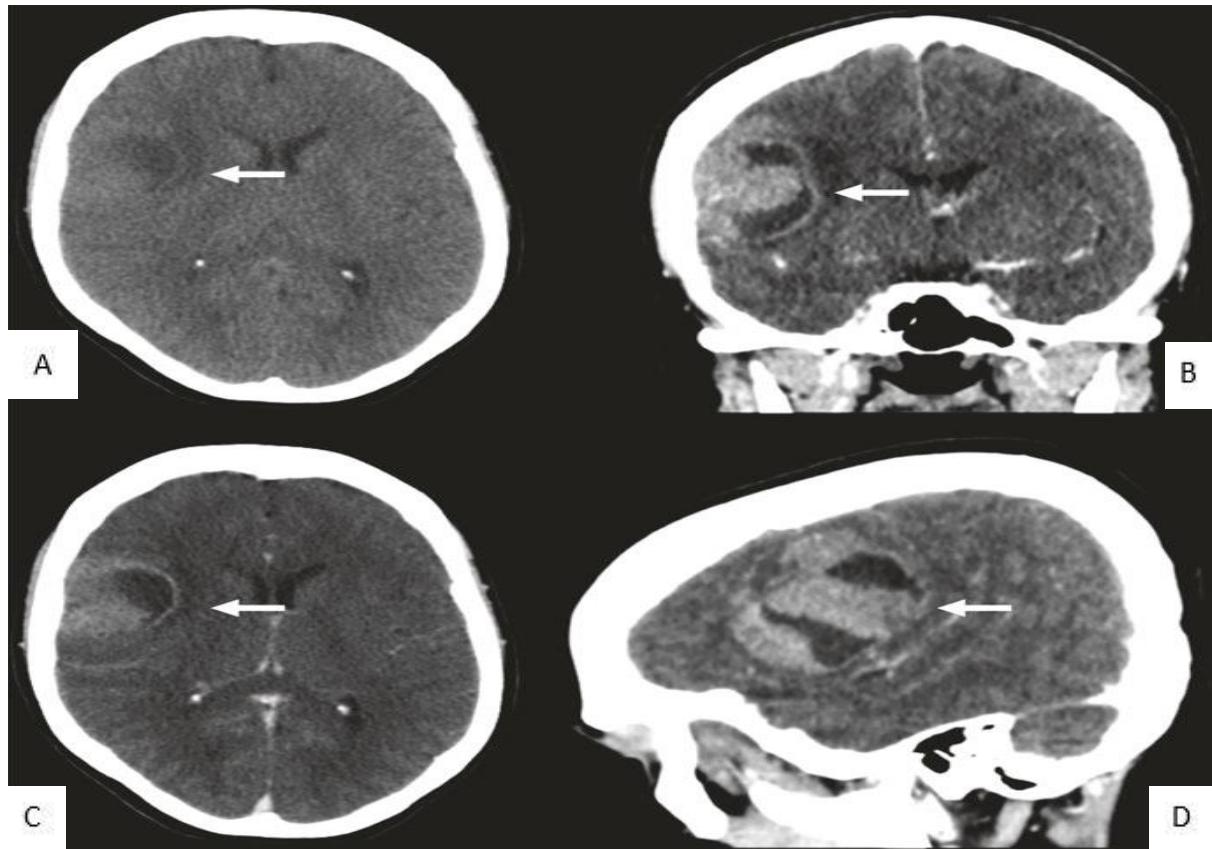
- hyperdense

- œdème péri-lésionnel

- effet de masse
    - Après injection
  - Prise de contraste
  - Nécrose intra-tumorale
  - Image en cocarde
- Invasion du corps calleux et de l'autre hémisphère **[106]**

Le scanner cérébral sans et avec produit de contraste est l'imagerie de première intention dans l'exploration dans le cadre d'urgence des patients avec un examen clinique et neurologique faisant suspecter le diagnostic d'un glioblastome ; du fait de sa facilité de réalisation et rapidité d'accès. En effet il constitue le principal examen d'exploration chez certains patients où la réalisation de l'IRM est une contre-indication formelle à savoir les patients porteurs de :

- Pacemaker
- Valve cardiaque métallique
- Certaine prothèse
- Pompe à insuline
- Certains clips cérébraux **[57] [81]**



**Figure 19 :** Tomodensitométrie (TDM) cérébrale d'urgence d'un patient atteint d'un glioblastome initialement admis aux urgences. [107]

(A) Reconstruction axiale du scanner non rehaussé montrant une lésion hétérogène avec un œdème environnant (flèche blanche). (B) Une reconstruction coronale avec produit de contraste montrant la même lésion, avec l'œdème environnant et un aspect hétérogène (flèche blanche). (C) Vue axiale à contraste amélioré. (D) Reconstruction sagittale avec contraste avec les mêmes caractéristiques (flèche blanche)

## VI-2 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CONVENTIONNELLE (IRM)

L'Imagerie par résonance magnétique avec injection de gadolinium est la modalité diagnostique de référence pour l'évaluation du glioblastome. C'est une technique qui permet d'obtenir des images dans les trois plans de l'espace en fournissant une image tridimensionnelle d'une grande précision anatomique facilitant ainsi la planification du geste chirurgical. [57]

L'IRM cérébrale sans et avec injection de produit de contraste est le gold standard dans le diagnostic d'un glioblastome ; elle permet une description détaillée de la lésion à savoir : sa topographie, sa taille, son aspect et détermine les signes de retentissement sur le parenchyme cérébral (œdème péri lésionnel et effet de masse). Elle permet de donner une image statique de la lésion au temps T. les tumeurs de haut grade ainsi que les métastases présentent une forte prise de contraste. [106]

Sa sensibilité peut être réduite lors des mouvements ainsi que la présence d'objets métalliques à l'origine d'artéfacts, ainsi que les patients porteurs de dispositifs implantables incompatible avec les champs magnétiques de l'IRM.

Le radiologue confirme la présence d'une tumeur gliale, l'IRM devra comporter des séquences T1 avant et après injection de chélates de gadolinium, des séquences T2 ou FLAIR.

En préopératoire, cette imagerie de base pourra être complétée par :

- Une IRM fonctionnelle d'activation ;
- Une IRM de diffusion ;
- Une IRM de perfusion ;
- Une spectroscopie par résonance magnétique. [57] [81]

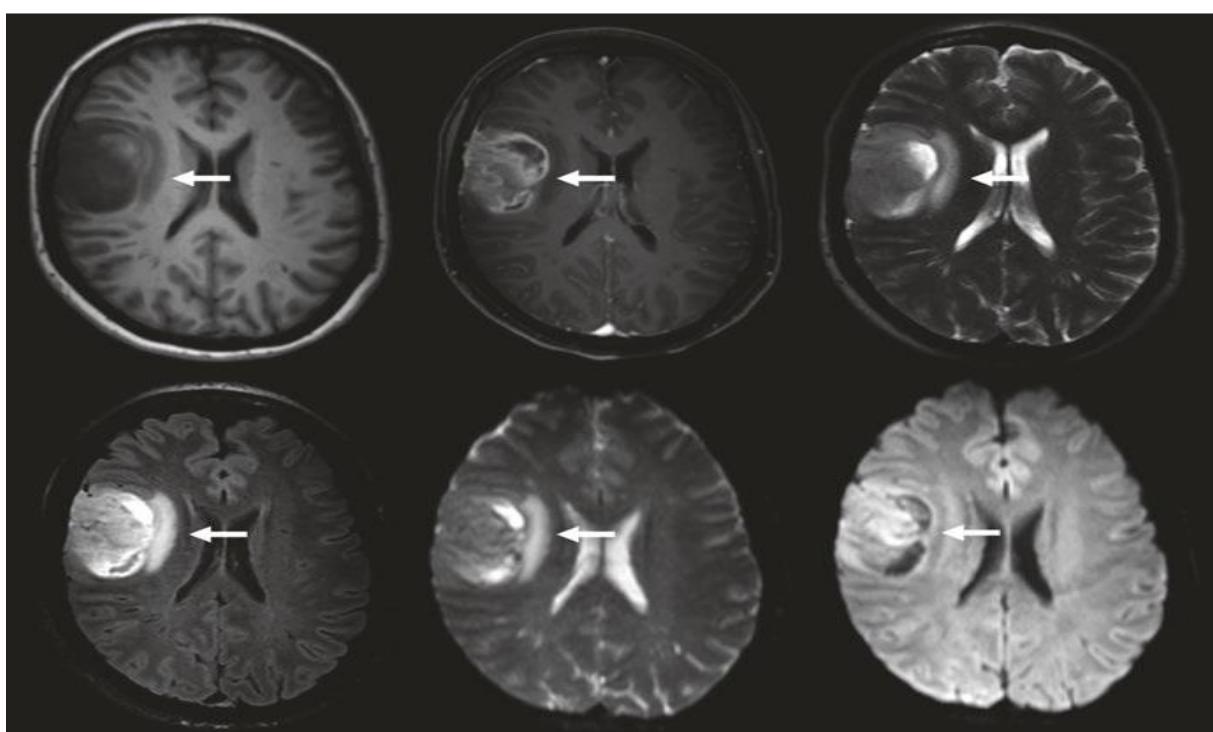
Le glioblastome se présente sous forme d'une lésion à signal hétérogène avec hypo signal T1 ; hyper signal T2 et FLAIR avec :

- Une prise de contraste hétérogène
  - Un remaniement hémorragique avec hypo signal T2\*
  - Un œdème péri lésionnel avec une plage hypo signal T1 et hyper signal T2 [57] [106]
- (Figure 20)**

Après injection de gadolinium, un rehaussement quasi constant, très intense et hétérogène est observé. [57]

L'hétérogénéité est en rapport avec une composante nécrotique qui apparaît en hypersignal T2 et flair et hypo signal T1.

Des hémorragies intra tumorales, se traduisant par un aspect spontanément hyper intense en T1 donnant ainsi cet aspect hétérogène à la lésion. [84]



**Figure 20:** Séquences IRM Imagerie par résonance magnétique d'un glioblastome insulaire (flèche blanche). Reconstruction axiale en différentes séquences. [107]

(A) Séquence pondérée T1. (B) Séquence améliorée au gadolinium pondérée en T1. (C) Séquence pondérée T2. (D) Séquence de récupération par inversion atténuée par fluide (FLAIR). (E) Séquence d'imagerie pondérée en diffusion (DWI). (F) Séquence Iso DWI

## VI-2-1 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DE DIFFUSION :

L'imagerie de diffusion apporte des informations non disponibles avec les séquences d'IRM conventionnelles ou morphologiques. Cette technique d'imagerie participe également au diagnostic dans plusieurs catégories de pathologies cérébrales dont les tumeurs notamment le

glioblastome. [57] Son rôle est d'évaluer la mobilité des mouvements d'eau dans un milieu et donc corrélé avec le coefficient de diffusion apparente (ADC). Elle apporte surtout une appréciation de la cellularité tumorale qui peut être mise en lien avec le grading tumoral. [106] La séquence de diffusion est largement utilisée actuellement pour caractériser le glioblastome et d'autres tumeurs, car le rapport entre l'eau intracellulaire et l'eau extracellulaire est également proportionnelle à la densité cellulaire et au grade de la tumeur. [108]

Elle apporte des informations diagnostiques :

- Diagnostic précoce d'accident vasculaire cérébral ischémique (positive en moins d'une heure).
- Diagnostic différentiel entre abcès cérébral à pyogènes et tumeur nécrotique : les abcès cérébraux collectés à pyogènes présentent une chute du coefficient de diffusion en rapport avec l'hyperviscosité du pus. Ils apparaîtront donc en hypersignal sur les séquences de diffusion, ce qui permettra de les distinguer des tumeurs nécrotiques qui apparaissent généralement en hypo signal.
- Arguments complémentaires pour le diagnostic de lymphome cérébral (ADC diminué).
- Diagnostic précoce d'encéphalite herpétique et maladie de Creutzfeldt-Jakob (Hyper signal en diffusion).
- Diagnostic positif de kyste épidermoïde et de chole stéatome (hyper signal en diffusion). [84]

Elle apporte également des informations pronostiques :

- Chute de l'ADC : œdème cytotoxique de mauvais pronostic car généralement non réversible.
- augmentation de l'ADC : œdème vasogénique de meilleur pronostic car généralement réversible. [108]

## VII-2-2 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE DE PERFUSION :

Au fur et à mesure que la tumeur évolue, elle induit des altérations de la micro vascularisation à l'intérieur et autour d'elle, produisant une angiogenèse et une perturbation de la BHE. [108]

L'IRM de perfusion permet justement d'apprécier la néo angiogenèse et la vascularisation tumorale. C'est une technique d'imagerie avancée utilisée pour évaluer la vascularisation des glioblastomes, qui sont des tumeurs cérébrales très agressives. Cet outil permet de : (Figure21)

1. Mesurer le flux sanguin cérébral
2. Évaluer la perméabilité vasculaire tumorale
3. Différencier les zones de tumeur active des zones de nécrose [97]

Cette technique utilise généralement l'injection d'un produit de contraste et peut être réalisée selon différentes méthodes (DSC, DCE, ASL.)

1. DSC (Dynamic Susceptibility Contrast) :

- Méthode la plus couramment utilisée
- Utilise un bolus de produit de contraste paramagnétique
- Mesure la chute du signal T2\* lors du premier passage du produit de contraste
- Permet d'obtenir des cartes de volume sanguin cérébral relatif (rCBV) [108]

2. DCE (Dynamic Contrast Enhanced) :

- Basée sur l'acquisition de séquences T1 rapides
- Mesure l'accumulation du produit de contraste dans les tissus au fil du temps
- Évalue la perméabilité vasculaire (Ktrans) et le volume extracellulaire extravasculaire (Ve) [108]

Ces deux modalités peuvent être utiles à la fois pour prédire le grade tumoral et pour distinguer la lésion des effets de la radio chimiothérapie. [109]

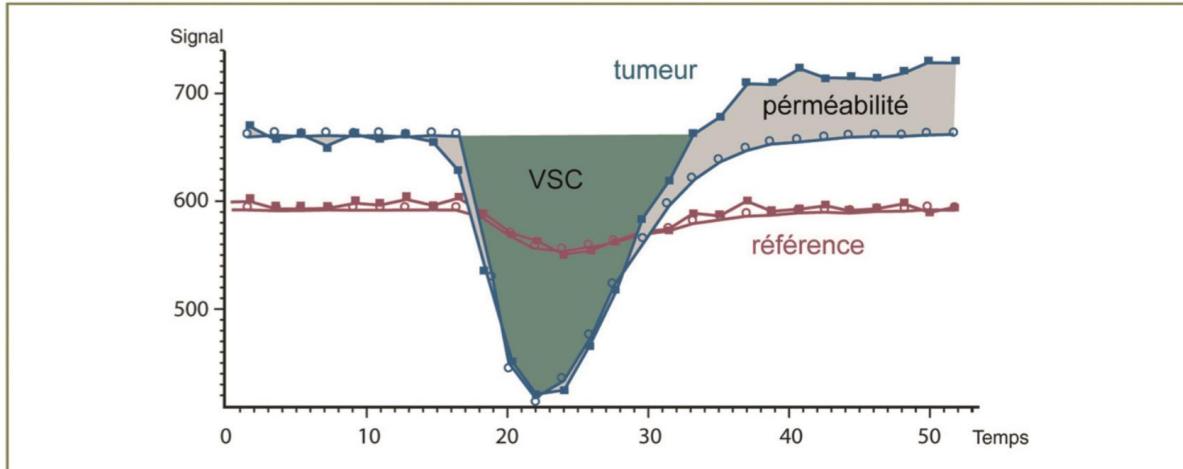
Le VSCr (Volume Sanguin Cérébral Régional) s'obtient par simple division ; c'est le rapport entre le volume sanguin cérébral régional au niveau de la lésion (VSCr lésion) et le volume sanguin cérébral régional dans la zone saine (VSCr controlatéral). Les régions de la lésion présentant une hyper-micro vascularisation sont mises en évidence par les variations du ratio VSCr.

Dans le cas d'un glioblastome, les zones les plus actives de la tumeur sont marquées par une augmentation du VSC. Les patients avec le meilleur taux de survie auraient d'ailleurs de faibles VSC. Le ratio VSCr est corrélé à la prolifération microvasculaire et de ce fait au grade tumoral et à la survie globale. [81] [108]

Elle permet une cartographie du volume sanguin cérébral (CBV) ainsi que de sa distribution, ce qui représente également le degré de vascularisation tumorale (donc évaluation de son Angiogenèse). Pour les gliomes le rCBV est supérieur à 2 dans le cadre d'une prolifération microvasculaire et supérieur à 2,7 quand il y a néoangiogénèse.

- Un rapport CBVmax/CBVnormal (rCBV) supérieur à 1.5-2 représente une néoangiogénèse significative, et qui sera plus facilement retrouvé dans les tumeurs de haut grade
- Le rapport rCBV permettrait également d'identifier les zones actives tumorales

- Une perfusion inférieure à 0.6 oriente plus vers une radionécrose et supérieure à 2.6 pour une récidive
- Une diminution de la perfusion est retrouvée en cas d'abcès [106]

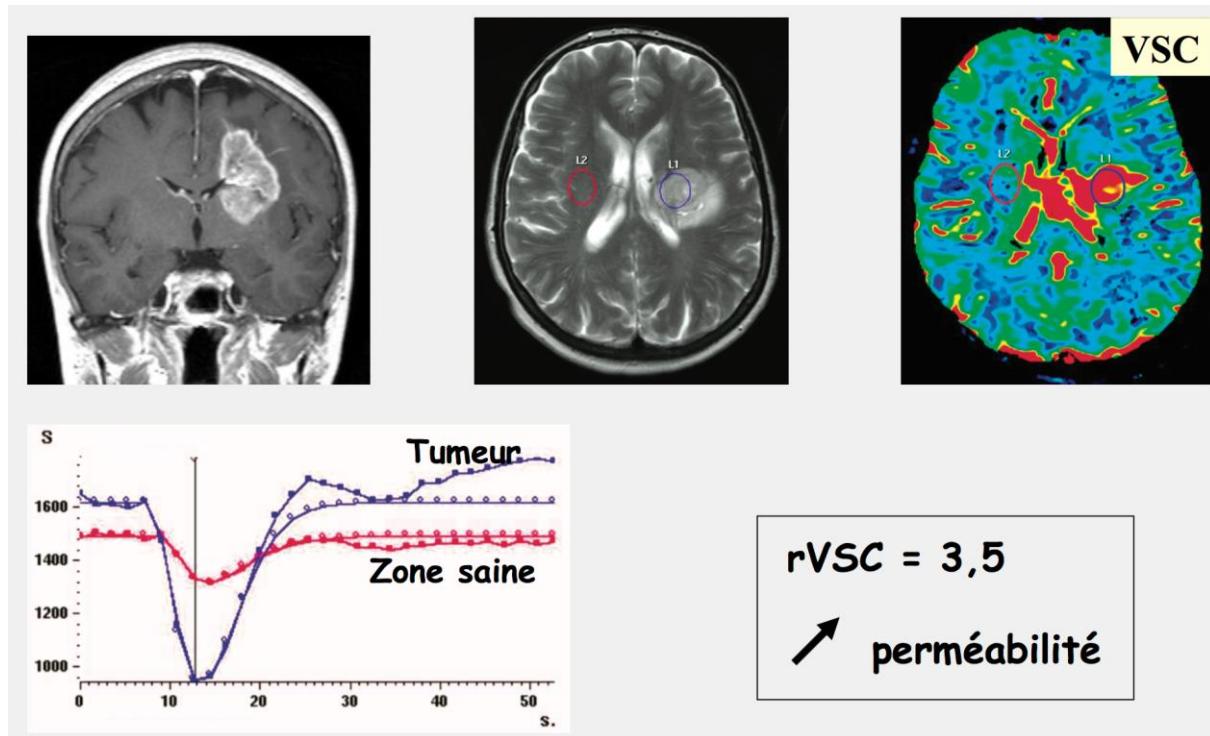


**Figure 21:** Courbe de premier passage (Principes fondamentaux de l'imagerie par résonance Magnétique). [84]

En cas d'impossibilité de réaliser une exérèse et que la seule alternative thérapeutique est la biopsie stéréotaxique afin d'avoir un diagnostic anatomopathologique précis, il est nécessaire de cibler avec précision le siège de la biopsie, qui pourra être donné à partir de l'IRM de perfusion en guidant le prélèvement vers une zone de forte augmentation du volume sanguin cérébral. [84]

L'imagerie de perfusion permet d'apprécier des modifications de la néo-Angiogenèse au cours d'un traitement par irradiation, chimiothérapie ou traitement anti-angiogénique.

Par ailleurs, la séquence de perfusion est utile pour distinguer les récidives des effets post-thérapeutiques, puisqu'un rVSC inférieur à 0,6 est en faveur d'une séquelle post-thérapeutique, alors qu'un rVSC supérieur à 2,6 oriente vers une récidive (Figure 22) [108]



**Figure 22:** Séquences IRM de perfusion dans le Glioblastome. [84]

Au total les principaux avantages de l'IRM de perfusion pour les glioblastomes sont :

- Aide au diagnostic initial et au grade de la tumeur
- Guidage des biopsies vers les zones les plus actives
- Suivi de la réponse au traitement
- Détection précoce des récidives

### VI-2-3 SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (SRM)

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est une technique d'imagerie avancée complémentaire à l'IRM conventionnelle. Elle permet l'étude du métabolisme du parenchyme cérébral sain et pathologique. Son concept repose sur la détection de métabolites cérébraux, et l'étude des variations de leur concentration pour caractériser différentes pathologies. [110] Technique non invasive qui peut être réalisée lors de la même session que l'IRM conventionnelle

Les principes de cette technique :

- Basée sur les propriétés magnétiques des noyaux atomiques
- Mesure les concentrations de différents métabolites dans le tissu cérébral

Les métabolites mesurés en spectroscopie du proton sur une IRM cérébrale sont des éléments importants de son métabolisme cellulaire :(*Figure 23*) [57]

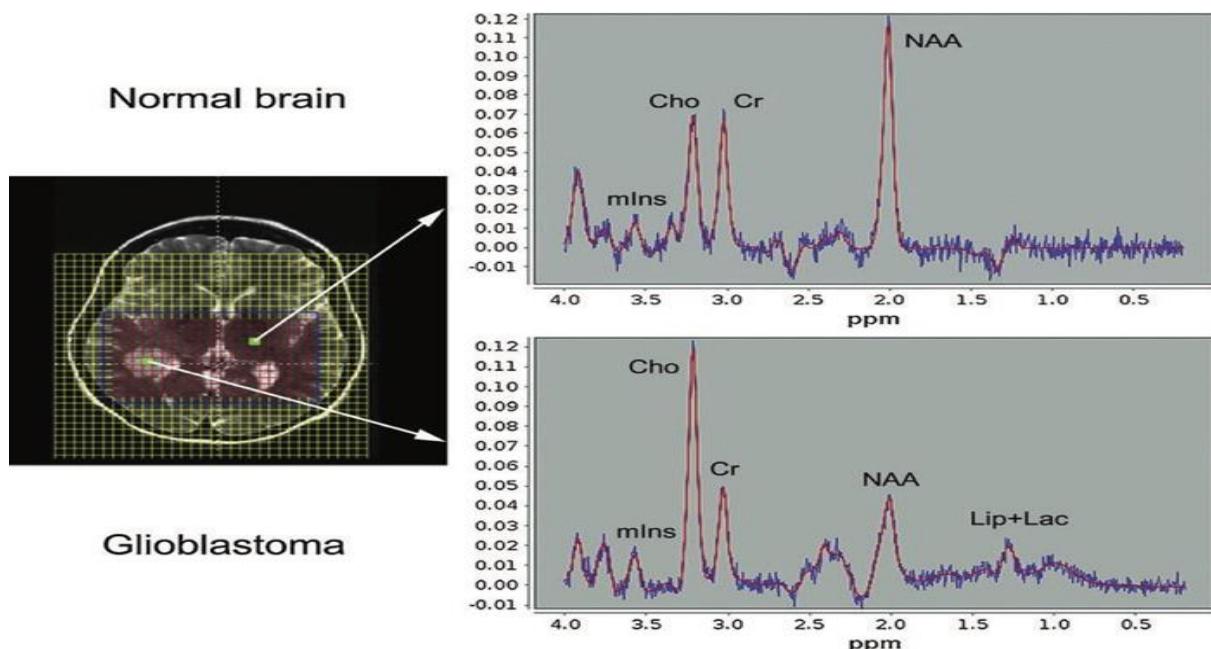
- **Le N-acetyl-aspartate (NAA)** : c'est une molécule présente dans les neurones sains, Le NAA diminue en cas de souffrance et de mort neuronale ; [108]
- **La créatine/phosphocreatine (Cr)** : c'est une molécule reflet du métabolisme énergétique, à 3,02 ppm. Il s'agit d'un marqueur de l'état physiologique du tissu, que l'on utilise comme pic de référence
- **La choline (Cho)** : c'est un marqueur de la synthèse et de la dégradation des membranes cellulaires, à 3,2 ppm. Elle augmente en cas de prolifération cellulaire (tumeurs) ou d'inflammation ; [111]
- **Le myo-inositol (mIns)** : c'est un sucre retrouvé dans le tissu glial uniquement à 3,5 ppm. Il augmente en cas de prolifération et d'activation gliale ;
- **Le complexe Glutamine-Glutamate-GABA (Glx)** : c'est un marqueur du pool des neurotransmetteurs intracellulaires. Son intérêt en pratique clinique est limité en raison de l'impossibilité actuelle de séparer les résonances provenant des 3 molécules constituant ce massif.
- **Le lactate (Lac)** : c'est un marqueur du métabolisme anaérobie qui apparaît sur le spectre sous la forme d'un doublet à 1,35 ppm ;
- **Les lipides libres (Lip)** : ils constituent une résonance large qui apparaît sur le spectre Sous la forme d'un doublet à 1,3 et 0,9 ppm. Leur présence traduit une nécrose cellulaire (tumeurs de haut grade, ischémie).

Pour observer les métabolites d'intérêt, il est donc nécessaire de supprimer les signaux de l'eau. Différentes techniques permettent de supprimer ce signal mais la séquence CHESS (CHEmical Shift Sélective) reste la plus utilisée. Cette méthode consiste à appliquer trois impulsions de 90°, centrées sur la fréquence de résonance de l'eau. [57] [81]

Dans le cas d'un patient atteint de **glioblastome**, en spectroscopie, on obtient (*Figure 23*):

- Un pic bas de N-acétyl-aspartate. Cette diminution du taux de NAA est le reflet de la souffrance neuronale provoquée par l'effet de masse.
- Une augmentation du pic de choline (Cho). Cette élévation du taux de choline traduit une hausse de la synthèse membranaire avec prolifération cellulaire.
- Une baisse du pic de créatine/phosphocréatine (Cr).

- Un pic de lactates et de lipides. Cette élévation du taux de lactates et de lipides sont les témoins d'une nécrose cellulaire.
- Une décroissance du pic de myo-inositol. [81]



**Figure 23:** Spectres comparatifs d'un patient sain et d'un patient atteint de glioblastome [57]

L'étude conjointe en spectroscopie proton et phosphore a permis de montrer d'importantes différences métaboliques *in vivo* sur les tumeurs gliales.

L'aptitude de la Spectro-IRM a discriminé les différents grades de malignité des tumeurs d'origine gliale demeure controversée. [112]

Grâce aux amplitudes de résonance relatives de Choline, Créatine, NAA, alanine, lactate et lipides, une étude a permis de distinguer les astrocytomes de grades I et II, les glioblastomes, les méningiomes et les métastases. Les résultats d'autres études sont cependant plus discutables. Des cas de recouvrement diagnostique sont donc possibles.

Les lactates sont présents dans les glioblastomes mais sont plus rarement décelables dans les astrocytomes de bas grade, les astrocytomes de grade II et III et les oligodendrogiomes. [113]

La résonance de choline est significativement augmentée dans toutes les tumeurs gliales. [112] Cette augmentation est proportionnelle au grade de malignité de la tumeur. Elle marque une prolifération tissulaire associée à un anabolisme vasculaire. Le taux de choline peut montrer des variations intra tumorales. Cela peut s'expliquer par la présence de différents Grades

histologiques à l'intérieur d'une même lésion, ou par la présence d'hémorragie ou de calcifications. [84]

**En résumé :**

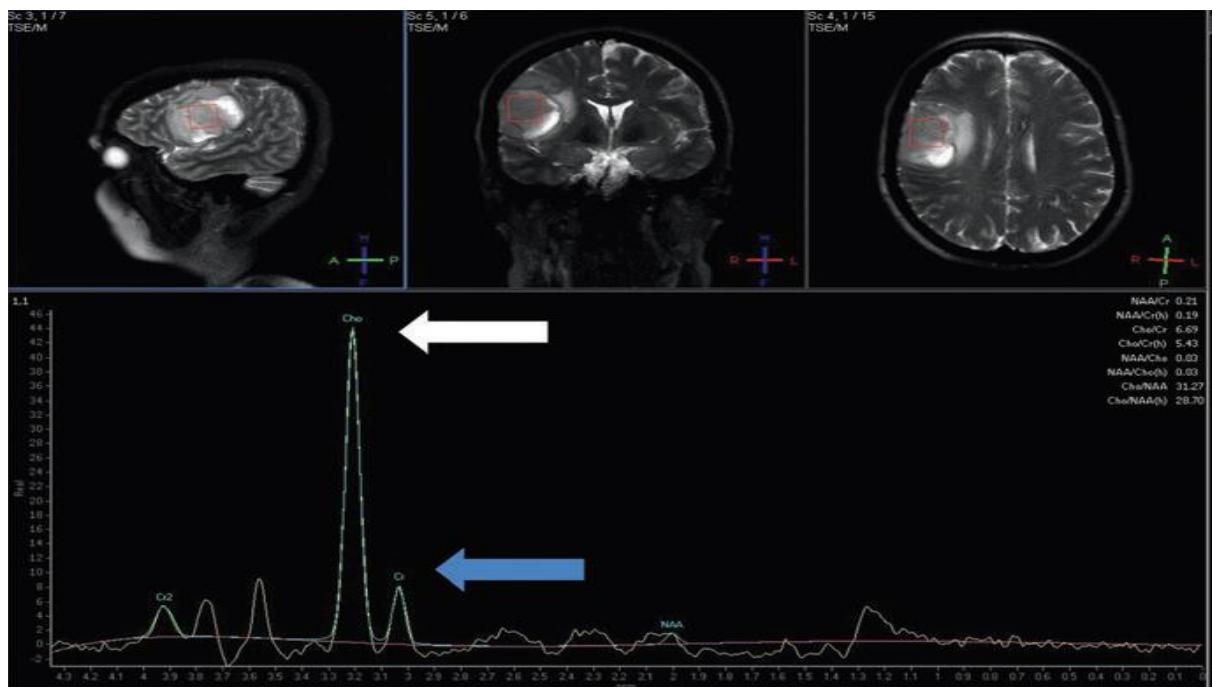
- **gliome de haut grade : lactates augmentés, pic de Choline augmente, présence de lipides libres traduisant la nécrose.**
- **gliome de bas grade : pic de Choline augmenté, baisse du NAA.**

L'enjeu diagnostique des lésions irradiées en Spectro-IRM réside dans la distinction entre récidive lésionnelle et radionécrose. La spectroscopie du proton montre un faible niveau de Choline et de Créatine. Ces résultats ne sont pas compatibles avec des tumeurs résiduelles ou récurrentes. Le NAA est également faible.

L'étude cinétique de ces résonances est d'importance capitale. En cas de réponse au traitement (chimio ou radiothérapie), on note une diminution progressive de l'index de choline, associée à une ascension, même modérée du NAA.

Les résonances de lactates et de lipides sont variables et non discriminantes. Dans certains cas, la réponse ou la résistance au traitement peut être prédictive en spectro IRM. [114]

Enfin, l'augmentation de l'oxygénéation des tumeurs conduit à une meilleure réponse au rayonnement. L'état d'oxygénéation de la tumeur peut être indirectement déduit de la quantification de ces lactates. (**Figure24**) [107]



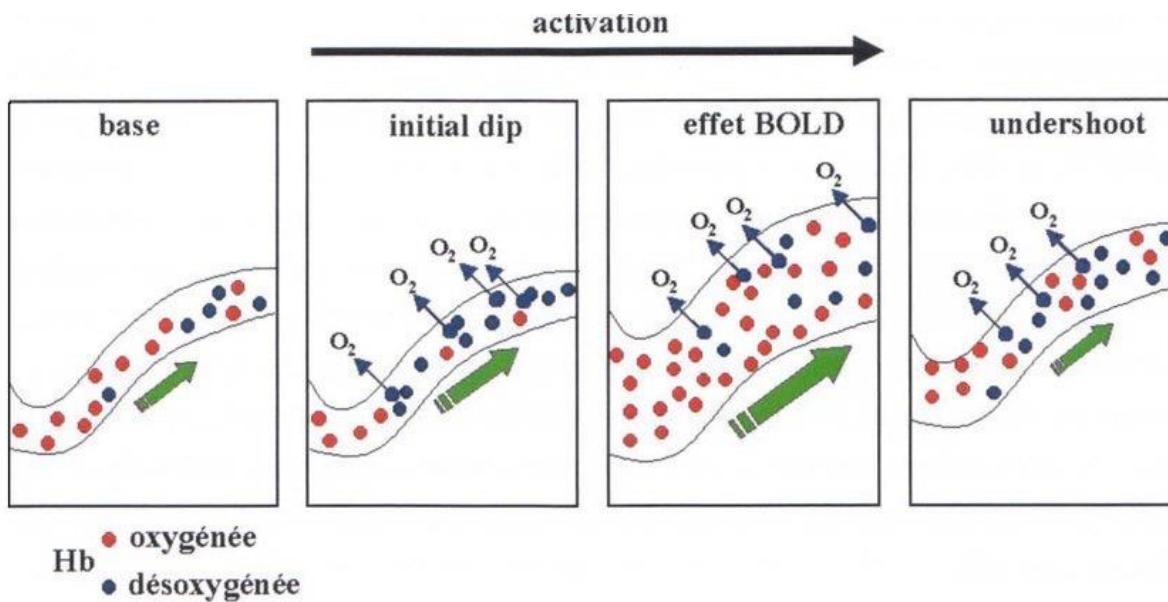
#### VI-2-4 IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE (IRMf)

L'IRMf, pondérée en T2, est une technique d'exploration des fonctions cérébrales, non irradiante et indolore. Cette technique d'imagerie cérébrale mesure *in vivo* l'activité des aires du cerveau en détectant les changements locaux de flux sanguin.

Contrairement à l'IRM conventionnelle, l'examen nécessite ici, la participation du sujet. En fait, on donne des consignes variables au patient afin d'étudier l'activité de ses aires cérébrales. Ainsi, en réponse à la réalisation d'une tâche cognitive simple, le cerveau augmente sa consommation en oxygène. L'activité neuronale entraînant une augmentation du débit sanguin local, favorise l'augmentation de la concentration en oxyhémoglobine et la diminution de la concentration en désoxyhémoglobine. Cette dernière ayant un effet paramagnétique propre, le signal est modifié dans la région du cerveau concernée.

Ce signal magnétique appelé signal BOLD (Blood Oxygénéation Level Dépendant) sera alors généré puis détecté en IRM sous la forme d'une faible hausse du signal en pondération T2. Ce

signal BOLD traduit donc l'augmentation d'afflux d'oxygène dans les régions cérébrales activées. L'effet BOLD prend fin lorsque le débit sanguin cérébral revient à son état de base ; on parle d'«under shoot». (*Figure 25*) [57] [81]



**Figure 25:** Signal BOLD : rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine [57]

Dans le cas du glioblastome, l'IRMf est utilisée lors du bilan préopératoire afin d'identifier les régions fonctionnelles de la motricité et du langage localisé à proximité de la tumeur.

L'IRM conventionnelle et l'IRM fonctionnelle apportent ainsi des informations sur la taille de la tumeur, sa localisation au sein des structures cérébrales et ses composantes biologiques (nécrose, œdème). [81]

### VII-3 TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP ou PET scan)

La TEP est une méthode d'imagerie en médecine nucléaire de plus en plus pertinente pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance des glioblastomes.

La TEP fournit des informations supplémentaires au-delà de l'IRM sur la biologie des gliomes qui peuvent être utilisées pour le classement non invasif, le diagnostic différentiel, la délimitation de l'étendue de la tumeur, la planification de la chirurgie et la radiothérapie, la surveillance après le traitement et le pronostic.

Parmi les radios traceurs TEP, <sup>18</sup>F-2-fluoro-2-désoxy-D-glucose (<sup>18</sup>F-FDG) est le traceur le plus étudié et validé à ce jour. [105]

Ce traceur est un dérivé du glucose marqué d'une molécule de fluor-18. La radioactivité de cet atome de fluor (couplé) au glucose permet sa détection par la caméra TEP.

Les besoins énergétiques des cellules cancéreuses étant beaucoup plus importants que pour les cellules saines, elles captent plus de 18F-FDG.

Dans les tumeurs, ce métabolisme glucidique est perturbé par l'augmentation importante :

- De l'activité de l'hexokinase : enzyme de la glycolyse permettant de fournir l'énergie nécessaire à la cellule pour fonctionner
- Du nombre de transporteurs membranaires GLUT-1 : transporteur spécifique permettant au glucose de franchir la membrane et de pénétrer dans la cellule.
- Une fois dans la cellule, des hexokinases phosphorylent le 18F-FDG enfluorodesoxyglucose-6-phosphate (18F-FDGP) qui ne peut plus sortir de la cellule.
- Le fluor 18 émet des positons qui s'annihilent avec des électrons du milieu pour donner naissance à deux photons qui partent dans la même direction mais dans des sens opposés. Par la suite, la caméra TEP détecte ces photons et fournit une image de la concentration en positons c'est-à-dire de la source d'émission.

Ce TEP scan a des limites car la consommation de glucose augmente dans d'autres pathologies comme c'est le cas dans l'AVC par exemple. Ainsi, l'augmentation du signal du 18F-FDG n'est pas spécifique aux tumeurs ; le 18F-FDG est un traceur du métabolisme glucidique en général.

[81]

Lors d'une petite étude de Galldiks et al., pour le glioblastome après thérapie standard, le FET-PET peut différencier la progression rapide de la pseudo progression avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 91% et une précision de 96% avec comme paramètre un tumor-to-brain ratio maximal pour identifier la pseudo progression de 2.3 ; une TBRmax inférieur à 2.3 est en relation avec une survie médiane supérieur. Ces données doivent cependant être confirmées dans de plus larges séries. [115]

## CHAPITRES VII : FACTEURS PRONOSTIQUES ET SURVIE

Le glioblastome est la tumeur cérébrale maligne la plus agressive et la plus courante chez l'adulte. Son pronostic est sombre avec un taux de survie moyen très faible, malgré les avancées thérapeutiques. Comprendre les facteurs pronostiques de cette maladie est crucial pour améliorer la prise en charge des patients. Ce chapitre vise à identifier les principaux facteurs pronostiques des glioblastomes, en mettant l'accent sur les aspects cliniques, radiologiques et moléculaires pour mieux prédire l'évolution de la maladie et adapter les stratégies thérapeutiques.

La médiane de survie globale des GBM tout type de prise en charge confondu varie entre 4,9 et 9,4 mois selon les études [116] [117]

Cependant la médiane de survie rapportée dans les études cliniques est plus importante, il a été rapporté dans l'étude Stupp et al. Une survie médiane de 12,1 mois pour les patients traités par radiothérapie et de 14,6 pour ceux traités par l'association Radio/chimiothérapie concomitante. [118]

### VII-1 AGE :

L'âge est le facteur pronostique le plus fréquemment retrouvé dans les études concernant les GBM. [97] Il s'agit d'un facteur pronostic indépendant en analyses multi variées. L'âge considéré comme seuil de mauvais pronostic varie selon les études, mais se situe le plus souvent autour de 60 ans. [117]

L'âge est corrélé de manière linéaire au pronostic, plus il est avancé plus le pronostic est mauvais. Dans une analyse multi variée portant sur plus de 650 glioblastomes, l'âge apparaît comme le principal facteur pronostic, son impact étant bien supérieur à celui des autres facteurs cliniques et biologiques [119].

L'âge est un facteur de mortalité significatif selon la série de Ghosh et al ; selon cette étude ; la médiane de survie est plus élevée entre 31 et 40 ans. 8,8 mois pour les patients de moins de 50ans et 4,55 mois pour ceux de plus de 50 ans. D'autres rapports confirment que la médiane de survie des patients atteints de GBM diminue avec l'âge. [120]

## VII-2 KARNOFSKY :

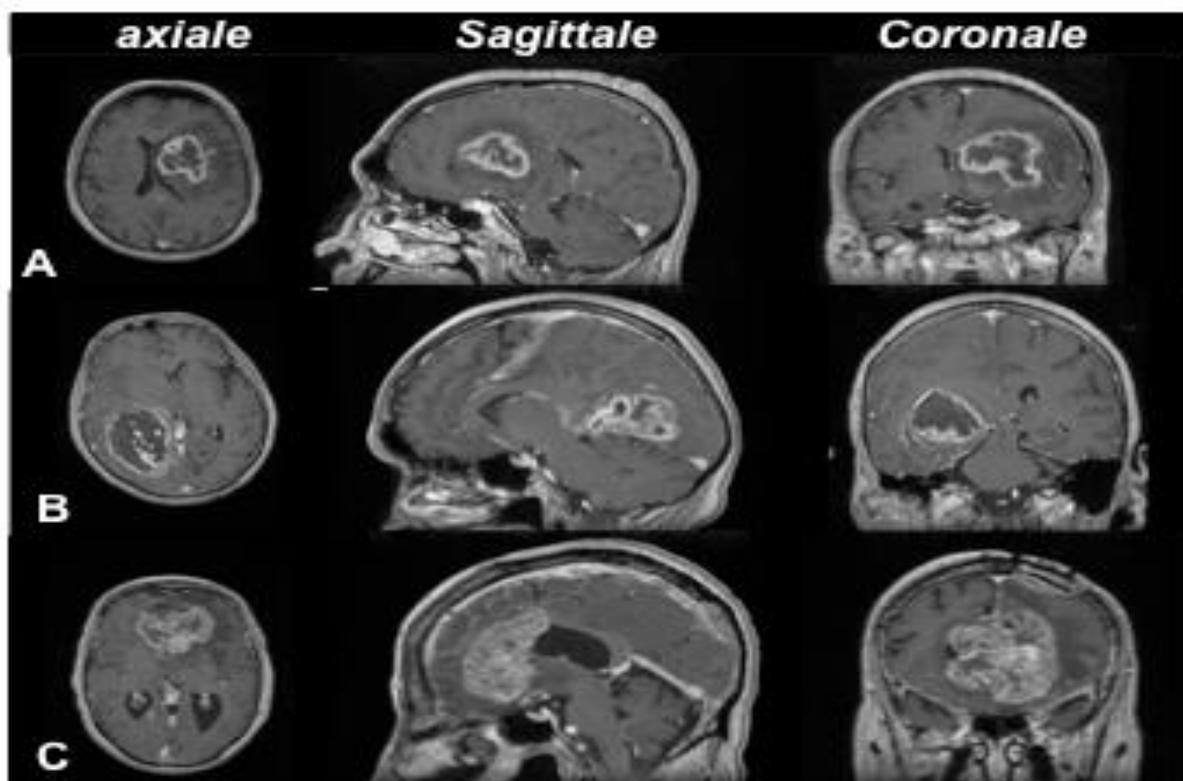
Le score de Karnofsky est un outil important pour évaluer l'état fonctionnel des patients atteints de glioblastomes. L'existence d'un déficit neurologique est un facteur péjoratif. Ainsi un KPS supérieur à 80 est corrélé à une survie plus longue. [121]

Un score de Karnofsky plus élevé peut influencer les décisions de traitement, permettant aux médecins d'envisager des approches thérapeutiques plus agressives qui pourraient potentiellement améliorer la survie.

L'âge et l'état de performance KPS sont les variables prédictives les plus importantes de la survie des patients atteints de GBM. [122] Curran et coll. a développé un ensemble de classes à partir d'un modèle d'analyse et a trouvé une survie médiane de 18 mois chez les patients atteints de GBM âgés moins de 50 ans et ayant un KPS de 90 à 100. Patients âgés de plus de 50 ans, avec un faible KPS et un état mental anormal, avaient une survie médiane de seulement cinq mois ; [122] des résultats similaires ont également été observés dans plusieurs études. Stenning a présenté une analyse multi variée des facteurs pronostiques et a confirmé qu'un âge plus jeune et un bon état de performance étaient des variables pronostiques favorables indépendantes. [122]

## VII-3 IMAGERIE :

Très tôt, certaines équipes s'étaient déjà penchées sur une éventuelle concordance entre le pronostic de survie du patient et l'imagerie initiale. Mais elles n'ont généralement rapporté aucune association significative entre le volume de la tumeur sur l'imagerie et la survie des patients. [123] Plus récemment, certains auteurs ont démontré une correspondance entre l'IRM préopératoire (qui joue un rôle important dans la neuro-oncologie pour le diagnostic initial et l'évaluation de la réponse au traitement) avec la survie (**Figure 2**). [124]



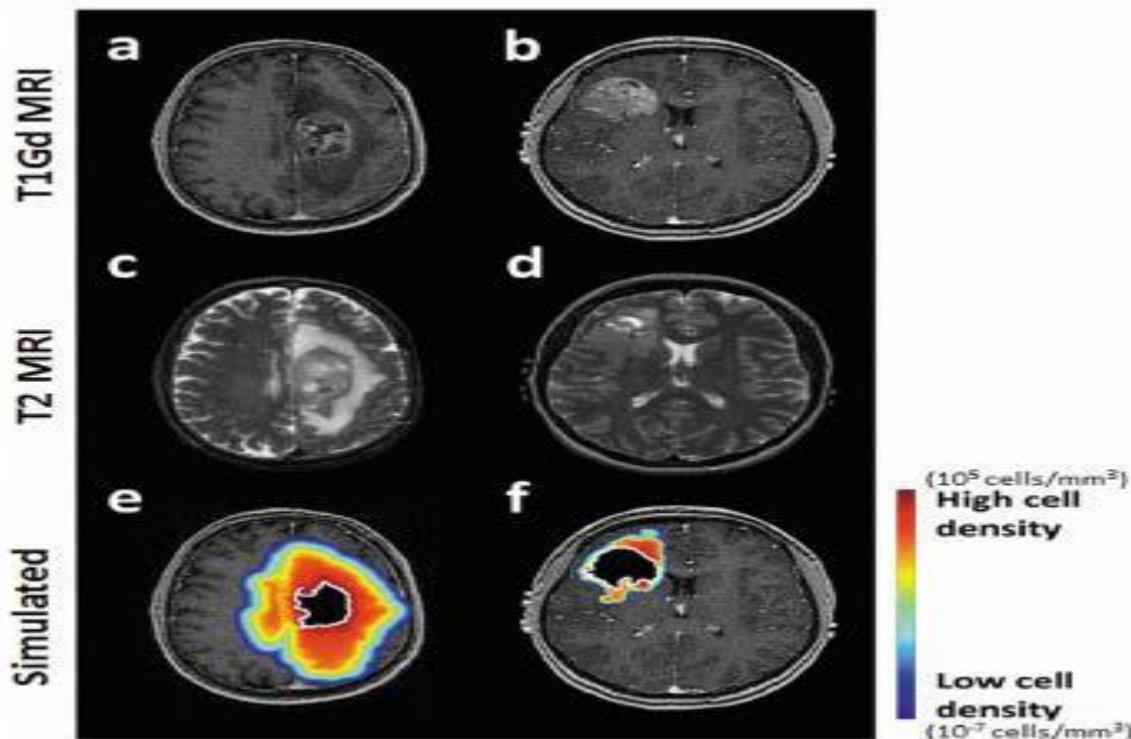
**Figure 26:** IRM T1-gado en coupes (axiale, sagittale et coronale) de GBM en localisation A: frontale, B : Pariétale, C : Fronto-calleux [124]

Depuis déjà 2 décennies des études ont analysé des échantillons de tissu cérébral prélevés en per-opératoire à partir de régions cartographiées au préalable grâce à l'imagerie chez les patients GBM. Le contraste (T1-gado) et l'œdème (T2-Flair) étaient de bons marqueurs indirects pour successivement la présence de tissu tumoral solide avec néo vascularisation (T1 gado) et des cellules tumorales isolées envahissantes (T2-Flair), tandis que les zones d'hypodensité centrale représentent la nécrose tumorale. [125]

On sait ainsi et cela depuis la démocratisation de l'IRM, que la prise de contraste de gadolinium reflète la rupture de la barrière hémato-encéphalique (**figure 26**). Grâce aux séquences de perfusion-IRM, on peut mesurer la vascularisation tissulaire tumorale et des environnements, et les séquences de diffusions répétées retravaillées permettent d'appréhender la cellularité des tissus envahis. [125]

Selon Mazurowski et al., depuis une dizaine d'année l'inclusion de ces fonctions d'imagerie améliore la prédiction de la survie par rapport à l'utilisation des seules caractéristiques cliniques (KPS, âge, sexe). En effet, l'analyse des séquences IRM a identifié des variables telles que le rapport du volume tumorale T2 Flair sur le volume de la tumeur (VT2-Flair/VT1), la variation du signal de rehaussement de la tumeur au gadolinium ainsi que le volume de tumeur rehaussée,

et le volume de tumeur rehaussée atteignant le corps calleux comme fortement corrélés avec la survie. [126]



**Figure 27:** Simulation IRM de la répartition des cellules gliomales selon les densités pour un GBM diffus (a, c) et nodulaire (b, d), Baldock et al. [126]

Il a été ainsi déterminé que le volume de l'œdème péri-lésionnel, le volume tumoral non- et rehaussé au gadolinium, étaient plus grands chez les courts survivants que les longs survivants. Avec les progrès des séquences d'acquisition et d'analyse de l'IRM, notamment les IRM dynamiques de contraste de sensibilité magnétique (DSC-IRM), les modèles analytiques de l'envahissement et de la prolifération gliale chez les patients GBM se sont développés et affinés (Figure 27) [127]

#### VII-4 CHIRURGIE ET QUALITE D'EXERESE :

Le traitement standard du GBM nouvellement diagnostiqué implique la résection chirurgicale lorsque cela est possible, et plusieurs études au cours de la dernière décennie ont montré que l'étendue de l'exérèse est un facteur pronostique important pour la survie globale. [128]

La survie globale des patients atteints de GBM en cas de résection totale était de 15,5 mois, contre 11,7 mois pour ceux avec résection sous-totale et 5,9 mois pour ceux sans résection.

[129] Plusieurs rapports ont été publiés concernant des données monocentriques sur la survie du glioblastome. Par exemple, Li et al. a résumé les données de 1 229 patients atteints de glioblastome du Anderson Cancer Center de l'Université du Texas, qui ont révélé que la SG médiane des patients atteints de glioblastome était d'environ 13,4 mois et que le pronostic des patients atteints de glioblastome était étroitement lié à l'étendue de résection. [129] De plus, Eriksson a rapporté que le traitement et le pronostic des patients atteints de glioblastome se sont tous deux améliorés en deux décennies dans une région de santé du nord de la Suède (la SG médiane est passée de 6,9 à 10,3 mois). [129]

Dans leur fameuse cohorte de GBM, Gorlia et Stupp ont montrés en 2005 que la qualité de la résection constituait un facteur pronostique indiscutable avec une médiane de survie augmentée de 5,2 mois par rapport à une exérèse partielle et augmentée de 9,4 mois par rapport à une simple biopsie stéréotaxique [130]. La qualité de l'exérèse dépend de manière certaine de la localisation de la lésion, du chirurgien et du terrain du patient entre autres. Lorsque la localisation, l'âge ou l'état général du patient rend impossible la chirurgie, une simple biopsie stéréotaxique est réalisée afin d'obtenir au moins un diagnostic anatomopathologique certain. [125]

## VII-5 TYPE HISTOLOGIQUE :

Les facteurs histologiques influençant le pronostic des glioblastomes sont :

- Degré de nécrose
- Activité mitotique
- Prolifération microvasculaire

Il est essentiel de prendre en compte ces facteurs lors de l'évaluation histologique des tumeurs cérébrales pour prédire le pronostic des patients et adapter leur prise en charge médicale.

La nécrose est un des marqueurs essentiels, dont le rôle pronostique a été peu étudié. Dans les gliomes de haut garde, la médiane de survie passe de 10 à 51 semaines s'il existe plus de 70 micro-vaisseaux par champ ( $\times 200$ ).

La présence d'un contingent oligodendrogliale était associée à un meilleur pronostic [131]. Le pronostic de glioblastome à cellules géantes semble meilleur que celui des autres glioblastomes. Dans une série de 61 cas (98%) présentent un contingent oligodendrogliale à l'examen anatomopathologique ce qui est en faveur d'un bon pronostic.

Les gliosarcomes représentent environ 2% des glioblastomes. La survie médiane varie entre 6,3 et 11,5 mois et n'est pas significativement différente des autres glioblastomes. Concernant l'index de prolifération cellulaire, la survie ne semble pas corrélée à cet index [132].

## VII-6 DELAI D'ATTENTE ENTRE LA CHIRURGIE ET LA RADIOTHREAPIE :

Le délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie adjuvante est un facteur important qui peut influencer le pronostic des patients atteints de glioblastome. Plusieurs études ont montré qu'un délai prolongé peut avoir un impact négatif sur les résultats oncologiques [133]:

1. Risque de récidive : Un délai plus long peut augmenter le risque de récidive locale ou à distance, car il laisse plus de temps aux cellules cancéreuses résiduelles de proliférer.
2. Survie globale : Certaines études ont démontré une diminution de la survie globale lorsque le délai dépasse un certain seuil, généralement autour de 6-8 semaines. [133]
3. Contrôle local de la maladie : Un début rapide de la radiothérapie permet un meilleur contrôle local, particulièrement après cicatrisation du scalp ou au cas de biopsie.
4. Facteurs individuels : L'état général du patient, les complications postopératoires et d'autres traitements concomitants peuvent influencer l'impact du délai.

La littérature existante offre des aperçus précieux sur l'impact du délai d'attente entre la chirurgie et la radiothérapie sur les résultats des patients atteints de glioblastome. Des études ont suggéré que des délais prolongés pourraient être associés à une survie globale réduite et à une progression accrue de la maladie. Cependant, les résultats ne sont pas unanimes, et certaines recherches ont souligné l'importance de l'évaluation individualisée des délais en fonction des caractéristiques de chaque patient. [134]

## VII-7 LA RADIOTHERAPIE :

La chirurgie d'exérèse tumorale optimale suivie d'une radiothérapie permet une augmentation de la survie des patients atteints de GBM qui passe de 3-4 mois à 7-12 mois. Les premiers bénéfices apportés par la radiothérapie dans le traitement des GBM ont été établi il y a plus de 30 ans. Il a été montré que le traitement des GBM par la radiothérapie vs traitement palliatif seul permettait chez les patients de plus 70 ans un gain de 12 semaines en termes de survie. Actuellement, le fractionnement classique de référence est une radiothérapie conformationnelle à la dose totale de 60 Gy en 6 semaines délivrée en 5 jours par semaine à raison de 30-35 fractions de 1.8 à 2 Gy. [125]

Différentes méthodes ont été testées afin d'augmenter la quantité d'irradiation au niveau du site tumoral. Ainsi la radiothérapie hyper-fractionnée permet de délivrer des doses totales d'irradiation élevées par des doses réduites réitérées plusieurs fois par jour. Cette dernière n'a pas montré son efficacité par rapport au schéma classique. Depuis une dizaine d'années, la mise au point de la technique de radiothérapie conformationnelle permet de réduire l'irradiation des tissus sains tout en autorisant de bons critères d'homogénéité requis à l'intérieur du volume cible. [135]

### VII-8 LA CHIMIOTHERAPIE :

Le grand progrès de ces dernières années dans la prise en charge thérapeutique des GBM a été réalisé en 2005 avec un essai clinique à base de temozolomide (Temozolomide®), agent alkylant de dernière génération, associé à une radiothérapie concomitante. Cet essai multicentrique de phase III a confirmé l'efficacité de l'association temozolomide et radiothérapie.

Stupp et al ont inclus 573 patients, âgés de 18 à 70 ans avec un diagnostic de GBM. Ils ont été randomisés après le traitement chirurgical en deux groupes. Les patients du premier groupe ont reçu une radiothérapie seule à raison de 60 grays en 30 fractions, ceux du second la même radiothérapie concomitamment à du temozolomide à 75 mg/m<sup>2</sup>/jour, suivie d'une interruption d'un mois puis de 6 cycles de temozolomide à 150-200 mg/m<sup>2</sup>/jour à raison de 5 jours par mois. Cette étude princeps a montré que quel que soit l'âge, le taux de survie à 2 ans est plus élevé dans le groupe combinant les deux traitements, 26,5 versus 10,4%. La survie médiane est de 14,6 versus 12,1 mois pour une même qualité de vie. [118] Certains agents de chimiothérapie plus modestes et plus anciens comme la carmustine (BCNU) ou encore une association de procarbazine, vincristine et de lomustine (CCNU) sont parfois utilisés en association au sein de protocole pour les GBM récidivants. [125]

L'impact de la chimiothérapie comme facteur pronostique dans le traitement du glioblastome a été établi dans plusieurs études ; La chimiothérapie, en particulier le temozolomide, a montré une amélioration significative de la survie médiane des patients atteints de glioblastome. L'ajout du temozolomide à la radiothérapie a augmenté la survie médiane de 12,1 mois à 14,6 mois par rapport à la radiothérapie seule. [53]

## VII-9 FACTEURS DE BIOLOGIE MOLECULAIRE :

De nombreuses altérations moléculaires ont été étudiées pour établir leur éventuel rôle pronostique ou prédictif. Les deux marqueurs les plus importants dans ce contexte sont l'hyperméthylation du promoteur du gène du MGMT (O6-methylguanine-DNA méthyltransférase) et les mutations IDH1/2.

### VII-9-1 MGMT

Le gène O6-methylguanine-DNA méthyltransférase (*MGMT*) situé en 10q26, code pour la protéine de réparation MGMT, encore appelée O6-alkylguanine-DNAalkyltransférase(AGT). Cette enzyme a pour fonction de surveiller l'ADN en éliminant les groupements alkyls trouvés en position O6 sur les guanines et, dans une moindre mesure, ceux situés en position O4 sur les thymines. [117]

Différentes équipes se sont intéressées à la MGMT comme facteur prédictif potentiel de réponse aux agents alkylants, drogues fréquemment utilisées dans le traitement du GBM. Plusieurs travaux ont montré l'intérêt de ce marqueur pour prévoir la réponse des patients atteints d'un GBM traités en première intention par l'association de temozolomide (TMZ) et d'une radiothérapie (RT) [136]. Chez les patients porteurs de GBM avec un promoteur MGMT méthylé sous traitement combiné radiothérapie et temozolomide la survie moyenne observée est de 21,7 mois vs 12,7 mois pour les patients sans méthylation du promoteur MGMT. [118] Une autre analyse groupée moderne de 5 essais de phase III, a montré que la survie globale médiane chez les patients MGMT méthylés est d'environ 24 mois contre 14 mois chez leurs homologues non méthylés. [137]

La méthode la plus utilisée afin de déterminer le statut MGMT est la méthylation du promoteur du gène MGMT. Elle a un intérêt pronostique dans les gliomes de haut grade. Ainsi les patients porteurs d'un GBM avec peu d'expression de MGMT ont un meilleur pronostic que celles dont le GBM contient plus de MGMT. Les GBM produisant moins de MGMT ont une meilleure survie à la suite d'une récidive de GBM traité par une association de chirurgie et de chimiothérapie à base de carmustine (BiCNU, BCNU). Plus récemment certains défendent des mécanismes semblables au niveau du promoteur MGMT pour les oligodendrogiomes anaplasiques. [125]

La méthylation du promoteur MGMT est plus souvent retrouvée dans les GBM secondaires que dans les gliomes de bas grade et les GBM primaires (75% contre 48%- 36%) [138]

### VII-9-2 IDH 1 :

Les mutations IDH correspondent essentiellement à des mutations hétérozygotes faux-sens affectant le site catalytique de ces enzymes. Historiquement c'est en 2008, avec le séquençage génomique à haut débit, dans une série de 22 GBM qu'à été révélé pour la première fois l'existence de mutations somatiques du gène IDH1, localisé sur le chromosome 2. [125]

Comme nous l'avons évoqué précédemment des mutations dans les gènes de l'iso citrate déshydrogénase iso forme 1 (IDH1) ou 2 (IDH2) ont été fréquemment identifiées dans les GBM. [139] Les mutations d'IDH1 et IDH2 sont limitées à l'exon 4, au niveau du codon 132 pour IDH1 et au niveau du codon 172 pour IDH2.

Depuis déjà plusieurs années, beaucoup ont évoqué le rôle prédictif des mutations d'IDH1 et IDH2 sur la survie des patients atteint d'un GBM. [139] L'équipe de Weller et al dans une série allemande de GBM avait isolé 69 patients GBM > 3 ans dont 33 > 5 ans de survie. Ils ont déterminé que pour les patients > 3 ans le statut IDHmuté n'était pas associé à une survie plus longue. Par contre pour les GBM > 5 ans de survie, IDHmuté était présent significativement. [140] Inspiré de ce travail, une étude récente témoigne d'une forte proportion de GBM IDHmuté parmi les longs survivants (34% contre 4,3% chez les témoins) défini par un taux de survie > 3 ans. [140] Au sein d'une série tirée de la cohorte du réseau allemand du GBM, Wick et al. Ont montré que la méthylation MGMT était un bon facteur prédictif de réponse au traitement par la chimiothérapie chez les GBM IDH non mutés, mais pas dans la population GBM IDHmuté. [125]

A contre sens, une étude new yorkaise très récente a affirmé que des longs survivants définis par une survie > 4 ans, ne sont pas IDH-mutés.

Les mutations IDH 1 ont été principalement retrouvées dans les GBM secondaires (73 à 85%), ainsi que dans les tumeurs astrocytaires et oligodendrogliales de grade II et III (72 à 100%), mais semblent rares ou absentes dans les GBM primaires (5%) [138]

### VII-9-3 EGFR :

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est une protéine présente à la surface des cellules, jouant un rôle crucial dans la croissance et la division cellulaire. Dans le contexte du glioblastome, l'EGFR est souvent surexprimé, ce qui contribue à la prolifération tumorale et à la résistance aux traitements. [49]

Le rôle de l'EGFR dans le glioblastome est crucial, car il est souvent surexprimé dans ce type de tumeur cérébrale. L'activation de l'EGFR entraîne la stimulation de nombreuses voies de

signalisation qui favorisent la croissance, la survie et la migration des cellules tumorales. De plus, des données de séquençage récentes ont montré que 57% des GBM présentent des preuves de gain de fonction, de mutation et/ou d'amplification focale de l'EGFR, [86] ce qui contribue à son activation constante et à sa résistance aux traitements. L'EGFR joue également un rôle dans la néo angiogenèse et la résistance à l'apoptose, ce qui en fait une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement du glioblastome. [49]

Malgré la discordance de plusieurs études sur la valeur pronostique de l'amplification EGFR. L'amplification d'EGFR et la présence de la variante EGFRvIII (une forme mutée d'EGFR) sont corrélées à une survie globale plus courte chez les patients atteints de glioblastome.

Les thérapies ciblant EGFR ont montré des résultats mitigés dans les essais cliniques, avec une efficacité limitée sur la survie globale jusqu'à présent. [49]

#### **VII-9-4 GENE TP 53 ET PROTEINE P53 :**

La P53 est une phosphoprotéine nucléaire codée par le gène TP53 situé sur le chromosome 17. p53 est un suppresseur de tumeur classique qui régule de nombreux gènes impliqués dans le cycle cellulaire et les cascades d'apoptose.

L'inactivation de p53 se produit par une variété de mécanismes, y compris l'amplification des inhibiteurs de p53 tels que la double minute murine (MDM) 2 ou MDM4, la suppression des stabilisateurs de p53 tels que p14/ARF, ou la mutation dans le TP53gène présent dans 85% des GBM. Le déficit en p53 confère un avantage de croissance aux cellules de gliome et facilite la transformation maligne des astrocytes corticaux primaires. Les stratégies visant à restaurer la voie p53 en utilisant la thérapie génique ou des approches pharmacologiques dans le GBM, ont montré peu d'efficacité clinique. Cependant, l'inhibition de MDM2 est apparue comme une option prometteuse pour restaurer la voie p53, bien que seulement dans 8 à 10 % des GBM avec amplification de MDM2 et de type sauvage. TP53. [49]

La grande majorité des études portant sur la survie des glioblastomes en fonction du statut de p53 n'a pas montré de corrélation significative, Cependant, une étude de Schmidt, la médiane de survie était de 9,1 mois en cas de p53 sauvage, et de 16 mois en cas de mutation de TP53. [141]

### VII-9-5 DELETIONS EN 10q, MUTATIONS DE PTEN :

Les délétions du bras long du chromosome 10 (10q) sont très fréquentes dans les glioblastomes, présentes dans environ 70% des cas. [97]

La délétion du chromosome 10q est souvent utilisée comme marqueur pronostique dans la prise en charge clinique des glioblastomes. Cette délétion est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. [97]

L'impact précis sur la survie peut varier selon l'étendue de la délétion et les autres altérations génétiques présentes néanmoins les patients présentant une délétion 10q ont généralement une survie médiane plus courte que ceux sans cette délétion. (Médiane de survie de 8,8 mois versus 18 mois) selon une étude.

Le gène PTEN, situé en 10q23, est particulièrement crucial ; il code pour une protéine qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire et l'apoptose. Des mutations ou délétions de PTEN sont observées dans 30-40% des glioblastomes **principalement** les GBM primaires. [141]

La plupart des études montrent que la perte de PTEN est associée à un pronostic plus défavorable et indiquent que la médiane de survie est réduite d'environ 3-4 mois chez les patients avec mutation PTEN par rapport à ceux sans mutation. Cependant, l'impact pronostique précis et sa pertinence dans la survie peuvent varier selon les études et d'autres facteurs moléculaires associés. [49]

### VII-9-6 DELETION 1p19q :

La présence de la délétion 1p/19q dans un glioblastome est inhabituelle ; elle est en moyenne de 14% et pourrait indiquer un diagnostic mixte ou une évolution à partir d'un oligodendrogiome. [142] Cette fréquence serait plus grande dans les GBM à composante oligodendrogliale. Cette délétion est généralement associée à un meilleur pronostic et une meilleure réponse à la chimiothérapie dans les oligodendrogiomes, mais son impact pronostique dans les rares cas de glioblastomes avec cette altération n'est pas clairement établi. Cependant, l'existence d'une délétion 1p pourrait être de bon pronostic chez les patients de plus de 70 ans. [143]

**VII-10 LONGS SURVIVANTS :**

La définition d'un long survivant n'est pas la même selon les équipes et les travaux. Même si certains auteurs défendent une définition du long survivant GBM avec une survie > 2,5 années, la définition classiquement admise mais non consensuelle du GBM long survivant est une survie > 3 ans. En dépit du pronostic effroyable des GBM, on trouve selon les auteurs et les travaux 3 à 5% de longs survivants dans les séries. Plus récemment apparus et encore isolés, on définit également les très longs-survivants GBM comme les patients avec une survie > 5 ans.

[125]

Les longs survivants ont généralement bénéficié d'un traitement multimodal agressif, incluant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie (protocole Stupp). Cette stratégie thérapeutique d'emblée agressive est réservée aux patients avec des facteurs de bon pronostic à savoir l'âge jeune au diagnostic avec un bon état général (score de KPS élevé), résection chirurgicale complète de la tumeur, statut méthylé du promoteur du gène MGMT et une mutation du gène IDH1. [97]

## CHAPITRES VIII : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les normes actuelles de prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de glioblastome sont guidées par les nouvelles classifications de l'OMS et le plan thérapeutique est défini en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ainsi, pour chaque nouveau cas et à chaque étape du traitement, un neurochirurgien, un (neuro)-oncologue, un oncologue radiothérapeute, un radiologue et un anatomopathologiste se réunissent pour décider d'un plan thérapeutique personnalisé qui doit être expliqué et remis au patient ou à la personne de confiance. [57]

En oncologie, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. Dans le cas contraire, le dossier doit être représenté avec le spécialiste manquant dans les plus brefs délais. [144]

L'approche thérapeutique standard pour le glioblastome consiste en une résection chirurgicale maximaliste afin d'avoir un diagnostic histologique précis ; suivie d'une radiothérapie-chimiothérapie adjuvante suivant le protocole STUPP. [50] [53]

L'algorithme de prise en charge thérapeutique du glioblastome dépend de plusieurs facteurs. En effet, il faut tenir compte de l'âge du patient ; son état de performance et les ressources disponibles pour le patient et les médecins traitants. [57]

Une consultation d'annonce est organisée où le médecin traitant informe le patient sur l'objectif des traitements, leur déroulement, leurs bénéfices et leurs risques. Le but de cette consultation est d'établir un programme personnalisé de soins (PPS) expliqué et remis au patient. Il s'agit d'un document papier qui reprend :

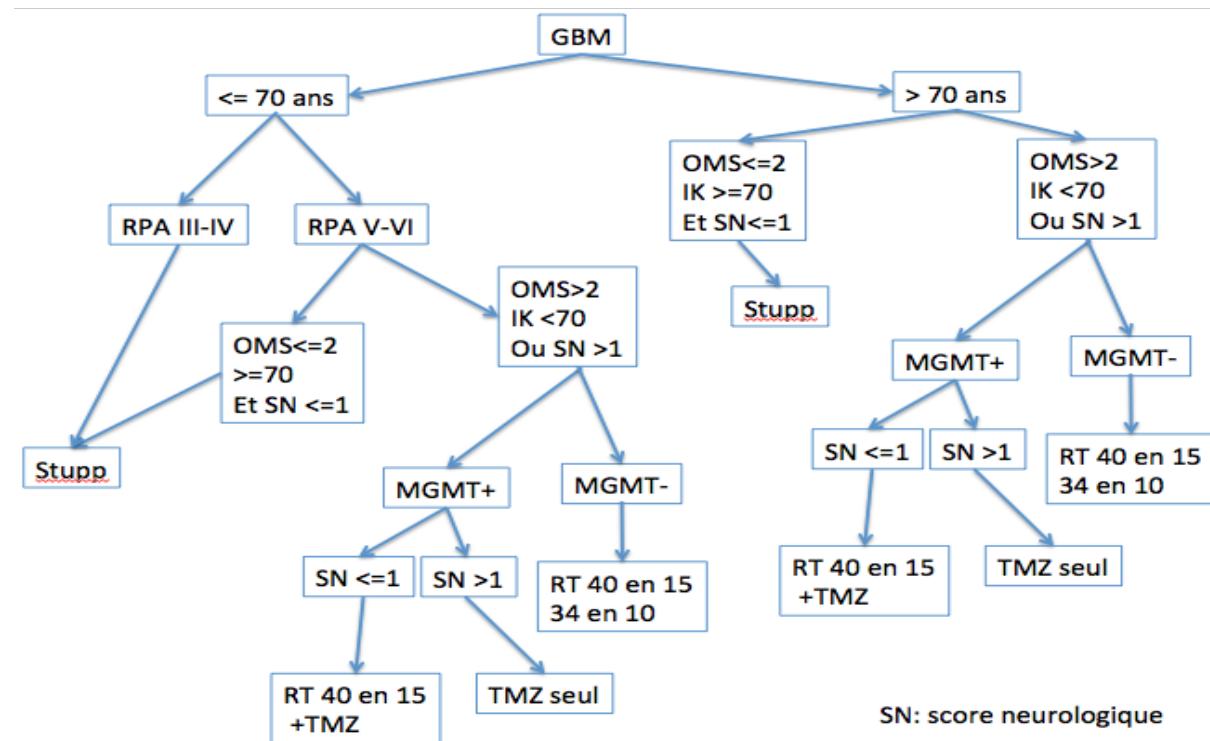
- Le plan de traitement (proposition thérapeutique acceptée par le patient) ;
- Les différents bilans prévus ;
- Les noms et coordonnées de l'équipe soignante référente et du médecin responsable du traitement ;
- Les coordonnées des associations de patients.

LE PPS n'est pas figé dans le temps ; il évolue au fur et à mesure en fonction des traitements, de leurs résultats et de la manière dont le patient les supporte. [57]

Après la consultation d'annonce au malade un plan de soins personnalisé est établi et remis au patient ou à une personne de confiance si le patient présente des troubles cognitifs. Le consentement aux soins du patient doit toujours être recherché. [144]

Une classification nommée RPA (Recursive Partitionning Analysis) simplifiée en 2006 par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (OERTC) permet d'associer les critères classiquement évalués pour le choix thérapeutique (âge, état de santé général du patient, etc.) au résultat du Mini-Mental Status (MMSE) (*Figure 28*).

Les oncologues se basent sur les classes RPA pour choisir les traitements qui seront proposés au patient. [81]



**Figure 28 :** Proposition de traitement en fonction des classes RPA, de performance status (PS) de l'ECOG, du score neurologique et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT [81]

### VIII-1 TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES :

Des thérapeutiques complémentaires souvent associées au plan de soins standard pour soulager les symptômes engendrés par la tumeur.

**VIII-1-1 PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION****INTRACRANIENNE :**

En neuro-oncologie, les corticoïdes sont indiqués chez les patients présentant une hypertension intracrânienne ou des déficits neurologiques associés à un œdème. L'objectif du traitement par corticoïdes est de réduire l'œdème afin de diminuer la pression intracrânienne.

En neurochirurgie, les corticoïdes les plus souvent utilisés sont la dexaméthasone et la méthylprednisolone. Elles permettent de traiter l'œdème cérébral et préparer les patients à la chirurgie d'exérèse. [97]

La prise de corticoïde doit se faire le matin au pic du cortisol et doit être ajustée aux symptômes de chaque patient afin d'éviter les insomnies provoquées par l'effet stimulant du médicament. [57]

Afin d'avoir une bonne efficacité et une tolérance optimale de la corticothérapie ; une surveillance stricte de certains paramètres doit se faire régulièrement à savoir la tension artérielle, le poids, la glycémie et la NFS ; en association toujours à des mesures hygiéno-diététiques tels qu'un régime hyposodé et sans sucres d'absorption rapide, limiter les apports en graisses et pratiquer une activité physique...Etc.

Les effets indésirables dépendent de la durée de la corticothérapie, de la posologie ainsi que du terrain du patient. Le syndrome de sevrage au corticoïde apparaît en cas d'arrêt brutal du traitement d'où la nécessité absolue de suivre une décroissance posologique progressive.

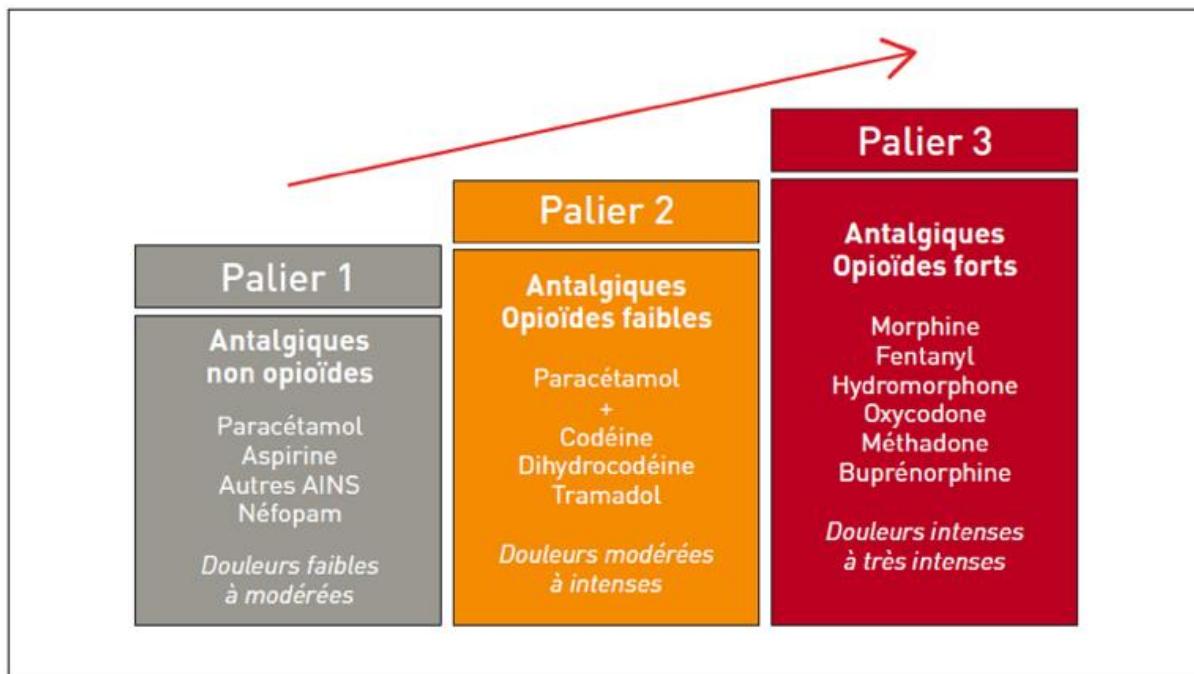
La corticothérapie est aussi indiquée dans le traitement des effets secondaires de la chimiothérapie tels que les nausées et les vomissements.

Devant une HTIC résistante aux corticoïdes nous avons recours à l'utilisation de solutés hypertoniques telles que le mannitol 20%, un diurétique utilisé par voie injectable et permet l'élimination de l'excès de LCR dans le cerveau par des glomérules rénaux. Mais parfois la chirurgie reste le seul traitement de l'HTIC. [57]

Le syndrome d'hypertension intracrânienne s'accompagne toujours de céphalées. Les antalgiques sont souvent utilisés en différents paliers en fonction de l'intensité des douleurs.

L'OMS définit trois paliers de molécules antalgiques pour traiter les douleurs (**figure 29**). La prise simultanée d'analgésiques de palier 2 et de palier 3 est contre-indiquée.

Dans les formes évoluées, les céphalées sont malheureusement rebelles aux antalgiques, y compris aux morphiniques. [81]



**Figure 29:** Classification des antalgiques selon les trois paliers de douleur définis par l'OMS [57]

### VIII-1-2 PRISE EN CHARGE DE L'EPILEPSIE :

Le traitement de l'épilepsie chez les patients atteints de glioblastome est un sujet complexe qui nécessite une approche multidisciplinaire.

L'utilisation des anticonvulsivants en neuro-oncologie est dans un but curatif et non pas prophylactique. [81]

Dans des études contrôlées, les antiépileptiques de première génération comme la carbamazépine (TEGRETOL®) et le valproate de sodium (DEPAKINE®) ont montré leur efficacité contre un placebo.

Dans le traitement curatif d'une épilepsie tumorale, le levetiracetam (KEPPRA®) est l'antiépileptique de nouvelle génération le plus étudié et il permet de réduire la fréquence des crises de plus de 50 % dans 70 à 90 % des cas. Cet antiépileptique est choisi en première intention en monothérapie. L'instauration du traitement est faite progressivement pouvant atteindre entre 500 mg et 3 g du produit répartis en deux prises quotidiennes.

Si la réponse au traitement par le levetiracetam n'est pas suffisante, un relais par gabapentine, valproate ou encore pré gabapaline doit être envisagé. Une bithérapie ou une trithérapie est envisageable si épilepsie résistante. [81]

L'arrêt du traitement peut être proposé par l'équipe soignante mais il est nécessaire de le faire d'une manière progressive.

La surveillance régulière des patients traités par antiépileptiques est faite par des prises de sang pour vérifier les doses absorbées et afin de limiter la survenue d'effets indésirables. D'ailleurs des études ont pu montrer que la survenue de ces effets indésirables est plus fréquente chez les patients porteurs de tumeurs cérébrales que dans la population générale. [81]

La survenue de ces troubles neurologiques tels que la somnolence, les vertiges et la confusion etc. constitue un réel problème pour les patients.

Ces altérations cognitives peuvent être dues soit à la tumeur elle-même ; soit aux crises convulsives ou à la prise des médicaments anticonvulsivants et/ou anticancéreux.

Ajoutés à cela plusieurs de ces anticonvulsivants sont à métabolisme hépatique et certains d'entre eux sont des inducteurs enzymatiques tels que : la carbamazépine, le phénobarbital ou encore le topiramate à l'origine d'une accélération du métabolisme hépatique et la réduction de l'efficacité d'autres médicaments surtout de la chimiothérapie anticancéreuse.

Par contre le valproate est un inhibiteur enzymatique. A l'inverse, il peut majorer l'effet de certaines chimiothérapies voire augmenter leur toxicité.

Les anticonvulsivants de nouvelle génération (levetiracetam, gabapentine, pré gabaline) n'interagissent pas avec les complexes enzymatiques donc n'influencent pas l'efficacité et/ou la toxicité de la chimiothérapie ; ils doivent être privilégiés.

L'efficacité thérapeutique et l'absence d'interactions médicamenteuses avec les traitements oncologiques et/ou à visée symptomatique doivent être prises en compte lors du choix de la molécule anticonvulsivante. [57] [81]

### **VIII-1-3 PRISE EN CHARGE DES TROUBLES NEUROCOGNITIFS :**

Après l'annonce de la maladie et la mise en route du traitement anticancéreux ; la majorité des patients peuvent présenter des signes de souffrance psychologique à type d'anxiété, de dépression, d'insomnie voir même de psychoses ; et selon le siège de la lésion certains symptômes peuvent être provoqués par la maladie elle-même. [145]

En fonction de l'état émotionnel du patient, des benzodiazépines anxiolytiques (alprazolam, bromazepam, oxazepam, etc.) peuvent être indiquées.

En plus des troubles anxieux, le patient peut également souffrir d'insomnies. Les hypnotiques couramment appelés somnifères sont également utilisés afin d'augmenter et améliorer la qualité du sommeil et les plus utilisés sont les benzodiazépines à visée hypnotique.

Les antidépresseurs sont souvent indiqués et administrés aux patients qui souffrent de troubles dépressifs. Il permettent d'améliorer le moral des patients qui est souvent abaissé à cause du pronostic sombre et mauvais de leur maladie. Parmi ces antidépresseurs, on retrouve :

- Les ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) : fluoxétine (PROZAC®), citalopram (SEROPRAM®), escitalopram (SEROPLEX®), sertraline (ZOLOFT®), etc.
- Les tricycliques ou imipraminiques : amitriptyline (LAROXYL®), clomipramine (ANAFRANIL®), etc. [57]

Toutefois, si l'état mental du patient le requiert, un traitement antipsychotique peut être initié. Le neuroleptique de référence utilisé est l'halopéridol (HALDOL®) par voie orale ou injectable. Si l'agitation n'est pas suffisamment contrôlée, la prise en charge par un psychiatre et la mise en place d'un traitement neuroleptique plus adapté doit être envisagée. [81]

## **VIII-2 TRAITEMENT CHIRURGICAL :**

Grâce aux progrès et à l'implication des différentes spécialités ; entre autres les neuro-oncologues, pathologistes, radiologues et radiothérapeutes ; la prise en charge des glioblastomes est de plus en plus codifiée. [146]

La chirurgie d'exérèse tumorale est communément admise comme l'approche thérapeutique de première intention des glioblastomes.

En absence d'urgence et après discussion en RCP de neuro-oncologie, les patients doivent bénéficier d'une résection maximale et la plus précise possible tout en respectant les fonctions neurologiques. [144]

La résection maximale réalisable en toute sécurité est le principe de base recommandé dans la chirurgie du glioblastome dans l'ensemble des séries. [53]

La neurochirurgie occupe une place centrale dans la prise en charge de cette pathologie tout en permettant de réduire le volume tumoral et l'effet de masse (ponction d'un kyste ou dérivation du LCR.... etc.) pour améliorer l'état clinique du patient afin d'avoir aussi un diagnostic histologique et tout cela dans le but d'améliorer la médiane de survie. [97]

### **VIII-2-1 PLANIFICATION PRE-OPERATOIRE :**

La prise en charge des glioblastomes commence par une intervention chirurgicale destinée à établir un diagnostic histologique en faisant une résection maximaliste. Afin de minimiser les risques péri-opératoires une planification minutieuse doit avoir lieu avant que le patient ne soit emmené en salle opératoire.

Des IRM de haute qualité sont essentielles afin de développer le temps opératoire optimal en fournissant des connaissances sur la localisation du glioblastome ainsi que sa relation avec les structures vasculaires et les zones fonctionnelles éloquentes. [147]

Une évaluation clinique préopératoire doit inclure une évaluation du langage et évaluation sensitivomotrice de base effectuée 24 à 48 heures avant la chirurgie.

Une préparation médicamenteuse à base de corticoïdes ; anticonvulsivants et anticoagulants est nécessaire avant le geste chirurgical.

La planification préopératoire doit tenir compte de l'approche chirurgicale choisie et des techniques innovantes à utiliser (IRM fonctionnelle, neuronavigation, échographie peropératoire et cartographie cérébrale en condition éveillée. etc). [148]

### **VIII-2-2 LA CHIRURGIE D'EXERESE ET BIOPSIE :**

La décision d'offrir une résection maximaliste en toute sécurité dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, l'état de performance (KPS), le siège et le volume de la tumeur.

Chez les patients jugés capables de tolérer une intervention chirurgicale, une résection maximale sûre est préférée à la biopsie. Ainsi les recommandations actuelles suggèrent une résection optimale totale en première intention chez tous les patients opérables, les biopsies diagnostiques doivent être réservées aux patients porteurs de glioblastome pour lesquels une résection extensive ne peut être réalisée en toute sécurité dans le cas de situation en région profonde ou hautement fonctionnelle soit 30% des cas. [54]

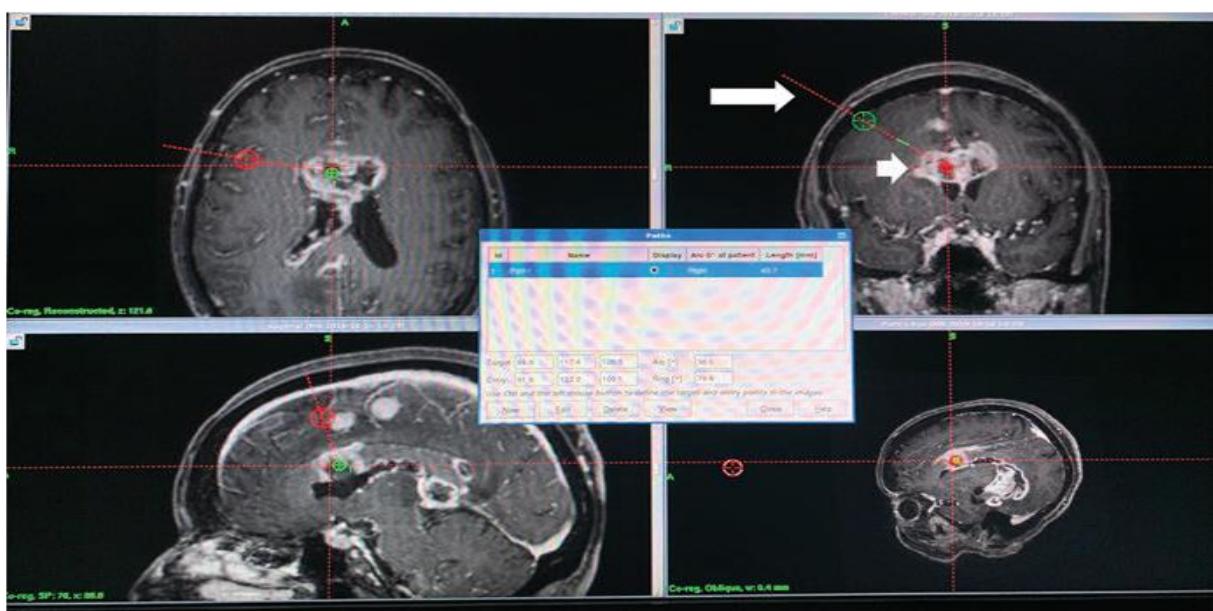
L'objectif principal de la biopsie est de confirmer le diagnostic du glioblastome. La quantité du tissu prélevée doit également être suffisante pour pouvoir effectuer certaines analyses de marqueurs moléculaires essentielles en particulier la détermination de l'état de la methylation du promoteur gène du O6-méthyl guanine-méthyl-transférase MGMT. Néanmoins il a été suggéré que la résection chirurgicale était un facteur pronostic favorable dans la survie à long terme des patients.

Au-delà de la simple décision d'opter pour une résection chirurgicale plutôt qu'une biopsie les travaux de SANAI ont permis de démontrer que l'étendue de la résection tumorale avait une corrélation intime avec la survie globale des patients. [149]

La valeur pronostique de la qualité d'exérèse a toujours été un sujet de discussion et il a été montré que l'absence d'un résidu tumoral à l'IRM postopératoire précoce améliore significativement et de manière indépendante la survie globale et sans récidive ainsi que la qualité de vie en levant l'effet de masse exercé par la lésion sur le cerveau. [54]

Dans une étude portée sur 952 cas de glioblastome pris en charge en France, la médiane de survie est de 14 mois, 11 mois et 5.2 mois après respectivement résection complète, résection partielle et biopsie. Ajouté à cela les patients ayant eu une résection complète bénéficient plus de l'effet du traitement adjuvant. [54]

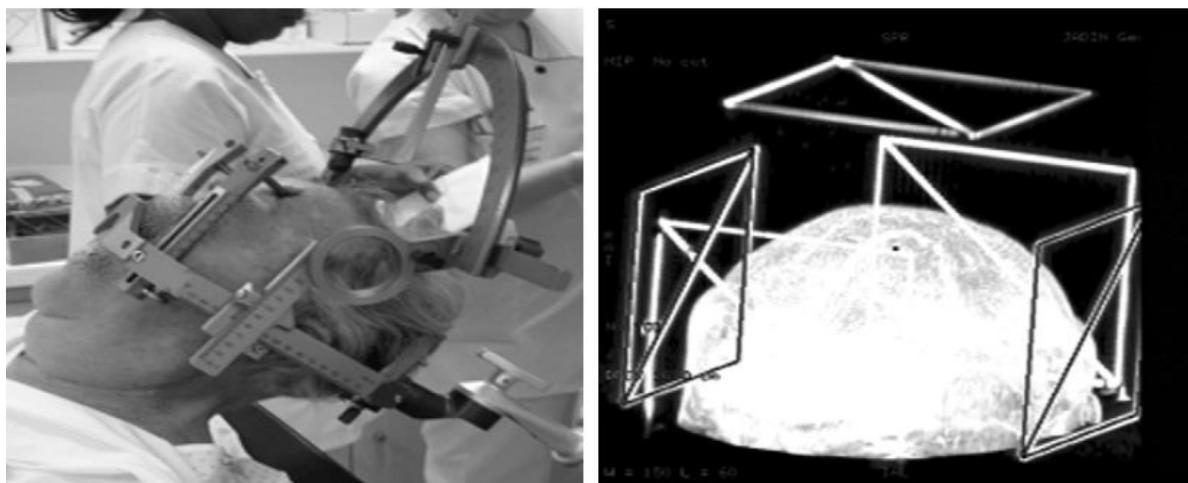
Pour les patients présentant de mauvaises performances cliniques préopératoires (KPS bas), un risque cardiovasculaire préopératoire élevé, des lésions multiples, et particulièrement pour ceux présentant des lésions profondes, la stratégie chirurgicale repose sur un prélèvement de la zone suspectée, via une seule fraise avec l'utilisation d'un cadre stéréotaxique ou plus récemment avec l'utilisation d'appareils de neuronavigation. (Figure 30). [150]



**Figure 30:** Biopsie stéréotaxique. Capture d'écran du poste de planification représentant une trajectoire (grande flèche) pour une biopsie stéréotaxique d'un glioblastome papillon (petite flèche). Une trajectoire optimale vise à échantillonner les régions contrastées de la lésion tout en évitant les vaisseaux et les ventricules, afin de minimiser les risques de complications postopératoires(E) [151]

Cette procédure peut être réalisée sous anesthésie locale, limitant ainsi les risques anesthésiques péri opératoires pour les patients peu performants. Pour la biopsie stéréotaxique basée sur un cadre, un cadre est fixé à la tête du patient sous anesthésie locale et le patient est soumis à un scanner ou une IRM. Les images du couple tête et cadre sont ensuite fusionnées dans un logiciel, et le chirurgien trace une trajectoire de prélèvement de la tumeur avec une canule fixée sur un

arc stéréotaxique en évitant les vaisseaux, les zones éloquentes et les ventricules (**Figure 31**). La procédure est simple et l'un des avantages est la courte durée du séjour à l'hôpital. [152]



**Figure 31** : Mise en place du cadre de la stéréotaxie sous anesthésie locale [152].

### VIII-2-3 TECHNIQUES D'AIDES A LA CHIRURGIE DU GLIOBLASOME :

Pendant de très nombreuses années l'évaluation de la qualité d'exérèse a reposé uniquement sur « **l'impression du chirurgien** ». Ce dernier se basait sur la coloration, la consistance et le caractère ou non hémorragique du tissu en fin de résection. Toutefois des discordances importantes par comparaison avec l'IRM post opératoire précoce ont été démontrées avec une surestimation de l'exérèse par le chirurgien de près de 30 %. Au cours des vingt dernières années, de nouvelles techniques se sont développées pour aider le neurochirurgien à optimiser l'exérèse chirurgicale. Toutes constituent une aide précieuse, mais gardent certaines limites. [54]

Il existe plusieurs outils et stratégies per opératoire développés actuellement pour améliorer l'étendue de la résection tumorale et obtenir une exérèse optimale de la lésion. Ces options comprennent : l'échographie préopératoire isolée ou associée à la neuronavigation ; la cartographie cérébrale et la résection chirurgicale guidée par fluorescence. [153]

#### VIII-2-3-1 LA NEURONAVIGATION :

Actuellement, la neuronavigation est omniprésente dans les blocs opératoires neurochirurgicaux, permettant des approches chirurgicales sur mesure et des craniotomies plus petites, en particulier pour les procédures neuro-oncologiques. Le principe général de cet outil complémentaire est de permettre la localisation spatiale de structures intracrâniennes et de

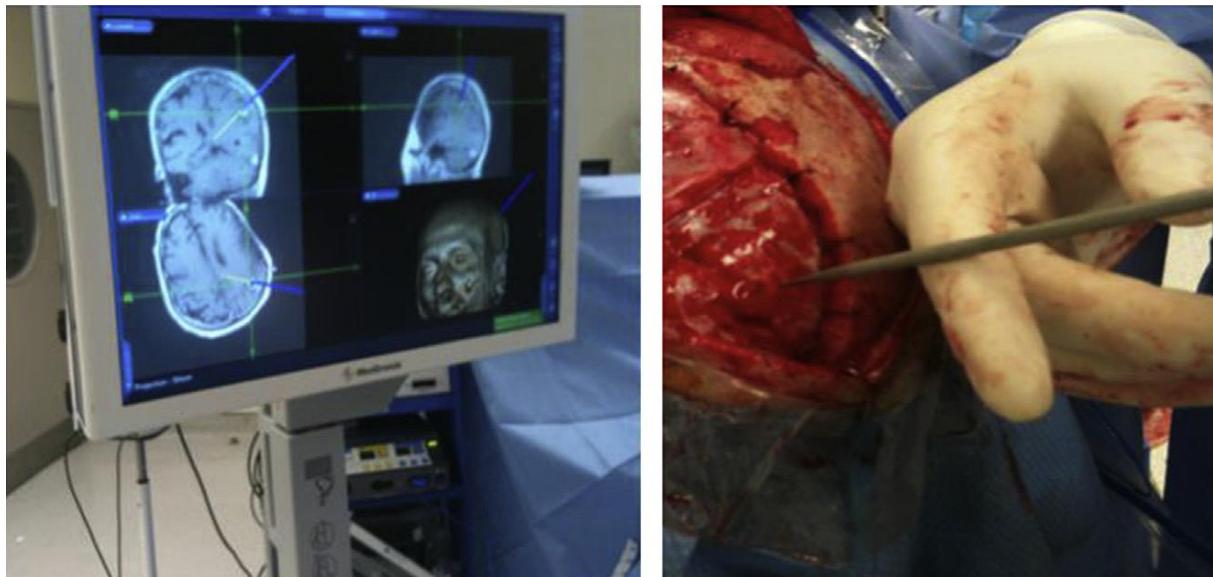
zones cérébrales particulières, jouant ainsi un rôle important en aidant le neurochirurgien à adapter les approches à diverses pathologies intracrâniennes. [153]

Les dispositifs de navigation stéréotaxique sans cadre ont été un outil indispensable pour l'exérèse des tumeurs par les neurochirurgiens depuis qu'ils ont été décrits par Barnett et ses collègues en 1993 [154]. A l'heure actuelle, deux appareils couramment utilisés sont le Stealth Station S7 (Medtronic) et le Brainlab Courbe (Brainlab) (**Figure 32**)

Le système se compose généralement d'une caméra ou d'une antenne infrarouge qui identifie une référence fixe à proximité ou en contact étroit avec la tête du patient immobilisé par une tête à prise osseuse (pour les chirurgies intracrâniennes comme le GBM) et d'un écran tactile qui affiche le scanner préopératoire. Et/ou des images IRM avec la représentation de la pointe de la sonde de neuronavigation ; ou une paire d'instrument chirurgical +objet reconnaissable par caméra. L'enregistrement est réalisé grâce à l'utilisation de repères cutanés ou d'un enregistrement de surface au laser. Le chirurgien utilise un pointeur métallique sur le cuir chevelu pour faciliter la planification de la craniotomie et de l'incision. Le guidage per opératoire est effectué à l'aide d'un pointeur métallique stérile dans le champ opératoire pour identifier les structures anatomiques et les limites tumorales (**Figure 33**) [154]



**Figure 32:** Medtronic Stealth Station S7 (la gauche) et Courbe Brainlab (droit). [154]



**Figure 33:** Exemple représentatif de l'utilisation peropératoire de la StealthStation S7. [154]

Une fois que l'inscription satisfaisante du patient est confirmée (la gauche), le pointeur stérile est placé sur une zone d'intérêt (droit), qui correspond aux IRM préopératoires du patient. (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota.)

Malgré les avantages, il existe plusieurs limites importantes à la neuronavigation lors de la résection de GBM. Premièrement, l'enregistrement des patients peut être imprécis, ce qui entraîne des retards dans le flux de travail de la salle d'opération. [154] Deuxièmement, l'entrée d'air atmosphérique dans la voûte crânienne, la réduction tumorale et l'utilisation de solutions hyperosmolaires peuvent potentialiser le déplacement du cerveau, ce qui exacerbe les erreurs d'enregistrement. Des erreurs de navigation d'un centimètre ou plus ont été signalées. Ces divergences peuvent limiter la capacité du neurochirurgien à enlever la tumeur et augmenter la fréquence des résections sub-totales ou partielles. De plus, le risque de léser les zones éloquentes du cerveau est accru avec une navigation imprécise. Troisièmement, il n'existe actuellement aucune méthode fiable pour tenir compte des imprécisions de navigation causées par la distorsion cérébrale causée par l'effet de masse, la variabilité anatomique individuelle ou la réorganisation fonctionnelle causée par la plasticité corticale et sous corticale. [153]

Récemment, des efforts ont été faits pour contourner ce problème, avec l'adoption de l'imagerie échographique peropératoire, permettant, entre autres ressources, de corriger cet effet avec l'imagerie peropératoire en temps réel. [151]

Il est avantageux de visualiser en préopératoire et peropératoire les voies fonctionnelles et leurs relations spatiales avec un glioblastome.

L'IRM per opératoire peut aussi être pratiquée mais la taille de l'appareil et son coût financier limitent son utilisation.

La neuronavigation est une bonne alternative puisqu'elle permet de visualiser le cerveau du patient en 3D. [81]

### **VIII-2-3-2 CARTOGRAPHIE CEREBRALE ET CHIRURGIE EVEILLEE :**

L'objectif de la chirurgie moderne du glioblastome est une résection sûre et maximale. Les neurochirurgiens sont parfaitement conscients des effets négatifs dramatiques des déficits neurologiques postopératoires sur la survie. Et la qualité de vie. En revanche, la réalisation d'une résection complète ou presque complète d'une tumeur rehaussée a été associée à une survie améliorée chez les patients atteints de glioblastome. La résection tumorale utilisant la technique de chirurgie éveillée peut permettre aux chirurgiens oncologues d'augmenter l'étendue de la résection tout en minimisant les risques de déficit neurologique. Néanmoins, comme toute autre technique chirurgicale, une compréhension approfondie de son indication, de son application, de ses limites et de ses résultats est nécessaire pour que le chirurgien entreprenne son utilisation. [155]

Dans la pratique courante, la chirurgie éveillée a été utilisée pour les tumeurs situées dans ou à proximité du lobule paracentral, de l'insula, du lobe frontal dominant, du lobe temporal dominant et de la région péricalcaréenne dominante. D'autres chirurgiens ont également rapporté l'utilisation de la chirurgie éveillée pour les tumeurs pariétales dominantes, tumeurs proches des radiations optiques, et des tumeurs près du cortex visuel.

Les patients dont la fonction corticale éloquente est préservée ou partiellement préservée sont des candidats idéaux pour une chirurgie éveillée car l'objectif est de maintenir ou d'améliorer la fonction préopératoire grâce à la résection tumorale. [155]

Les contre-indications absolues à une chirurgie éveillée comprennent une toux persistante non contrôlée, une dysphasie sévère (c'est-à-dire  $> 25\%$  d'erreurs de dénomination malgré un essai préopératoire de dexaméthasone et de mannitol), de gros glioblastomes avec effet de masse entraînant un décalage de plus de 2 cm de la ligne médiane ou une hémiplégie. [153]

Dans le reste des circonstances, il existe des solutions et des stratégies à ces obstacles. Les patients présentant une altération sévère du langage ou de la fonction motrice préopératoire ( $> 25\%$  d'erreurs de dénomination et  $< 2$  sur 5 de la fonction motrice) peuvent être traités par des corticostéroïdes à forte dose (dexaméthasone, 4 à 8 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures) et/ou des diurétiques osmotiques (mannitol 20 %, 30 g toutes les 6 heures pendant 48 à

72 heures) suivi d'une réévaluation de la fonction préopératoire. Les patients obèses, y compris les personnes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 35, peuvent être traités avec un masque laryngé pour prévenir l'hypercapnie. Les patients souffrant d'anxiété généralisée ou d'antécédents psychiatriques graves non traités doivent être traités avec des antidépresseurs et des médicaments stabilisateurs de l'humeur avant la chirurgie. Toutes les crises doivent être bien contrôlées avant une chirurgie éveillée, compte tenu du risque de crises induites par la stimulation peropératoire lors de la cartographie peropératoire. Les convulsions peropératoires peuvent être traitées avec solution topique de Ringer glacée appliquée sur le cortex. [153]

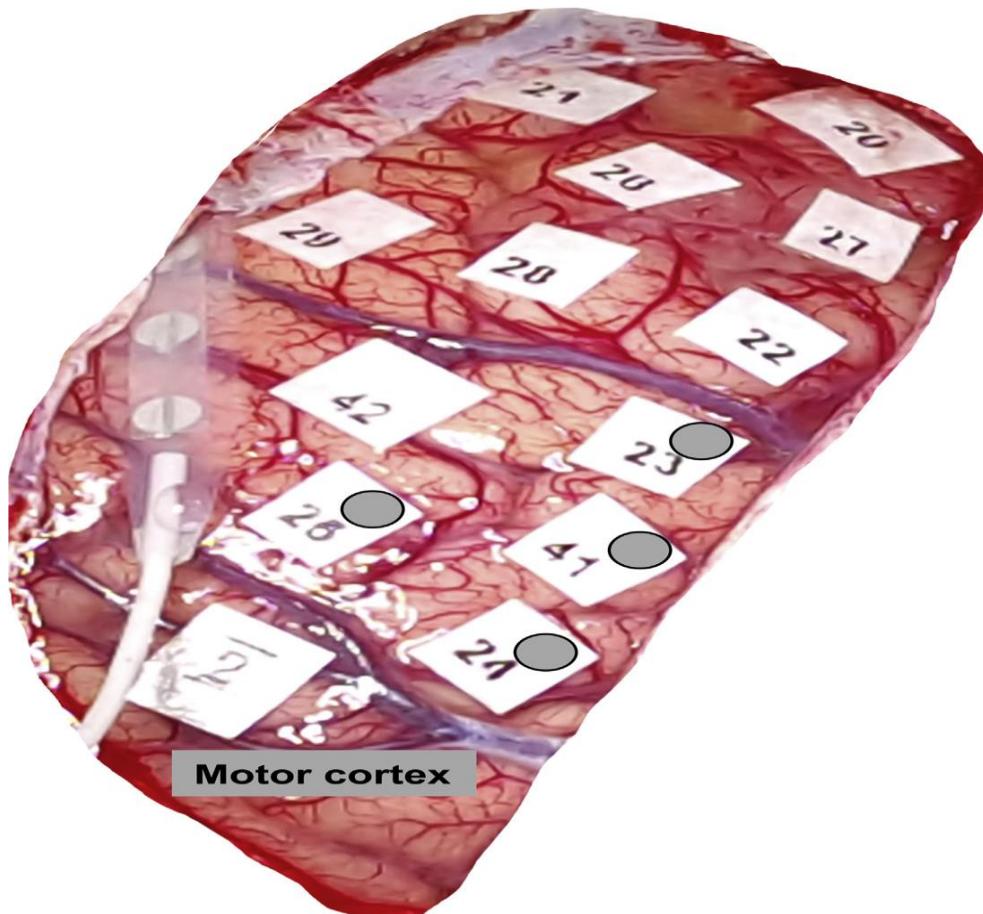
De plus, le propofol, le diazépam ou le lorazépam par voie intraveineuse (IV) doivent être prêts pour une administration rapide au besoin. Les nausées doivent être traitées avec des médicaments antiémétiques tels que le chlorhydrate d'ondansétron ou la scopolamine. [148]

L'évaluation préopératoire avant une chirurgie éveillée pour un glioblastome comprend l'imagerie fonctionnelle et anatomique, le langage de base et les tests sensorimoteurs, l'évaluation de la neuroanesthésie et le conseil et l'éducation du patient. Des évaluations linguistiques de base sont effectuées par neurophysiologie chirurgicale ou orthophonie 24 à 48 heures avant la chirurgie pour des tâches telles que la dénomination d'images, la dénomination réactive ou la lecture, selon l'emplacement de la tumeur. [148]

La cartographie peropératoire impliquait à l'origine de grandes craniotomies dans le but de trouver des sites positifs pour le langage et la motricité. L'objectif global était d'effectuer une exposition focalisée englobant la lésion avec une marge de 2 cm.

La stimulation corticale dépolarise une zone focale du cerveau, qui excite les neurones locaux par diffusion de courant en utilisant à la fois la propagation orthodromique et antidromique. La stimulation bipolaire à l'aide d'une pointe de 2 mm avec une séparation de 5 mm permet une diffusion locale et une cartographie plus précise. [153] La cartographie commence par un courant de stimulation de 1,5 à 2 mA à l'aide d'un générateur de courant constant qui délivre des ondes carrées biphasiques de 1,25 milliseconde en trains de 2 à 4 secondes à 50 ou 60 Hz. Des marqueurs numériques sont placés sur le champ opératoire espacés de 1 cm (**Figure : 34**). L'électrocorticographie est utilisée pour surveiller l'activité épileptique subclinique et détecter les potentiels après décharge, ce qui améliore la précision de la cartographie. Toutes les tâches linguistiques sont répétées au moins 3 fois par site cortical, et un site positif est défini comme l'incapacité de compter, de nommer des objets ou de lire des mots pendant la stimulation au moins 66 % des fois. [156] La cartographie linguistique cherche à identifier les sites responsables de l'arrêt de la parole, de l'anomie et de l'alexie avec des tests de stimulation.

L'arrêt de la parole est défini comme l'arrêt du comptage des nombres sans réponse motrice simultanée. La dysarthrie se distingue de l'arrêt de la parole par l'absence de contractions musculaires involontaires affectant la parole. [153]



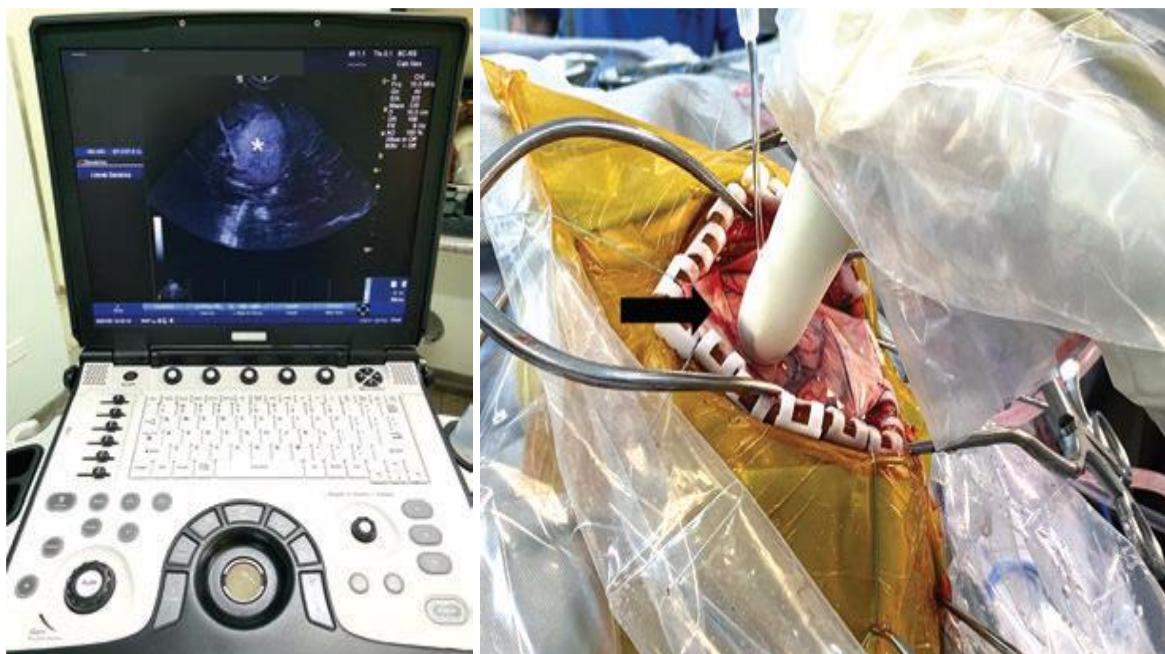
**Figure 34:** Cartographie de la stimulation corticale directe pour l'identification des zones fonctionnelles. [153]

La cartographie est effectuée par intervalles de 1 cm. Dans ce cas peropératoire, le cortex moteur primaire était postérieur à la tumeur et les sites de langage positifs (un changement de la fonction du langage pendant la stimulation) sont identifiés par des cercles gris. Ces sites sont conservés lors de la résection

### VIII-2-3-3 ECHOGRAPHIE PER OPERATOIRE :

L'échographie cérébrale per-opératoire est une technique utilisée pendant la chirurgie du glioblastome, une tumeur cérébrale agressive. Elle permet au neurochirurgien de donner une estimation plus au moins précise de la localisation de la tumeur afin de mieux guider la résection en temps réel, de vérifier l'étendue de l'exérèse en détectant d'éventuels résidus tumoraux. [151]

C'est une machine omniprésente dans la plupart des centres chirurgicaux du monde, l'échographie constitue un complément intéressant à la neurochirurgie en général et particulièrement à la chirurgie du glioblastome. Sa rentabilité est l'absence de nécessité d'adaptations d'infrastructure – comme celles requises pour la mise en œuvre de l'IRM – permettent un suivi en temps réel des lésions cérébrales, telles que le glioblastome, sans subir l'influence d'un changement cérébral. Des améliorations récentes permettent une cartographie avancée 3D des lésions, l'utilisation de techniques d'amélioration du contraste et également un couplage avec des appareils de neuronavigation, limitant les effets d'un tel changement cérébral. [157] Un autre aspect important de cet adjuvant chirurgical est la possibilité de détection précoce de complications, telles qu'une hémorragie du lit tumoral, après la fermeture de la dure-mère et avant la fixation du lambeau osseux. Une des limites de son utilisation est sa dépendance aux compétences du chirurgien qui utilise le dispositif, mais la courbe d'apprentissage n'est pas aussi longue que pour d'autres techniques neurochirurgicales (Figure 35). [54]



**Figure 35:** Imagerie échographique peropératoire (a) Photographie peropératoire du champ opératoire d'un gros glioblastome frontal avec la sonde échographique recouverte d'un pansement plastique stérile (flèche noire). (b) Aspect échographique de la tumeur, mettant en évidence une lésion hyperéchogène (étoile) [151]

### VIII-2-3-4 IRM PER OPERATOIRE (iMRI) :

L'utilisation de l'iMRI a été plus largement mise en œuvre pour la résection du GBM au cours de la dernière décennie, depuis son introduction à la fin des années 1990. Les principaux

objectifs de l'iMRI sont de mettre à jour l'imagerie source pour l'utilisation de la neuronavigation (minimiser le déplacement du cerveau) et d'identifier tout résidu tumoral prenant le contraste. [158]

De nombreuses études ont tenté de quantifier l'effet de l'iMRI sur l'étendue de la résection du glioblastome. [153] Hirschberg et ses collègues ont fourni une analyse rétrospective de 32 patients atteints de GBM et ont montré que le groupe iMRI avait une survie médiane de 14,5 mois contre 12,1 mois pour le groupe témoin. Lenaburg.Napolitano et ses collègues ont rapporté 94 résections de GBM sur une période de 5 ans. Ils ont comparé l'utilisation de l'iMRI par rapport à l'imagerie conventionnelle et ont constaté que le taux de résection augmentait de 17,8 % jusqu'à 73,2 % de résection totale/résection quasi totale. Cette plus grande résection maximale, à son tour, a conduit à une plus grande survie globale, avec une survie médiane de 15,26 mois pour le groupe résection totale/résection quasi-totale contre 10,26 mois pour le groupe de résection partielle. [159]

Une limite majeure de cet adjuvant est la nécessité d'une infrastructure institutionnelle audacieuse, de ressources monétaires et de protocoles bien établis pour les équipes d'anesthésie, chirurgicales et infirmières afin d'utiliser l'iMRI dans les meilleures conditions. [160]

### VIII-2-3-5 CHIRURGIE GUIDEÉE PAR FLUORESCENCE :

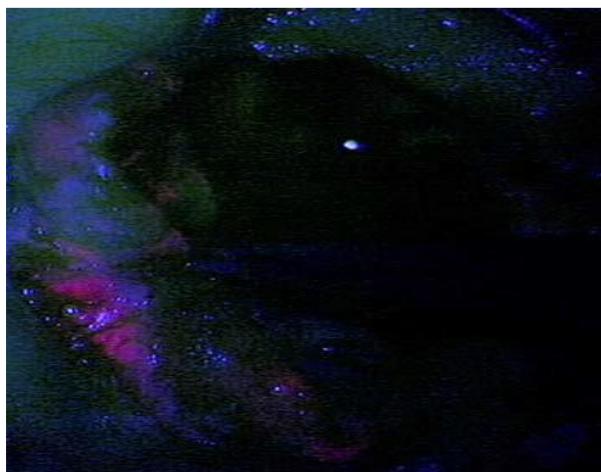
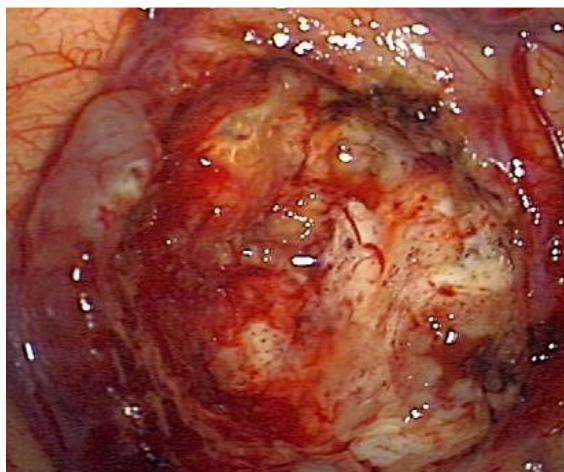
La première publication en neurochirurgie sur l'utilisation de l'imagerie optique de fluorescence remonte à 1948. Le développement de ces techniques en chirurgie tumorale cérébrale a été limité par le manque de spécificité et le caractère parfois toxiques des fluorofores employés. [54]

Le glioblastome étant typiquement une lésion cérébrale infiltrante, il existe une difficulté sousjacente à différencier la tumeur du tissu cérébral environnant. Une stratégie pour améliorer la sécurité maximale de la résection tumorale consiste à utiliser des colorants fluorescents, tels que l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) – une substance de plus en plus populaire, avec son utilisation initialement décrite à la fin des années 1990 et administrée par voie orale. [161]

L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) est un précurseur d'acide aminé non fluorescent peu coûteux qui produit une accumulation de protoporphyrine fluorescente IX dans les cellules de glioblastome. Le taux intracellulaire de protoporphyrine IX atteint son maximum 6 heures après l'administration et reste augmenté pendant 12 heures. [162]

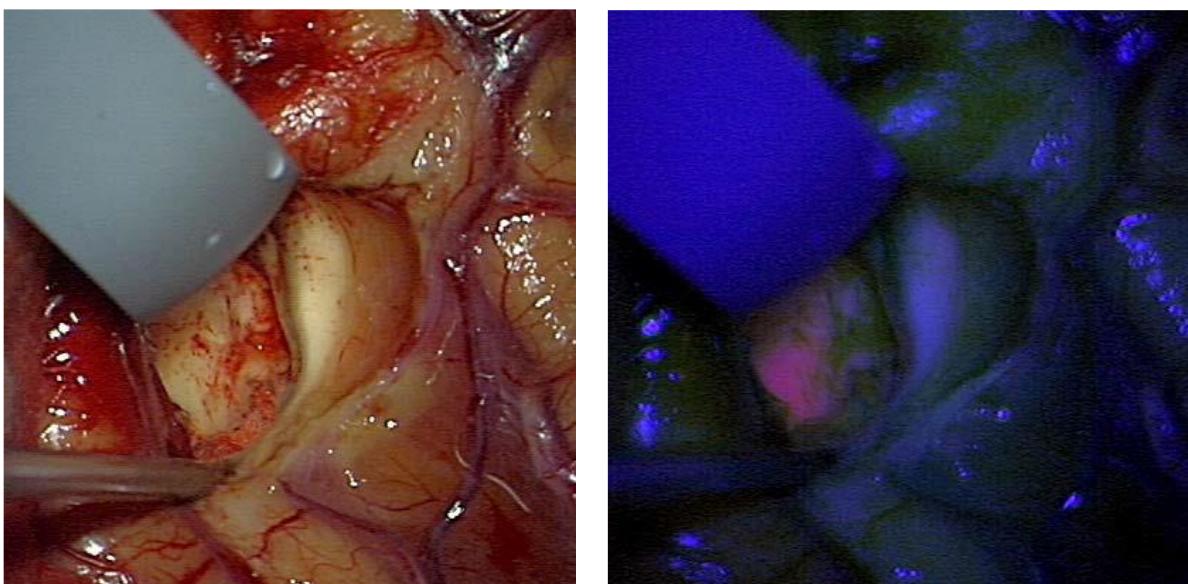
Cette technique à l'avantage de la simplicité. Trois heures avant le début de l'induction le patient absorbe oralement la molécule contenant du 5-ALA (Gliolan®) L'utilisation d'un microscope opératoire possédant un système de filtres optiques spécifiques pour obtenir les longueurs d'ondes adéquates d'excitation et de réémission de l'énergie lumineuse permet d'identifier avec précision le glioblastome et l'infiltration tumorale périphérique inaccessible à l'œil nu. Cette dernière apparaît sous la forme d'une fluorescence rosée d'intensité variable. L'exérèse chirurgicale est théoriquement complète lorsque toute la fluorescence a disparu. [54]

Un essai clinique de phase III portant sur des patients suspects de glioblastome opérés en utilisant soit la microchirurgie à lumière blanche conventionnelle, soit la chirurgie guidée par fluorescence assistée par le 5-ALA a révélé que 65 % des patients traités par le 5-ALA avaient subi une résection totale brute, contre 36 % des patients traités par microchirurgie classique à la lumière blanche. Les patients de l'étude ont donc connu une amélioration de 50 % de la survie sans progression à 6 mois (41,0 % contre 21,1 %). [162]



A. Vue opératoire sous microscope en lumière blanche en cours d'exérèse: tumeur bien visible.

B. Vue opératoire sous microscope en fluorescence : forte fluorescence au niveau de la tumeur.



**Figure 36:** Technique de fluorescence [54]

- C. Vue opératoire en fin d'exérèse sous microscope en lumière blanche : absence de tumeur visible.
- D. Vue opératoire en fin d'exérèse sous microscope en fluorescence : fluorescence rosée témoignant de la persistance d'une infiltration tumorale.

Bien que le 5-ALA soit considéré comme sûr et avec des effets secondaires minimes signalés, il n'est toujours pas facilement disponible dans le monde entier et il existe également un besoin de matériel spécifique (c'est-à-dire des microscopes capables de visualisation fluorescente), limitant ainsi son utilisation.

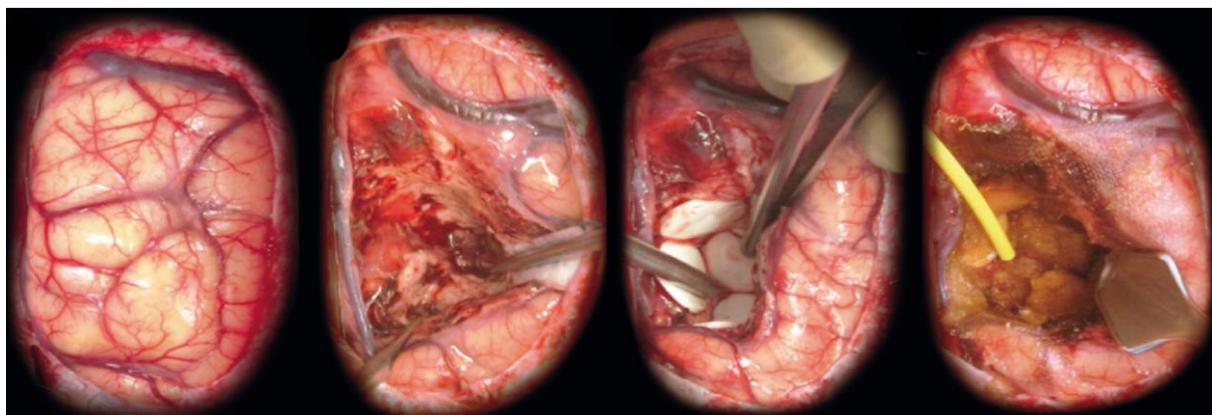
### **VIII-2-3-6 CHIRURGIE GUIDEÉE PAR MICROSCOPE CONFOCALE :**

C'est une technique développée très récemment qui permet d'avoir une image architecturale des tissus et de l'ultrastructure cellulaire. Après injection d'une molécule fluorescente, une sonde miniaturisée ou un endoscope contenant des milliers de fibres optiques et véhiculant un faisceau laser émettant une longueur d'onde d'excitation adaptée au fluorofore est appliquée sur le tissu à étudier. La visualisation en temps réel sur un écran de véritables coupes histologiques *in vivo*. Plusieurs travaux ont montré la sensibilité de ce système dans différentes spécialités notamment digestive, urologique et ORL en comparant les images obtenues en microscopie confocale et les coupes histologiques. Le diagnostic de nature tumorale a été possible avec le microscope confocal dans 90 % des cas. [54] Dans les tumeurs cérébrales, des

publications récentes ont mis en évidence une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic du type histologique ainsi que de l'infiltration tumorale dans les glioblastomes. Différentes molécules ont été testées : vert d'indocyanine, fluorescéine... [163] Le 5-ALA très spécifique des gliomes semble encore plus prometteur.

### VIII-2-3-7 CHIMIOTHERAPIES IN SITU :

L'exérèse chirurgicale doit être proposée à tous les patients, dès qu'elle est faisable. Au cours de l'exérèse chirurgicale, une chimiothérapie in situ peut être implantée dans le site opératoire, sur les parois de la cavité de résection, sous la forme d'implants biodégradables libérant un agent cytotoxique appelé Carmustine [164] (Figure 37). L'implantation de Carmustine doit être envisagée lors du traitement chirurgical des glioblastomes nouvellement diagnostiqués et récidivants lorsqu'une exérèse totale ou subtotale (c'est-à-dire, emportant au moins 90 % de la prise de contraste visible en IRM) est effectuée. La mise en place du Gliadel exige la preuve anatomo-pathologique préalable ou extemporané du diagnostic de glioblastome. [165]



**Figure 37:** Exemple d'une chimiothérapie in situ par implantation de Carmustine. [165]

Cette chimiothérapie in situ offre plusieurs avantages : [165]

- une continuité de la thérapeutique entre le traitement neurochirurgical et le début du traitement oncologique adjuvant par radiothérapie et chimiothérapie systémique ;
- un gain de 2 mois sur la médiane de survie lié à l'administration d'un traitement oncologique supplémentaire ;
- une augmentation du taux de patients survivants à 2 et 3 ans. [164]

Il faut tenir compte des complications possibles (poussée d'œdème peu sensible aux corticoïdes retard de cicatrisation, abcès, fuite du LCR méningite, crises convulsives, détérioration neurologique et hydrocéphalie) pouvant, quand elles surviennent concourir à l'altération de la

qualité de vie [145] et au retard de la radiothérapie. Dans une autre étude cependant, les complications n'apparaissent pas plus fréquentes si chirurgie sans gliadel. [145]

La décision de mettre en place les implants de Carmustine n'était pas randomisée et laissée à l'appréciation du neurochirurgien en accord avec les principes suivants :

- respect des recommandations en vigueur à l'époque ;
- possibilité de réaliser une exérèse subtotale ou totale à partir des données de l'IRM multimodale préopératoire ;
- obtenir le consentement éclairé du patient avant l'intervention ;
- analyse anatomo-pathologique extemporanée confirmant le diagnostic de gliome de haut grade.

[165]

### VIII-2-3-8 Radiochirurgie :

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques est une option pour augmenter localement la dose d'irradiation. Elle permet de délivrer en une seule (radiochirurgie) ou un petit nombre de séances une forte dose dans un petit volume. Le fort gradient permet de limiter la dose aux pourtours de la zone irradiée et ainsi de limiter le risque de complications. Cependant, les tumeurs gliales pourraient être considérées comme de mauvaises candidates à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques pour plusieurs raisons : d'une part, ces tumeurs sont hypoxiques, et donc a priori faiblement répondeuses aux irradiations délivrées en peu de fractions ; d'autre part, elles infiltrent le tissu sain, ce qui est contradictoire avec la décroissance rapide de la dose.

[166]

Dans l'essai de Souhami et al. Qui randomisait la radiochirurgie et l'absence de radiochirurgie en complément d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et d'une chimiothérapie, 92 % des rechutes se sont développées au moins localement dans le groupe avec la radiochirurgie contre à 95 % dans le groupe sans radiochirurgie. [167] En dépit de certains arguments radiobiologiques, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a été poursuivie pour des raisons complémentaires :

- le site de récidive des gliomes est compatible avec une irradiation à forte dose dans un faible volume ;
- la réponse insuffisante de la radiothérapie externe et des résultats encourageants de la curiethérapie ;

- la radiothérapie en conditions stéréotaxiques trouve aussi son intérêt dans le caractère ambulatoire, une procédure courte et relativement peu invasive et son assez bonne tolérance.

[167]

### **VIII-2-3-9 ULTRASONS FOCALISES DE HAUTE INTENSITE (HIFU) :**

La thérapie par faisceaux ultrasonores focalisés de forte intensité (HIFU/High Intensity Focused Ultrasound) est une nouvelle technique d’ablation tissulaire, fondée sur la focalisation de faisceaux ultrasonores de forte intensité. L’HIFU réalise une destruction tissulaire par ablation thermique (nécrose tissulaire par coagulation thermique) avec une précision millimétrique.

L’HIFU transcrânien retrouve un intérêt dans les années 1990, grâce surtout aux progrès réalisés par les physiciens dans la correction des aberrations crâniennes. Théorisés par Mathias Fink, les algorithmes dits « de retournement temporel » vont donner un nouveau départ à la technique. Deviennent alors imaginables de nombreuses applications médicales, dans des domaines aussi variés que la cancérologie, la pathologie fonctionnelle, la thrombolyse, la neuromodulation, la thérapie génique...[168]

La principale utilisation visée par l’HIFU est le traitement des tumeurs intracrâniennes. L’HIFU se positionne comme une alternative à la radiothérapie stéréotaxique (radiochirurgie) par gamma-knife ou par accélérateur linéaire. L’idée est de remplacer les faisceaux d’irradiation par des faisceaux d’ultrasons, créant une lésion thermique, ce qui a l’avantage d’éviter les rayonnements ionisants. Contrairement au gamma-knife, la taille de la lésion n’est pas un obstacle en soi. L’essentiel est le caractère bien circonscrit de la lésion à traiter. Des lésions multiples ou récidivantes pourraient aussi être candidates à ce traitement. Autre avantage par rapport à la radiothérapie, l’effet thérapeutique est susceptible d’être immédiat. [169]

### **VIII-2-3-10 THERAPIE THERMIQUE INTERSTITIELLE PAR LASER (LITT):**

LITT est une modalité thérapeutique stéréotaxique peu invasive qui est de plus en plus acceptée grâce aux progrès de la stéréotaxie et de la neuroimagerie ; introduite pour la première fois par Brown en 1983, qui a été relancé au cours des deux dernières décennies en raison des progrès récents technologiques dans le laser et l’IRM. Pour les patients atteints de tumeurs profondes ou de multiples comorbidités médicales, ou pour ceux qui ne souhaitent pas subir une résection chirurgicale ouverte, LITT peut être une option de traitement efficace. [170] La nature peu invasive de cette thérapie, associée à la cytoréduction et à l’ouverture de la BHE, offre un net

avantage par rapport aux approches chirurgicales ouvertes standard chez ces patients. À l'heure actuelle, il existe des preuves modérées à l'appui de l'innocuité et de l'efficacité de L'ITT chez des patients sélectionnés atteints de récidive de glioblastome. Pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué, il existe encore peu d'études cliniques soutenant le rôle du LITT. Les futures études prospectives permettront de mieux définir le rôle du LITT chez les patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué ou récidivants. [171]

### **VIII-2-4 IMAGERIE POST OPÉTAOIRE :**

Après l'intervention chirurgicale, le patient est généralement admis en unité de soins intensifs (USI) ou plus récemment, selon des protocoles spécifiques, dans des services de neurochirurgie dans lesquels le personnel est familiarisé avec les routines de soins des patients opérés de glioblastome, si aucun facteur de risque nécessitant une surveillance en USI n'était pas trouvé. [172]

Une attention particulière de la conscience est faite via une évaluation neurologique horaire de l'échelle de Glasgow, de la réaction pupillaire et des signes de déficits neurologiques, tels qu'une nouvelle hémiparésie. Si de nouveaux signes neurologiques sont détectés, le personnel de neurochirurgie est informé et un scanner cérébral d'urgence est réalisé pour évaluer une hémorragie postopératoire, une hydrocéphalie ou un œdème postopératoire. Le débit du drain sous-cutané est mesuré. Une surveillance systémique multimodale continue, des examens de laboratoire et d'imagerie sont également justifiés.

En fonction des ressources disponibles, une IRM postopératoire au gadolinium est réalisée dans les 48 heures suivant l'intervention chirurgicale afin d'évaluer l'étendue de la résection tumorale et d'apprécier le volume résiduel tumoral. [57]

Au-delà de 72heures après une chirurgie d'exérèse l'IRM cérébrale est dite tardive et généralement elle ne permet pas de distinguer une prise de contraste d'origine tumorale d'un phénomène inflammatoire post-opératoire. [57]

L'exérèse tumorale est qualifiée de :

- Complète ou totale en l'absence de prise de contraste visible sur l'IRM postopératoire ;
- Subtotale lorsqu'il y a entre 90 et 98% (selon les auteurs) du volume tumoral qui a été réséqué ;
- Partielle si moins de 90% du volume tumoral a été réséqué ;
- Supra-totale si l'exérèse est totale ou complète et passe à distance de l'anomalie FLAIR (ou T2). [57]

Si l'établissement ne dispose pas d'IRM. Si une IRM conventionnelle n'est pas disponible pour l'imagerie postopératoire, un scanner cérébral avec produit de contraste permet la fois d'exclure les complications postopératoires et d'estimer approximativement l'étendue de la résection. Les drains sous-cutanés sont généralement retirés le premier ou le deuxième jour postopératoire.

[151]

Dans l'établissement des auteurs, le transfert vers le service de neurochirurgie est accordé si aucune complication clinique ou neurologique n'est rencontrée et la sortie de l'hôpital survient généralement 2 à 3 jours après l'intervention chirurgicale. Cela dépend bien entendu des protocoles institutionnels et de l'état clinique général du patient. Si le patient est alité ou a besoin d'aide, un programme multidisciplinaire de réadaptation est activé et des discussions plus approfondies sur les options de soins de longue durée sont discutées avec la famille (c'est-à-dire, transfert vers un établissement de réadaptation ou de soins, si aucune condition pour l'évacuation à domicile est possible). [151]

### **VIII-2-5 COMPLICATIONS POST OPERATOIRES :**

Les complications postopératoires des patients atteints de glioblastome sont très variables, mais elles peuvent être classées comme complications cliniques liées à l'acte opératoire. Parmi les premières, la complication la plus courante signalée dans une vaste série rétrospective de 16 530 interventions chirurgicales pour des glioblastomes était un accident vasculaire cérébral iatrogène (incidence de 16,3 pour 1 000 cas), suivi d'une hémorragie ou d'un hématome (incidence de 10,3 pour 1 000 cas) et d'une méningite postopératoire (incidence de 10,3 pour 1 000 cas). De rares cas de chirurgie du mauvais côté ont été rapportés (moins de 0,7 pour 1000 cas). [173]

Le risque de complications cliniques était plus élevé en cas de complication chirurgicale et les plus fréquentes étaient les infections urinaires, suivies par la pneumonie, la thrombose veineuse profonde et enfin avec la même incidence l'embolie pulmonaire, l'insuffisance rénale aiguë et l'infarctus du myocarde. [173]

Une revue de la littérature sur les effets indésirables de la chirurgie des glioblastomes a révélé que les complications variaient entre 9 % et 40 %, avec des taux de mortalité globaux de 1,5 à 16 %. Les auteurs ont rapporté que la thrombose veineuse profonde était la complication la plus courante, avec une incidence allant de 0 à 20 %. [151]

Ainsi, s'attaquer aux causes potentielles de complications postopératoires peut exclure des périodes de séjour plus longues et ainsi diminuer le risque de mortalité. Cependant, en raison des caractéristiques intrinsèques des patients atteints de glioblastome, telles qu'un âge

d'apparition plus avancé, une vascularisation intense de la tumeur, un œdème cérébral environnant important et des déficiences fonctionnelles précoces, éviter les complications péri opératoires pose un défi important pour l'équipe interdisciplinaire. [151]

### **VIII-3 PROTOCOLE STUPP :**

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de glioblastome a été modifiée depuis les travaux et les publications de R. Stupp et son équipe en 2005 et 2009. Ces scientifiques ont mené un essai clinique comparant la radiothérapie seule à la combinaison radiothérapie et agent alkylant (temozolomide). [81]

Cette étude démontre un gain de survie significatif pour les glioblastomes nouvellement diagnostiqués ayant reçu le protocole Stupp, avec une toxicité supplémentaire moindre. En effet, la médiane de survie était de 14,6 mois dans le groupe radiothérapie associée au temozolomide contre 12,1 mois dans le groupe radiothérapie seule.

Par ailleurs, le taux de survie à deux ans était de 26,5% dans le premier groupe, en continuant le temozolomide sur 6 cycles après la radiothérapie, contre 10,4% dans le second groupe. Un traitement concomitant par radiothérapie et temozolomide a entraîné des effets toxiques hématologiques de grade 3 ou 4 chez 7 % des patients seulement.

Actuellement, le standard thérapeutique est défini par la résection chirurgicale optimale lorsque cela est possible puis l'association radiothérapie - temozolomide concomitant (phase d'induction) suivi d'un traitement adjuvant par temozolomide pour une durée de 6 mois (phase de consolidation). [57]

Le protocole Stupp (la radiothérapie et la chimiothérapie concomitante) doit être débuté 4 à 6 semaines après l'exérèse chirurgicale optimale sous réserve que la cicatrisation du scalp soit obtenue. En cas de simple biopsie la radiochimiothérapie concomitante est débutée rapidement après deux semaines. [144] L'influence du délai entre la chirurgie et le début de la radiothérapie sur la survie fait l'objet de controverses. Elle serait délétère, ou sans influence, voire bénéfique. [57]

Avant d'initier le traitement, une IRM (de centrage) est réalisée environ 10 jours avant la radiothérapie permettant ainsi d'apprécier le volume tumoral. [81]

#### **VIII-3-1 RADIOTHERAPIE :**

La radiothérapie est utilisée depuis longtemps dans le traitement du glioblastome pour améliorer à la fois le contrôle local et la survie, et elle reste une modalité importante. Actuellement, la radiothérapie conventionnelle après chirurgie délivre 60 Gy en fractions de 2 Gy sur 6 semaines

en association avec le témozolomide. [53] D'autres schémas posologiques ont été étudiés, mais sans bénéfice évident. En particulier, il n'y a aucune indication pour des doses fractionnées > 60 Gy. Le risque de nécrose radiologique en cas de chimiothérapie concomitante, en fonction du volume de cerveau irradié, et de la dose reçue par les structures critiques sont des considérations importantes. Par exemple, en cas d'atteinte du tronc cérébral ou de volume tumoral très important, une dose légèrement inférieure de 54 à 55,8 Gy en fractions de 1,8 Gy ou de 57 Gy en fractions de 1,9 Gy pourrait être utilisée. Les volumes tumoraux sont définis sur la base d'une imagerie IRM préopératoire et postopératoire avec des séquences T1 améliorées et de récupération par inversion atténuée par fluide (FLAIR)/T2 pour déterminer d'abord le volume brut de la tumeur. Il existe des variations mineures dans les marges cliniques du volume tumoral et pour l'utilisation de 2 phases (volumes primaires et boost) ou d'une phase (volume unique) pour la définition du volume cible, selon la pratique institutionnelle locale. [53] D'autres compléments ou nouvelles techniques pour délivrer des rayonnements ont également été étudiés. Jusqu'à présent, aucune n'a démontré une efficacité supérieure à la radiothérapie fractionnée standard.

Le bon déroulement d'une radiothérapie requiert un travail d'équipe où radiothérapeutes, radiophysiciens, dosimétristes, manipulateurs, infirmiers et aides-soignants sont sollicités.

La dose standard pour la radiothérapie classique définie par le protocole Stupp est de 60 Gy répartie en trente fractions de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant six semaines. En général, les séances sont quotidiennes mais ne sont pas programmées le weekend et les jours fériés. En pratique, la durée quotidienne d'une séance classique est de 10 à 15 minutes mais l'irradiation en elle-même ne dure que quelques minutes. La notion de volume maximal irradiable par organe doit être respectée. Ainsi, le tiers du SNC ne doit pas supporter plus de 60 Gy, les deux tiers de l'encéphale 50 Gy et la totalité du cerveau 45 Gy. [81]

### **VIII-3-1-1 PREPARATION DU TRAITEMENT :**

Scanner de dosimétrie avec injection de produit de contraste et IRM FLAIR avec T1 Gadolinium refaite au moment du centrage pour la fusion d'image. L'imagerie peut parfois constater une récidive précoce par rapport à l'IRM postopératoire immédiate.

- Une imagerie DICOM compatible avec un TPS (treatment planning system) de radiothérapie doit être réalisée (avis d'experts)
- Au minimum SPGR (facilite les reconstructions 3D), séquence T1 avec gadolinium, séquence FLAIR
- L'ensemble du crâne doit être évaluée et pas seulement les zones supposées d'intérêt

- En cas d'IRM pour la dosimétrie, le scanner se fait sans injection de produit de contraste, coupes de 2,5 mm. [144]

En cas d'association radiothérapie-chimiothérapie concomitante, la chimiothérapie débute le premier jour de la radiothérapie et se termine le dernier jour de la radiothérapie en cas de bonne tolérance biologique, digestive et cutanée. La chimiothérapie est prise également le week-end. [23]

### VIII-3-1-2 TECHNIQUE :

Contention thermoformée (reproductibilité  $\leq$  5 mm) (standard).

Contourage des volumes cibles et des organes sains (organes à risque : OAR) sur recalage d'images TDM-IRM

- faisceaux conformati<sup>n</sup>nels 3D, la modulation d'intensité (RCMI) est étudiée dans certains essais. Son utilisation peut être pertinente dans certains cas *d'a priori* meilleur pronostic (exérèse complète, sujet jeune, absence de déficit, promoteur de la MGMT méthylé, petit volume...)
- accélérateur linéaire de particules
- collimateur multi-lames
- traitement de tous les faisceaux tous les jours. [144]

### VIII-3-1-3 DOSES ET FRACTIONNEMENT :

En association avec le Témozolomide, la dose est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine. [23]

Chez les patients de plus de 70 ans, ou avec un status OMS < 2, quel que soit le statut MGMT plusieurs schémas peuvent être proposés :

- Une dose de 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy, 5 jours par semaine [175]
- Une dose 34 Gy en 10 fractions de 3,4 Gy, 5 jours par semaine [176]
- Une dose de 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy, 5 jours par semaines [177]

Récemment, il a été démontré dans un essai randomisé que le schéma 25 Gy en 5 fractions était non inférieur à la délivrance de 40,5 Gy en 15 fractions. [178] Cependant cet essai a été effectué pour des pays en voie de développement et son utilisation est discutable en Europe.

Chez les patients de plus de 70 ans ou avec un performance status OMS 0 à 2, un essai randomisé du NCIC (Institut National Canadien du Cancer) et de l'EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) a montré, lors de la présentation à l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2016 par Perry, le bénéfice de l'association

du Témozolomide concomitant et adjuvant à une radiothérapie hypofractionnée accélérée versus radiothérapie seule (EORTC 26062-22061) : avec une survie globale de 9,3 vs 7,6 mois et une survie sans progression de 5,3 vs 3,9 mois. [179]

### VIII-3-1-4 VOLUMES :

La délinéation des organes environnant le volume cible permet de les protéger d'un excès de dose et d'éviter les complications.

Les organes sont, en théorie, caractérisés soit par une architecture en série, soit par une architecture en parallèle, qui influence les contraintes de doses. Dans le premier cas, les effets secondaires seront principalement en relation avec la dose maximale (Dmax) (ou la near max dose : dose reçue par 2 % de l'organe) et la délinéation de la portion de l'organe située en regard du volume cible prévisionnel (PTV) pourra être suffisante. Dans le second cas, le volume recevant une certaine dose ou un pourcentage de dose ( $V_{x\text{ Gy}}$  ou  $V_{x\%}$ ), voire la dose moyenne (D moyenne), sera déterminant et l'organe devra donc être délinéé en totalité. Les conditions de délinéation sont également importantes et il conviendra d'utiliser le fenêtrage approprié. [180] Il est aussi nécessaire de rappeler l'importance de l'épaisseur de coupes (pour un organe ou une structure de petite taille, la qualité de délinéation sera d'autant meilleure que les coupes seront fines) et que la qualité du recalage d'image est fonction du nombre de coupes. Il est donc nécessaire d'adapter l'épaisseur de coupe de chacun des examens à l'objectif attendu. L'injection de produit de contraste ou les opacifications d'organe peuvent être utiles pour la délinéation. [180]

Avant les séances de radiothérapie proprement dites, le traitement comprend une séance de stimulation. Lors de cette séance, un examen d'imagerie (IRM ou scanner) délimite la zone à traiter ; on parle de (volume cible). Pendant ce repérage, la position du patient est soigneusement définie. Du matériel sera utilisé pour assurer l'immobilisation du patient et la reproductibilité des séances : contentions thermoformées, repose-têtes avec appui buccal, mousses polymérisables, cales personnalisées, etc. Ainsi, lors des différentes séances, le patient portera un masque de contention fabriqué sur mesure pour que sa tête ne bouge pas.

Vient ensuite l'étape dosimétrique où les médecins définissent comment doit être délivrée la dose. La distribution de la dose dans les volumes irradiés est alors calculée et optimisée.

C'est à ce niveau que les médecins déterminent la trajectoire du faisceau pour traiter la tumeur tout en épargnant les tissus sains. Cette étape aboutit au plan de traitement ou sont établies les modalités de délivrance : dose par séance, nombre et fréquence des séances, etc. la radiothérapie proprement dite peut ensuite débuter. [57]

Concernant les volumes cibles, l'EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) distingue :

- Le **GTV** (Gross Tumor Volume) : c'est le volume tumoral macroscopique correspondant à la tumeur rehaussée par le produit de contraste et/ou au lit opératoire ;
- Le **CTV** (Clinical Target Volume) : c'est le volume cible clinique correspondant au GTV auquel est ajoutée une marge pour prendre en compte les éventuelles extensions microscopiques de la maladie. Ainsi,  $CTV = GTV + \text{marge de 2 ou 3 cm}$ . L'EORTC propose 2 CTV avec une marge à 2 ou 3 cm ; le choix est laissé au radiothérapeute.
- Le **PTV** (Planning Target Volume) : c'est le volume cible de planification correspondant au CTV auquel est ajouté une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient pendant le traitement. Ainsi,  $PTV = CTV + \text{marge de 3 à 5 mm}$ . Il s'agit du volume utilisé pour l'irradiation. [81]

Les références restent les délinéations selon l'EORTC ou le RTOG.

#### Règle de l'EORTC : (Figure38)

- GTV gliome : prise de contraste sur l'IRM initiale ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle sur l'IRM postopératoire en séquence T1 avec injection de gadolinium.
- L'EORTC propose 2 CTV avec une marge à 2 ou 3 cm, le choix est laissé au radiothérapeute.
- CTV gliome: marge de 2 cm autour du GTV gliome (a)
- CTV gliome: marge de 3 cm autour du GTV gliome (b)
- $PTV \text{ gliome} = CTV + 3-5 \text{ mm}$ : volume (a) = 60 Gy
- $PTV \text{ gliome} = CTV + 3-5 \text{ mm}$ : volume (b) = 60 Gy



Figure 38: Règle de l'EORTC [144]

**Règle du RTOG : (Figure 39)**

- GTV gliome: anomalies en T2 ou FLAIR en incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle en IRM
- CTV gliome: marge de 2 cm autour du GTV gliome
- PTV gliome = volume (a) = 46 Gy
- GTV gliome réduit: prise de contraste ou cavité opératoire et prise de contraste résiduelle en IRM
- CTV réduit gliome: marge de 2,5 cm autour du GTV gliome réduit
- PTV gliome= CTV + 3-5 mm volume (b) = 14 Gy [144]

**Figure 39: Règle du RTOG [144]**

Certains auteurs ont comparé les sites de rechutes en fonction des volumes RTOG ou EORTC et des volumes définis dans leurs institutions. Ces derniers sont souvent inférieurs à ceux du RTOG et/ou de l'EORTC sans que les rechutes n'apparaissent plus fréquemment hors des volumes hautes doses. Cela a conduit à proposer des délinéations plus économies du tissu sain. [181] [182]

**Règles de délinéation de Mac Donald et al : [182]****▪ Volume initial**

- o GTVinitial : basé sur la séquence FLAIR de l'IRM: hypersignal
- o CTVinitial = GTVinitial + 0,5 cm, corrigé à l'anatomie
- o PTVinitial= CTVinitial + 0,3-0,546 Gy

**▪ Volume boost**

- o GTVboost : basé sur la séquence T1 gado: lit op/prise de contraste
- o CTVboost = GTVboost + 0,5 cm, corrigé à l'anatomie
- o PTVboost= CTVboost + 0,3-0,5 : 14 Gy.

**Règles proposées de l'ANOCEF [144]**

**Le GTV** (Gross Tumor Volume) correspond à la tumeur rehaussée par le produit de contraste (séquence T1 gadolinium) et/ou au lit opératoire,

**Le CTV** (Clinical Target Volume) correspond au GTV auquel on ajoute une marge pour prendre en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie. Ce volume est adapté pour chaque patient en fonction de la situation particulière de la tumeur par rapport aux organes à risque (OAR) et aux structures voisines et en tenant compte des voies d'extension possibles et des barrières anatomiques (standard). Le CTV est souvent défini comme le GTV + 10 mm. Le CTV sera, si nécessaire, modifié pour satisfaire aux critères suivants :

- CTV = CTV flair + CTV gado
- CTV gado = GTV + 10 mm
- CTV flair = flair = la totalité de l'œdème péri tumoral (IRM T2 flair)
- le CTV est limité aux limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.

**Le PTV** (Planning Target Volume) correspond au CTV auquel on ajoute une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement du patient durant le traitement (standard). Il est de l'ordre de 3 à 5 mm [144]

### VIII-3-2 CHIMIOTHERAPIE :

Dans la prise en charge du glioblastome, la chimiothérapie est généralement concomitante à la radiothérapie : on parle donc de radio chimiothérapie ou chimio radiothérapie.

L'objectif de la chimiothérapie est alors de potentialiser l'effet de la radiothérapie. Pour atteindre la tumeur cérébrale, les substances doivent traverser la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE). [57]

Actuellement, le traitement de 1ère intention des glioblastomes nouvellement diagnostiqués est basé sur le protocole de Stupp (2005), détaillé précédemment.

Le témozolomide (Temodal) est la molécule de référence utilisée dans ce protocole.

Des études précliniques suggèrent que le temozolomide traverse rapidement la barrière hématoencéphalique (BHE) et se retrouve dans le liquide céphalorachidien (LCR).

De plus, sa demi-vie de 1,8 heure nécessite une prise journalière. Enfin, cet antinéoplasique est principalement excrété au niveau rénal. [57] [81]

### VIII-3-2-1 CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE DE LA RADIOTHERAPIE :

Le protocole standard qui associe une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy administrés en 30 fractions et un traitement concomitant par le Témozolomide oral à une dose de 75 mg/m<sup>2</sup> chaque jour pendant quarante-deux jours (y compris le week-end), suivi d'un traitement adjuvant par le Témozolomide cinq jours par mois est le schéma standard chez les patients de moins de 70 ans. [23]

Le Témozolomide ou les gélules de TEMODAL®, doivent être prises à jeun ou à distance des repas (délai de 2 heures minimum), une heure avant chaque séance de radiothérapie week-end compris, pendant toute la durée de la radiothérapie (durée totale 42 jours, maximum 49 jours). Le temozolomide est également disponible sous forme de poudre pour solution par perfusion. Cette forme, administrée uniquement par voie intraveineuse, est bioéquivalente

Le Témozolomide doit être délivré par la pharmacie par séquence de 10-14 jours. La surveillance de la prise doit être organisée chez des patients avec des troubles cognitifs (famille, infirmière à domicile...)

Un traitement antiémétique par sétron doit être proposé, au moins au début de la radio chimiothérapie (4 premiers jours), avec un éventuel relais secondaire par le Métoclopramide ou la Dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liées au sétron. [57] [81]

Le risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée et le risque de thrombopénie sous Témozolomide justifie une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine pendant la radio chimiothérapie. Le Témozolomide est arrêté si les plaquettes sont inférieures à 100 000/mm<sup>3</sup> et une transfusion plaquettaires est indiquée en cas de plaquettes inférieures à 30 000/mm<sup>3</sup> ou en cas de signes hémorragiques.

Une éruption cutanée peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du Témozolomide selon son importance. Dans un premier temps, il faut arrêter le BACTRIM®, également responsable de toxicité cutanée. Si la toxicité persiste, il faut arrêter le Témozolomide. La reprise du traitement par Témozolomide dans un second temps, sous corticoïdes et antihistaminiques peut être tentée. Une toxicité hépatique peut survenir, de ce fait un contrôle des enzymes hépatiques est réalisé avant chaque cure et pendant la phase concomitante. Le traitement antiépileptique peut également induire une toxicité hépatique.

Une lymphopénie est fréquente mais ne doit pas faire interrompre le traitement.

Le risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci* (2 cas/66 patients dans l'étude de phase II a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie orale systématique par Cotrimoxazole (BACTRIM® faible : 1 cp/jour 7 j/7 ou BACTRIM FORTE® : 3 cp/semaine) pendant la période de radiochimiothérapie. Le BACTRIM® peut être arrêté pendant la phase adjuvante, [174] sauf si le risque reste important (lymphopénie < 500/mm<sup>3</sup>, corticothérapie prolongée). Au prix de la prescription de BACTRIM®, il n'a pas été observé de pneumopathie à *Pneumocystis* chez les 223 patients qui recevaient du Témozolomide. [23]

En cas de toxicité cutanée ou hématologique au BACTRIM®, l'alternative repose sur un traitement par aérosol de pentamidine (PENTACARINAT 300® ; 1 aérosol par mois) plus coûteux et moins facile à mettre en œuvre (disponibilité aléatoire du produit) que le BACTRIM®. Il est également possible d'utiliser l'atovaquone (1500 mg/jour ; WELLVONE®) en alternative.

En alternative à la contre-indication de BACTRIM®, un suivi du taux des CD4 peut être proposé avec mise en place d'un traitement prophylactique si le taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. [144]

### **VIII-3-2-2 CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE :**

A l'heure actuelle, la détermination du statut MGMT est importante lors de la discussion d'une chimiothérapie adjuvante chez un patient donné. Comme décrit précédemment, l'inhibition de MGMT, le plus souvent par méthylation de son promoteur, rend la tumeur plus chimio sensible aux agents alkylants tels que le temozolomide. [183]

Elle est débutée 4 semaines après la fin de la radio chimiothérapie après la réalisation de l'IRM considérée comme référence.

Le Témozolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et 2h du repas suivant) à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être augmentée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours à partir de la 2ème cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles.

Les cures sont données tous les 28 jours après vérification de la numération formule sanguine et du bilan hépatique.

Un traitement antiémétique par sétron pendant 5 jours est généralement nécessaire (EMEND®) pendant 3 jours, en cas d'intolérance digestive à contrebalancer devant le risque de diminution du seuil épileptogène). Une prise au coucher peut être tentée si la tolérance digestive de la prise matinale est mauvaise.

La poursuite du Témozolomide sur un rythme mensuel au-delà de 6 mois, n'a pas été évaluée par une étude de phase III. Toute prolongation au-delà de 6 mois doit être justifiée, comme une

poursuite d'une réponse partielle selon les critères RANO à l'IRM après le 6ème cycle de Témozolomide adjuvant. [144]

En effet, des études ont utilisés le Témozolomide au-delà de 6 mois avec des résultats satisfaisants et avec une toxicité gérable. [184] Cependant, il n'est pas possible de savoir si le Témozolomide a prolongé la survie des patients, ou si le traitement a été poursuivi car le patient avait une survie longue. Mais une méta-analyse présentée au congrès de la SNO 2015 ne montre pas de bénéfice de survie globale à poursuivre au-delà de 6 cycles.

L'intensification de la dose de Témozolomide 75/100 mg/m<sup>2</sup>, J1 à J21 reprise à J28 n'est pas justifiée depuis l'essai de phase III publié par Gilbert et al. [185]

L'adjonction de Bévacizumab (AVASTIN®) à la radio chimiothérapie avec Témozolomide en première ligne augmente la survie sans progression mais sans impact sur la survie globale. Dans l'essai AVAglio, la qualité de vie était préservée jusqu'à la progression. Cependant, ces données ont été jugées insuffisantes pour justifier l'utilisation du Bévacizumab en première ligne. [29] A noter cependant, que les patients, qui n'ont pas eu de traitement à la récidive, avaient une survie globale plus importante dans le bras association que dans le bras standard. [144]

### **VIII-3-2-3CHAMPS ELECTRIQUES ALTERNES (Novo-TTF) :**

Une phase III a comparé l'ajout d'un traitement par NOVO-TTF 100A, 20h au moins sur 24, au protocole de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témozolomide puis durant la seconde ligne thérapeutique après échappement. Il a été mis en évidence une amélioration significative de la médiane de survie sans progression dans le bras expérimental (7,8 vs 6,1 mois) et de la survie globale à 1 an (29,5 vs 19,1%). La tolérance semble satisfaisante avec une toxicité cutanée fréquente mais de grade II, a priori, sans impact négatif sur la qualité de vie malgré l'alopecie systématique nécessaire pour l'application du matériel. [186]

## **VIII-3-3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES SELON LES CLASSES**

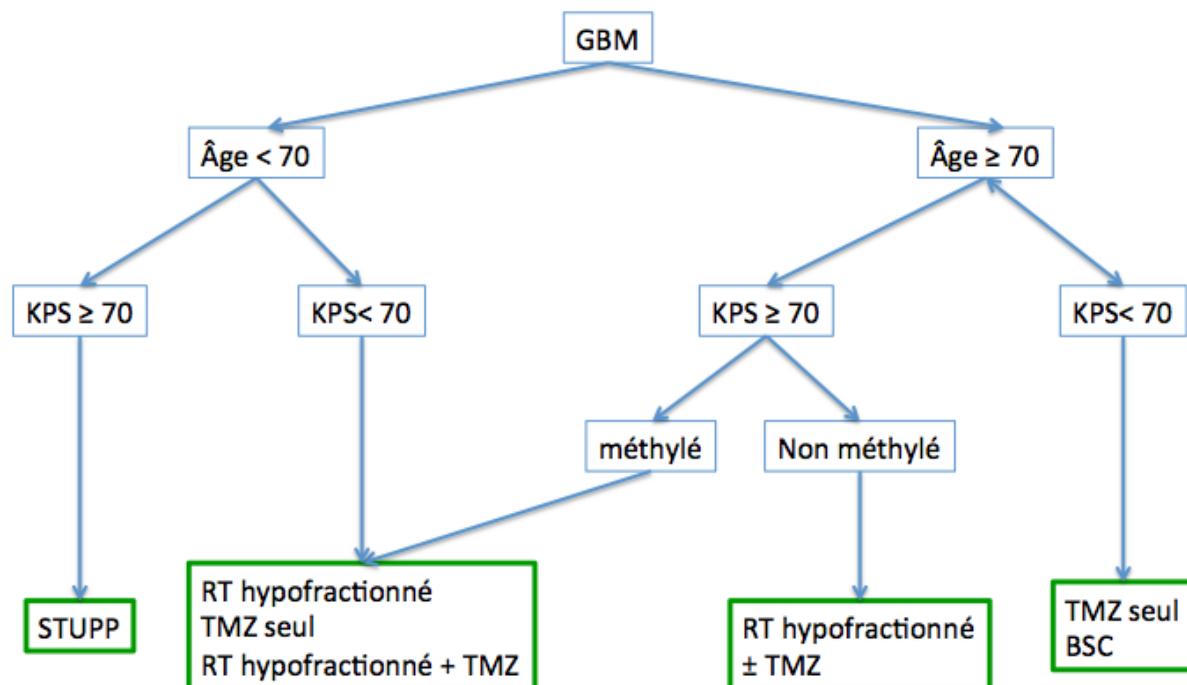
### **RPA :**

L'examen clinique, un Mini-Mental State test (MMS), le KPS et/ou le PS, et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des classes RPA (*recursive partition inganalysis* modifiée par l'EORTC. [144]

Les patients appartenant aux classes RPA III et IV doivent être traités (standard) selon le protocole NCIC/EORTC de radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante par Témozolomide. [23]

Un diagramme de proposition de traitement en fonction des classes RPA, du performance status (PS) de l'ECOG, du score neurologique (SN selon MRC) et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT. (**Figure 28**)

Ci-dessous un diagramme de proposition de traitement en fonction de l'âge, du performance status (KPS) et du statut de méthylation du promoteur de la MGMT.



**Figure 40:** Arbre décisionnel thérapeutique pour les glioblastomes multiformes [144]

**La conduite à tenir est moins définie pour les patients appartenant aux classes RPA V et VI. (Figure 28)** Une classification RPA simplifiée du RTOG a été publiée en 2011. [187]

Cette classification est basée sur l'âge, l'indice de Karnofsky, l'étendue de la résection tumorale et les fonctions neurologiques. Tous les patients ont reçu une radiothérapie à dose antitumorale. La nouvelle classification regroupe les classes V et VI qui ont la même médiane de survie globale de 7,5 mois avec une survie à 12 mois de 28%.

Les patients appartenant à la classe RPA V-VI ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) de l'association Témozolomide + radiothérapie. [06] Il peut donc leur être proposé :

- patients les plus jeunes ayant un statut général et neurologique suffisant : l'association Témozolomide + radiothérapie
- patients âgés, selon l'état général : radiothérapie seule en fractionnement classique ou hypofractionnée ou Témozolomide seul, voire radiochimiothérapie d'après l'essai de phase III. [179]

- soit la mise en place de soins palliatifs sans traitement spécifique à visée oncologique.

### **VIII-3-4 PARTICULARITES DES PATIENTS INOPERABLES ET RADIOTHERAPIE RECUSEE EN 1ERE INTENTION :**

Le diagnostic anatomopathologique incluant si besoin le profil moléculaire de glioblastome doit être clairement établi.

Le dossier doit être discuté en RCP et la radiothérapie de 1ère intention récusée de façon justifiée.

L'essai TEMA VIR a montré un bénéfice en survie sans progression à débuter par 2 cycles de Bévacizumab et Irinotécan en néoadjuvant d'une radiochimiothérapie chez patient présentant un glioblastome inopérable RPA V. [188] Un essai de phase II a étudié l'association Témozolamide et Bévacizumab chez 41 patients présentant un glioblastome inopérable ou multifocal. Le critère de jugement était la meilleure réponse au traitement avant progression avec 24,4% de réponse partielle, 68,3% de stabilité et 2,4% de progression. Une étude chez 8 patients inopérables avec un déficit neurologique sévère au diagnostic a montré que l'association de Bévacizumab à Témozolamide ou Fotémustine a permis la réalisation secondaire du traitement standard avec la poursuite du Bévacizumab, initialement récusé chez l'ensemble des patients.

Ces propositions doivent être mises en balance avec un traitement par Témozolamide seul ou une prise en charge palliative uniquement en RCP par rapport à l'état neurologique, au KPS, et aux comorbidités du patient. [144]

### **VIII-3-5 PARTICULARITES DES PATIENTS AGES :**

L'incidence du glioblastome chez le sujet âgé est importante et en constante augmentation dans les pays industrialisés. Actuellement, aux Etats Unis, les incidences du glioblastome chez les patients âgés de 65 à 74 ans et de 75 à 84 ans sont, respectivement, de 13,05 et 15,24 / 100 000 habitants / an. De plus dans les pays occidentaux, il a été estimé un doublement de la population des personnes âgées de plus de 65 ans entre 2010 et 2050. En France, une estimation du même ordre de grandeur a été publiée par l'INSEE. [144]

Les principaux facteurs pronostiques cliniques sont l'indice de Karnofsky KPS, la comorbidité, l'âge, l'état neurologique en termes de déficits focaux et de troubles des fonctions supérieures, etc. [184] Dans certaines études, l'indice de Karnofsky est le facteur pronostique prépondérant notamment par rapport à l'âge. La résection chirurgicale est considérée comme le facteur

pronostique prépondérant dans la classification RPA. Sur le plan biologique, les récents essais cliniques chez le sujet âgé ont confirmé l'impact de la méthylation de la MGMT [189].

La chirurgie peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP et après une évaluation gériatrique à encourager. Des facteurs pronostiques défavorables en préopératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale : indice de Karnofsky KPS < 60-70% (variable selon les équipes), BPCO, déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm. Cependant, si l'état neurologique est le fait d'une tumeur volumineuse et/ou d'un œdème important, et que le patient peut s'améliorer après une chirurgie, d'autant plus qu'il existe une amélioration après la mise en route du traitement par corticoïde, celle-ci doit être proposée. [144]

La radiothérapie chez les patients âgés a été largement évaluée, radiothérapie classique seule avec une dose totale de 50 Gy comparée aux sons palliatifs, [177] RT classique seule versus hypo fractionnée seule, [144] hypo fractionnée seule et Témozolamide seul [189], RT très courte vs RT hypo fractionnée [178], RT classique seule versus Témozolamide dose-dense [144], RT hypo fractionnée seule vs RT hypo fractionnée plus Témozolamide [179].

Concernant le rôle de la méthylation de la MGMT chez la personne âgée, il n'y a pas de données qui puissent conclure à une action différente de celle des patients non âgés. Dans l'étude NORDIC, il y avait une tendance (non significative) à un bénéfice en termes de survie globale chez les patients ayant un promoteur de la MGMT méthylé traités par Témozolamide (vs radiothérapie) par contre chez les patients dont le promoteur était non méthylé la survie était similaire que les patients soient traités par radiothérapie ou Témozolamide seul. [189]

#### VIII-4 THERAPIES CIBLEES :

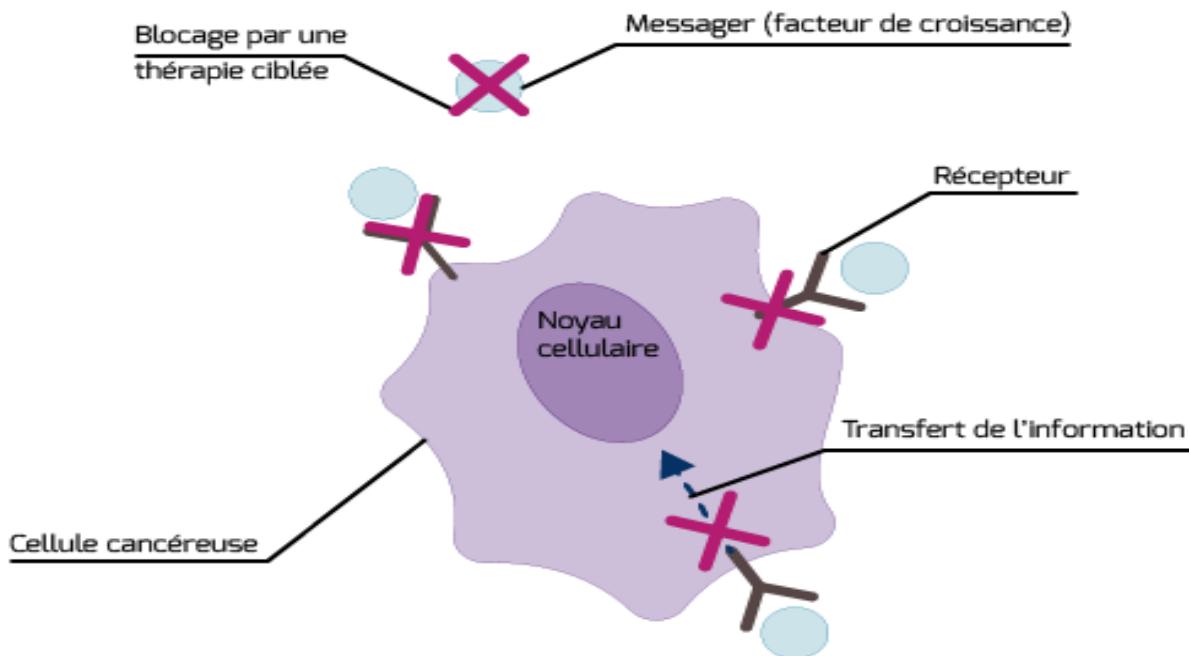
La médecine de précision adaptée aux caractéristiques moléculaires et génétiques de la tumeur, ne remplace pas les traitements existants (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) mais vient compléter l'arsenal thérapeutique disponible. Elle repose sur deux types de traitements : les thérapies ciblées et l'immunothérapie. [57]

Contrairement à la chimiothérapie qui cherche à détruire les cellules cancéreuses, les thérapies ciblées visent à inhiber les processus à l'origine de la formation et de la prolifération cellulaire des cancers. Elles cherchent donc à bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur.

Les thérapies ciblées sont des inhibiteurs de protéines qui sont défectueuses soit parce que les gènes qui les codent ont subi une mutation soit parce qu'elles sont fabriquées en trop grande quantité.

Ces thérapies peuvent agir à différents niveaux (**Figure 41**):

- Sur les facteurs de croissance (messagers qui transmettent aux cellules les consignes d'avoir à se multiplier) ;
- Sur leurs récepteurs (actives lorsqu'ils se lient à un facteur de croissance) ;
- Sur les protéines kinases, les kinases intracellulaires ou encore les facteurs de transcription.



**Figure 41:** Différents niveaux de blocage des thérapies ciblées [57]

On distingue deux types de thérapies ciblées :

- Des « petites molécules », agissant au niveau intracellulaire, qui sont le plus souvent administrées par voie orale. Ce sont généralement des inhibiteurs de tyrosine kinase (suffixe -tinib) ou des inhibiteurs de voies de signalisation.
- Les anticorps monoclonaux (suffixe -mab) sont de volumineuses protéines qui se fixent sur la partie extracellulaire du récepteur ou sur des antigènes circulants (facteurs de croissance).

L'objectif de cette innovation thérapeutique est donc de bloquer les protéines spécifiques à la surface des cellules tumorales grâce à des anticorps monoclonaux notamment. [57]

Néanmoins, pour être efficace, il faut que le patient présente bien la protéine ciblée par l'anticorps au sein de sa tumeur. Pour savoir si la prescription d'une thérapie ciblée est pertinente, une analyse anatomo-pathologique permettant d'identifier les caractéristiques phénotypiques (molécules de surface, amplifications protéiques, etc.) de la tumeur est alors

nécessaire. Cette analyse peut être accompagnée d'un « test compagnon » visant à rechercher d'éventuelles cibles moléculaires pour lesquelles des thérapies ciblées existent déjà. (86) Ainsi, d'après l'HAS, « un test compagnon est un test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée et quel sous-groupe ne l'est pas ». [57]

Dans les glioblastomes, une protéine favorisant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néo angiogenèse) est fabriquée en excès. Des thérapies ciblées, appelées **traitements anti angiogéniques**, ont été développées pour réduire la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins et ralentir la croissance des tumeurs. Une des stratégies consiste à cibler différents facteurs impliqués dans l'angiogenèse, notamment le *Vascular Endothelium Growth Factor* (VEGF), le *basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) et le *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF).

Le bevacizumab (AVASTIN®) est un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF. Il se lie au VEGF, facteur clé de l'angiogenèse, inhibant alors la liaison du VEGF à ses récepteurs, retrouvés à la surface des cellules endothéliales. Le bevacizumab bloque la croissance des petits vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur, la privant alors d'oxygène et de nutriments nécessaires à sa prolifération et à sa survie. Par conséquent, la prescription de bevacizumab doit être discutée en RCP en tenant compte du rapport bénéfice/risque pour le patient. [190] (Figure42)

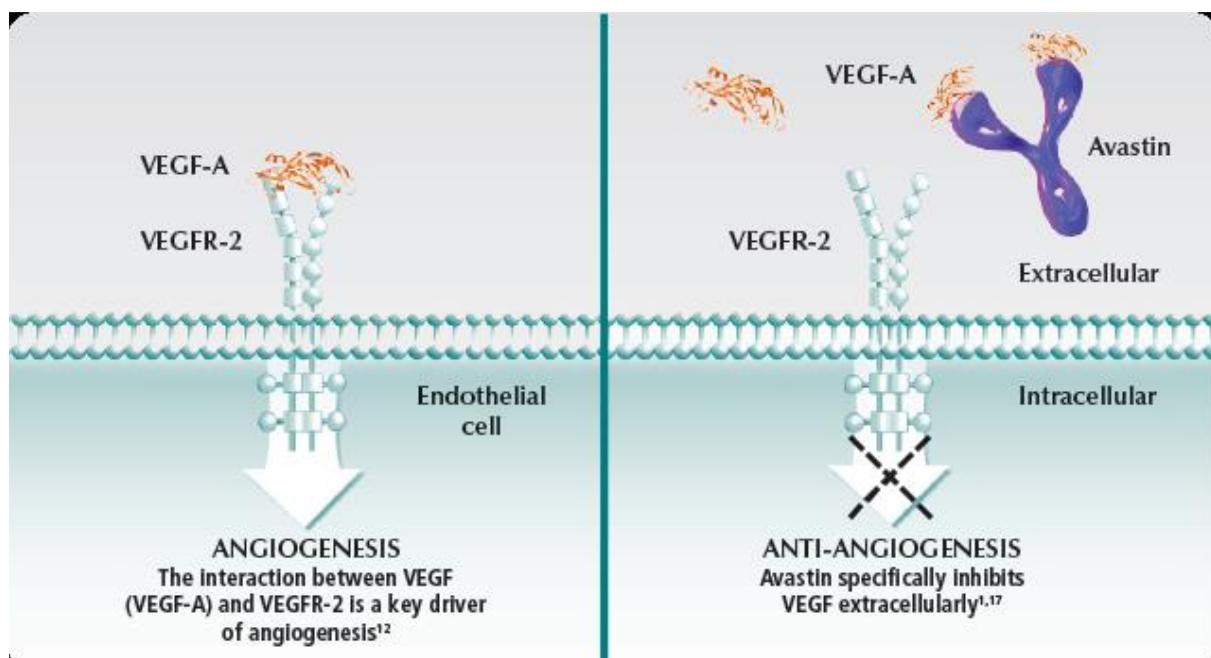


Figure 42: Mécanisme d'action du Bévacizumab. [84]

Deux essais de phase III [191] [29] évaluaient l'effet de l'association du bevacizumab au traitement standard en première ligne après exérèse tumorale ou biopsie d'un glioblastome. Les deux études ont conclu à une augmentation de la survie sans progression (gain de 3 à 4 mois) mais sans modification de la survie globale. [191]

Dans ce contexte, le bevacizumab ne doit pas être utilisé en première intention mais peut être indiqué en deuxième ligne de traitement (hors AMM), seul ou en association avec une chimiothérapie anticancéreuse.

Ce traitement peut toutefois être intéressant dans certaines situations (tumeur volumineuse, œdème important) car cet anti-VEGF présente un effet anti-œdémateux. Par ailleurs, cet anticorps monoclonal ne présente pas les complications attribuées à la corticothérapie.

En effet, le bevacizumab est généralement bien toléré. Ses principaux effets indésirables sont : asthénie, perte de poids, hypertension artérielle (30% des cas), thromboses veineuses (10%), hémorragie intra tumorale (3%), retard à la cicatrisation, perforations digestives et érythrodysesthésie palmoplantaire (ou syndrome main-pied). [57]

Précédemment, nous avons vu que l'EGFR est fréquemment amplifié dans les glioblastomes donc cibler ce récepteur peut également être intéressant. Le gefitinib (IRESSA®) et l'erlotinib (TARCEVA®) sont justement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR). Grâce à leur petite taille, après administration par voie orale, ces molécules traversent la BHE.

Les anticorps monoclonaux anti-EGFR ciblent également les récepteurs des facteurs de croissance. Parmi eux, le cetuximab (ERBITUX®) est utilisé seul ou en association à d'autres anticancéreux. [57]

La demi-vie plasmatique du bevacizumab est de l'ordre de 17 à 21 jours.

Le médicament s'administre en perfusion intraveineuse de 90 minutes la première fois, 60 minutes la seconde fois, puis de 30 minutes les cures suivantes.

La dose utilisée pour le traitement du GB est de 10 mg/kg tous les 14 jours.

Si une chirurgie est envisagée, le traitement sera arrêté au moins un mois avant l'opération.

### VIII-5 IMMUNOTHERAPIE :

Le système immunitaire est divisé en deux : l'immunité acquise (lymphocytes B, T, cellules présentatrices de l'antigène) et l'immunité innée (monocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes natural killer et le système du complément).

L'immunothérapie active vise à stimuler le système immunitaire du patient contre sa tumeur. Grâce à l'utilisation de peptides antigéniques associés à la tumeur, également appelés néo-antigènes.

Dans le microenvironnement tumoral du GB hypoxique, en acidose avec une BHE partiellement altérée, il est retrouvé : [84]

- une immunodéplétion
- une diminution des marqueurs immuns de surface tels que ceux du complexe majeur D'histocompatibilité de classe 1 (CMH-1)
- une sécrétion de cytokines immunosuppressives (TGF- $\beta$ , IL-10, Prostaglandine E2)
- une augmentation de la proportion de LT auxiliaires et une diminution de LT CD8+.

De nombreuses approches ont déjà été tentées dans le GB, en particulier : [192]

- l'immunisation « passive » par des anticorps
- l'immunisation « active » par des peptides ou des cellules dendritiques
- l'immunothérapie « adoptive » par administration de cellules activées
- l'emploi d'inhibiteurs de « checkpoints immunologiques »

### **VIII-5-1 IMMUNOTHERAPIE ACTIVE : VACCINATION ANTITUMORALE**

Elle consiste en une activation du système immunitaire (LT CD4+ et CD8+) par exposition antigénique, selon le principe de la vaccination. Elle présente de nombreux avantages : spécificité d'action importante vis-à-vis de la tumeur (donc épargné du tissu cérébral sain), action contre toutes les cellules en cours de division et quiescentes (donc action sur les CS également), et création d'une « mémoire immunitaire », d'où une action potentielle à long terme. Elle utilise des cellules tumorales, des lysats de cellules tumorales, des peptides antigéniques tumoraux ou synthétiques, ou encore des micro-ARNs. [84]

#### **Vaccins basés sur des peptides antigéniques**

#### **Vaccins basés sur les cellules présentatrices d'antigènes**

### **VIII-5-2 IMMUNOTHERAPIE PASSIVE : TRANSFERT CELLULAIRE ADOPТИF**

Ces traitements consistent en un transfert (intra tumoral ou systémique) de cellules immunitaires autologues activées ex vivo, responsables d'une réaction immunitaire

antitumorale. Les lymphocytes tueurs activés et les lymphocytes T cytotoxiques activés sont principalement utilisés. [84]

Les lymphocytes tueurs activés sont obtenus par mise en culture de monocytes du sang périphérique en présence d'interleukine 2, aboutissant à une population polyclonale de lymphocytes T et NK.

Les lymphocytes T cytotoxiques activés sont obtenus à partir de cellules sanguines circulantes ou de lymphocytes péri-tumoraux, activés ex vivo avec des cellules tumorales autologues afin d'obtenir une réaction immunitaire cytotoxique non « spécifique » mais ciblés contre les cellules tumorales. Les lymphocytes présents dans le microenvironnement tumoral sont obtenus directement à partir du tissu tumoral mis en culture avec de l'interleukine 2.

Il est retrouvé dans la littérature un effet tumoricide limité en raison d'une spécificité d'action modérée.

Il y a de plus un mauvais profil de tolérance en raison de l'utilisation d'IL-2 responsable de méningites aseptiques, d'œdème cérébral et de fièvre suivant l'injection.

La tolérance des lymphocytes T cytotoxiques activés semble meilleure que celle des LAKs, mais à ce jour leur efficacité thérapeutique reste cependant faible et sans impact démontré sur la survie. [193]

### **VIII-5-3 INHIBITEURS DE CHECKPOINT :**

Elle vise à lutter contre l'immunosuppression du microenvironnement tumoral en agissant contre les médiateurs du système immunitaire impliqués dans les mécanismes de « tolérance Immunitaire ».

L'antigène-4 cytotoxique des lymphocytes T (CTLA4), molécule de surface des LT, a une action immunosuppressive : il prévient la costimulation entre les CPA et les LT, et stimule l'activité des LT auxiliaires.

C'est la cible de l'ipilimumab, premier anticorps monoclonal ayant obtenu l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique.

Le récepteur à la mort programmée (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et PD-L2) diminuent la réaction locale orchestrée par les LT dans les tissus périphériques : le pembrolizumab et le nivolumab.

Dans la majorité des études, ils étaient utilisés après échec d'une thérapie ciblée. Ils pourraient par analogie être efficaces pour le GB récidivant après échec d'une thérapie ciblée.

Dans la littérature il a été démontré une fréquente perte d'expression de PTEN aboutissant à une surexpression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales. Ceci offre un rationnel solide à leur

utilisation dans le GB. [194] PD-L1 en se fixant directement aux récepteurs PD-1 lymphocytaires est ainsi responsable d'une inactivation des LT cytotoxiques et d'une stimulation de l'action immunosuppressive des LT auxiliaires. De plus, le GB secrète des molécules immunosuppressives dans son microenvironnement tumoral, telles que TGFb et l'interleukine 1, favorisant la multiplication des lymphocytes T auxiliaires.

Une étude de phase II est en cours comparant le nivolumab avec ou sans ipilimumab versus bevacizumab dans le GB récidivant (NCT02017717).

Une nouvelle approche proposée ces dernières années consiste en l'administration de ces traitements sur une courte durée avant même la chirurgie initiale, afin d'étudier *in vivo* leur action sur la pièce opératoire. [195]

Cependant, contrairement aux autres organes, le système nerveux central est relativement « intolérant » aux réactions immunitaires, et son volume limité par une boîte crânienne rigide le rend plus sensible à l'œdème induit par les réactions immunitaires. Cela sous-entend une sélection des patients avec une résection tumorale maximale, afin de diminuer la masse tumorale active et le risque de réponse inflammatoire incontrôlée pouvant conduire à une hypertension intracrânienne. [84]

## VIII-6 TRAITEMENT DES RECIDIVES :

### VIII-6-1 LA RECIDIVE (PROGRESSION TUMORALE VRAIE) :

La récidive (progression tumorale vraie) doit être différenciée d'une pseudo-progression (PP) qui survient de 1 à 12 semaines après une radio chimiothérapie avec Témozolomide (de 10% à 30 % de pseudo-progression selon les séries). La pseudo-progression serait associée à un pronostic plus favorable. [196] En cas de doute, une imagerie spécifique peut être faite.

Compte tenu de la difficulté du diagnostic différentiel entre progression réelle et pseudo-progression, il n'est pas recommandé d'inclure dans des essais thérapeutiques portant sur la récidive les patients dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie chez qui le diagnostic de pseudo-progression est possible. [197]

**Il n'existe actuellement aucun standard, ni consensus de traitement pour la récidive (ou progression) d'un glioblastome. [198]**

La stratégie thérapeutique devant une récidive doit être discutée de façon multidisciplinaire en RCP.

### VIII-6-2 LA REPRISE NEUROCHIRURGICALE :

Une reprise neurochirurgicale doit être discutée en RCP devant toute récidive de glioblastome.

Une nouvelle chirurgie d'exérèse est bénéfique chez des patients sélectionnés. [184]

Il n'y a actuellement pas de consensus précis sur l'ensemble des critères cliniques et anatomiques d'opérabilité. Un essai randomisé prenant en compte les critères d'opérabilité et les facteurs pronostiques connus, et/ou une étude en population avec scores de propension serait nécessaire pour comparer l'impact sur la survie et sur la qualité de vie de la reprise chirurgicale versus du traitement médical exclusif.

Les facteurs pronostiques favorables pour une nouvelle exérèse sont : un KPS > ou = 70 %, le jeune âge, un délai long entre la première intervention et la récidive, le non envahissement de l'épendyme, le non envahissement des zones dites fonctionnelles, absence de localisation multifocale et/ou bilatérale, le volume tumoral réduit.

En dehors d'une hypertension intracrânienne, et/ou d'un effet de masse important, un seuil de résection de 80%, tout en préservant les fonctions, est considérée comme un facteur augmentant significativement la survie. [144]

En cas d'opérabilité de la récidive, la stratégie chirurgicale permet de discuter une chimiothérapie locale par GLIADEL® avec extemporané éliminant une radionécrose. [199]

Dans les récidives majoritairement kystiques, à l'origine d'une HTIC, non accessibles à une reprise chirurgicale, peuvent être discutés en RCP, à titre palliatif :

- Une ponction-aspiration stéréotaxique
- Au besoin ponction assortie de l'insertion intra-kystique d'un cathéter connecté à un réservoir d'Ommaya ou Rickham permettant des aspirations répétées.

L'intérêt d'une biopsie en conditions stéréotaxiques peut parfois se discuter :

- Lors d'un doute sur une récidive avant la mise en place d'un traitement de deuxième ligne.
- Lors d'essai clinique de deuxième ligne ou ultérieur nécessitant une analyse biologique dans le cadre d'une thérapie ciblée, ou d'un nouveau traitement nécessitant cette analyse (avis d'expert). [144]

### VIII-6-3 L'INSERTION D'IMPLANTS DE CARMUSTINE A LA RECIDIVE :

L'insertion d'implants de carmustine (GLIADEL®) est inscrite dans l'AMM en seconde ligne.

Dans une étude randomisée portant sur 222 patients atteints de gliome de haut grade, ayant bénéficié d'une réintervention, la survie médiane a été significativement plus longue pour les patients traités par le polymère chargé de carmustine (31 semaines) que pour les patients

recevant le polymère chargé de placebo (23 semaines). La tolérance était identique dans les deux groupes. Cependant, des études récentes [199] [184] plaident pour un avantage en survie de l'utilisation des implants de carmustine lorsqu'une exérèse complète voir subtotale est réalisable à la récidive. Aucune analyse de la qualité de vie n'a été réalisée.

Il n'y a pas d'analyse comparative précise des effets secondaires des chimiothérapies par voie générale de deuxième ligne (CCNU, Bévacizumab, etc.) versus l'implantation d'implants de Carmustine en per opératoire à la récidive, seule, et/ou associée à une chimiothérapie par voie générale de deuxième ligne.

L'analyse des effets secondaires de l'association GLIADEL® et chimiothérapie systémique reste rare et peu documentée. La surveillance des patients ayant ces implants et une chimiothérapie par voie générale doit être attentive. [144]

La décision d'implantation et celle d'un traitement systémique adjuvant sont à prendre de façon pluridisciplinaire en RCP.

#### **VIII-6-4 LA RE-IRRADIATION :**

Une ré-irradiation peut être discutée en tenant compte de la dose déjà délivrée et de l'intervalle depuis la première irradiation.

En conditions stéréotaxiques. [200] L'apport de la ré-irradiation par rapport à la prise en charge médicale exclusive mériterait d'être évalué par une étude randomisée. Les aspects techniques de la ré irradiation devraient faire l'objet d'une recherche de consensus avant cette étude.

▪ L'association au bévacizumab est faisable avec la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. [201] Cette association a fait l'objet d'un essai prospectif de phase II, démontrant la bonne tolérance du traitement.

En radiothérapie conformationnelle 3D avec ou sans modulation d'intensité, en fractionnement classique si la distance par rapport au site antérieur irradié le permet et si l'on suspecte une deuxième localisation plus qu'une récidive en site déjà traité (accord d'expert). [144]

#### **VIII-6-5 LA CHIMIOTHERAPIE ET LES TRAITEMENTS CIBLES DE 2EME LIGNE :**

Pour les patients éligibles, l'inclusion dans les essais thérapeutiques est souhaitable. Les patients porteurs de tumeurs cérébrales peuvent participer aux essais de phase I. [202]

Hors essais et si l'état général et le statut neurologique le permettent, on peut proposer un traitement de seconde ligne pour lequel il n'y a pas de standard. [203]

## REPRISE DU TEMOZOLOMIDE

S'il y a eu un intervalle libre entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récidive :

- **soit à dose standard** = 150 à C1 puis 200 mg/m<sup>2</sup>/j x 5 jours toutes les 4 semaines
- **soit sous forme métronomique.** Différents schémas ont été proposés dans le but de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au Témozolomide. [204] Une autre hypothèse est qu'une faible dose et en continu le Témozolomide pourrait limiter la formation de cell
- Témozolomide = 150 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28. [205]
- Témozolomide continu : 50 mg/m<sup>2</sup>/jour. [206]

## Bévacizumab (AVASTIN®)

Anticorps monoclonal humanisé cible le VEGF circulant.

Plusieurs essais de phase II ont étudié la réponse du Bévacizumab seul ou comparé à son association avec différentes chimiothérapies. [203]

### Bévacizumab seul :

Neuf essais ont étudié le Bévacizumab seul soit dans un bras unique soit dans un des bras d'une randomisation. Les taux de réponse objectif variaient de 6 à 38 %, les taux de survie sans progression à 6 mois variaient de 18 à 43 %, conduisant à des médianes variant de 2,8 à 4,2 mois et des médianes de survie globale comprises entre 7 et 10,5 mois. [203]

Le Bévacizumab est la substance qui a le plus haut taux de réponses objectives dans l'ensemble des essais publiés. Cependant, cette évaluation est difficile et n'a pas toujours été effectuée selon les mêmes critères en fonction des études, d'autant plus que ce traitement semble agir en grande partie sur l'œdème.

Il en découle que le Bévacizumab ne devrait pas être prescrit systématiquement à la récidive. Il peut toutefois être intéressant dans certaines situations particulières (grosse lésion symptomatique, important œdème) car il présente un effet anti-œdémateux certain sans les conséquences des corticoïdes. Mais ceci n'a pas été évalué de façon prospective en récidive. Cependant dans l'essai AVAglio, l'utilisation du Bévacizumab apportait une épargne en corticoïdes. [191]

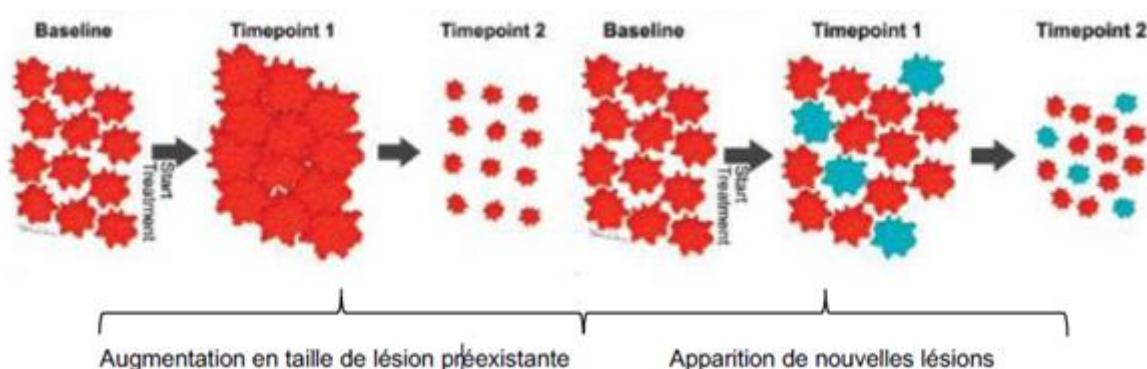
## CHAPITRE IX : SUIVI ET EVOLUTION DES GLIOBLASTOMES

### IX-1 SUIVI DU TRAITEMENT :

Précédemment, nous avons vu que l'imagerie est primordiale pour confirmer le diagnostic de glioblastome mais elle joue également un rôle très important pour évaluer l'efficacité du protocole Stupp. En effet, des IRM de contrôle précoce sont réalisées 1 mois et 3 mois après la fin du traitement par radiochimiothérapie. Ces IRM de suivi mettent en évidence la diminution de la taille de la prise de contraste (réponse partielle) voire sa disparition (réponse complète). Parfois, malheureusement, la zone réhaussée se majore ce qui traduit une augmentation de la taille de la tumeur et par conséquent une progression de la maladie.

Dans d'autres cas, une réponse atypique qualifiée de pseudo-progression peut s'observer. Ce phénomène correspond à une réponse secondaire après progression radiologique significative initiale qui peut être, soit une augmentation en taille des lésions soit l'apparition d'autres lésions, avant une diminution ultérieure de celles-ci (**Figure 43**). [57]

Contrairement à la récidive, dans ces lésions de pseudo-progression, il n'y a pas de néo angiogenèse. Cette réponse, d'apparition fréquente, s'observe jusqu'à trois mois après la fin de la radiothérapie. En effet, dans 10 à 30 % des cas, l'IRM réalisée au décours de la radio chimiothérapie montre une augmentation des dimensions de la lésion sur les séquences IRM après injection en T1 gadolinium, susceptible de se corriger lors de la poursuite du traitement. [81] [207]



**Figure 43:** Pseudo-progression tumorale [57]

Ainsi, la pseudo-progression est une majoration de la prise de contraste à un moment donné qui se régularise par la suite contrairement à la progression à proprement parler.

Depuis 2010, l'évaluation de la réponse aux traitements de 1ère intention des tumeurs gliales repose sur les critères RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology).

Ces derniers définissent les caractéristiques cliniques et d'imagerie (IRM) de la réponse complète, de la réponse partielle, de la stabilité et de la progression (**Tableau 11**). [144]

Par la suite, les contrôles par IRM sont espacés et réalisés tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 à 6 mois en fonction de l'évolution.

**Tableau 10** : Critères de RANO [57]

Réponse	Critères IRM	Critères Clinique	Commentaires
<b>Réponse complète</b>	-Disparition du rehaussement tumoral en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum.	Demande tous les critères suivants : Amélioration ou stabilité clinique Sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
<b>Réponse partielle</b>	-Réduction > 50% de la composante tumorale rehaussée en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum	Demande tous les critères suivants : Amélioration ou stabilité clinique Dose stable ou diminuée des corticoïdes	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
<b>Stabilité</b>	Autres situations	Demande tous les critères suivants : Absence de réponse complète, partielle ou de progression Dose stable ou diminuée des corticoïdes	
<b>Progression</b>	-Augmentation > 25% de la composante tumorale rehaussée ou nouvelle localisation en TDM ou IRM.	Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de	

		médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection) Augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique	
--	--	--	--

Enfin, au cours du suivi, le radiologue doit avoir pleinement connaissance des traitements du patient. En effet, la prise d'antiangiogénèse tel que le bevacizumab entraîne sur les IRM de contrôle, une diminution rapide de l'intensité et de l'étendue de la prise de contraste. Ce phénomène survient dans les deux semaines suivant la prise d'agents anti angiogéniques et est, en partie le résultat d'une réduction de la perméabilité vasculaire aux agents de contraste plutôt qu'un véritable effet antitumoral. Ainsi, il est nécessaire de regarder l'évolution de la tumeur sur d'autres séquences car même si les prises de contraste diminuent, la tumeur peut toujours progresser. On parle de pseudo-réponse ; le patient ne répond pas bien au traitement et la tumeur continue de progresser même si l'on voit moins bien la prise de contraste. [208] [209]

### IX-1-1 SUIVI POST-RADIODRATHERAPIE :

Bien que les séances de radiothérapie soient totalement indolores, des effets indésirables liés à l'irradiation du cerveau peuvent apparaître. Ces effets secondaires varient selon les patients, en fonction de la localisation de l'irradiation, du nombre de séances et de la dose de rayons délivrée. Les effets peuvent apparaître pendant ou après la radiothérapie (jusqu'à trois mois après). [57]

Les effets secondaires principaux sont :

- **L'asthénie (fatigue)** : elle apparaît généralement pendant le traitement ou dans les 6 à 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie. Une dépression accompagne parfois cette fatigue.
- **L'alopecie (chute des cheveux)** dans la région irradiée : elle apparaît au bout de 2 à 3 semaines. En général, les cheveux commencent à repousser dans les 2 à 3 mois suivant la fin du traitement. Cependant, ils peuvent avoir une texture ou une couleur légèrement différente : passer de lisses à frises ou inversement par exemple. Parfois, la chute de cheveux peut aussi être définitive.
- **Une irritation du cuir chevelu** ;

- Une aggravation temporaire des symptômes préexistants liés au gonflement inflammatoire du cerveau. Cet œdème cérébral apparaît au bout de quelques semaines après le début des rayons. Il peut être à l'origine de céphalées, de nausées et de vomissements. Une perte d'appétit peut aussi être constatée.

Certains de ces effets indésirables peuvent être réduits ou soulagés par des traitements adaptés : antidépresseurs, antalgiques, corticoïdes, etc.

Parfois, la radiothérapie provoque aussi des séquelles à long terme : ralentissement dans l'exécution des mouvements voire apparition de troubles de la concentration et de la mémoire. Chaque semaine, le radiothérapeute reçoit le patient en consultation afin de répondre à ses questions, de surveiller le bon déroulement et la tolérance du traitement. [81] [210]

### **IX-1-1-1 LES COMPLICATIONS PRECOCES : [97]**

#### **IX-1-1-1-1 LA LEUCO ENCEPHALOPATHIE POST RADIQUE ET NECROSE POST THERAPEUTIQUE :**

C'est une démyélinisation qui rentre dans le cadre des leuco encéphalopathies toxiques, qui peuvent également être induites par une chimiothérapie. La Manifestation clinique usuelle est une altération des fonctions cognitives, pouvant donner un tableau démentiel. Le tableau clinique est d'autant plus sévère que sont importants, la dose totale et la dose par fraction, le volume d'irradiation et l'âge du patient. L'IRM est indispensable pour le diagnostic qui peut montrer des anomalies de signal quelques mois après l'irradiation. L'évolution se fait vers l'atrophie cortico sous corticale.

#### **IX-1-1-1-2 L'ATROPHIE CEREBRALE**

Quelques mois après l'irradiation, des signes de détérioration intellectuelle apparaissent. Il est parfois difficile de faire la part des choses entre séquelles post radique et récidive. L'IRM aide dans ce diagnostic différentiel.

#### **IX-1-1-1-3 LES TROUBLES ENDOCRINIENS**

Ils sont liés à l'iatrogénicité sur la région hypothalamo – hypophysaire et peuvent avoir un important retentissement général.

**IX-1-1-2 LES COMPLICATIONS TARDIVES :****IX-1-1-2-1 TUMEURS RADIO INDUITES**

Ces tumeurs sont volontiers agressives et peuvent se développer dans un délai de 6 à 25 ans, à partir de n'importe quel tissu inclus dans le champ d'irradiation on décrit ainsi :

- Des cancers cutanés (carcinomes épidermoïdes)
- Des méningiomes malins
- Des sarcomes de la voute ou de la base du crane très agressifs.

**IX-1-1-2-2 COMPLICATIONS VASCULAIRES :****➤ ANGIOMES CAVERNEUX RADIO INDUITS :**

Ce sont des lésions hémorragiques rencontrées après irradiation des glioblastomes.

**➤ MICROANGIOPATHIES**

Elles se caractérisent par des dépôts calciques dans les artéries et donnent des images non, spécifiques de calcifications dans les putamens ou dans les régions sous- corticales.

**➤ ARTERITE RADIQUE**

La radiothérapie accélère le vieillissement de la paroi des artères du polygone de Willis, à l'origine d'une athérosclérose précoce. On décrit une diminution de la lumière des grosses artères intracrâniennes donnant un syndrome de moyo –moya. [97]

**IX-1-2 SUIVI POST-CHIMIOTHERAPIE :**

Dans la prise en charge du glioblastome, la molécule la plus prescrite est le temozolomide. Avec cette chimiothérapie, divers effets indésirables ont été rapportés dont certains (éruption cutanée, diminution du nombre de plaquettes, etc.) nécessitent l'arrêt du traitement.

Pendant la radio chimiothérapie, une surveillance hebdomadaire de la numération de la formule sanguine (NFS) est nécessaire. Lors de la monothérapie (temozolomide seul), le contrôle de la NFS devient mensuel. Avant la mise en route du traitement, une surveillance de la NFS est évidemment requise. Cette surveillance hématologique régulière doit permettre une adaptation de la dose si nécessaire. Le traitement par temozolomide présente non seulement un risque de

thrombopénie (plaquettes sanguines <150 G/l) mais aussi un risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée. En bloquant temporairement l'activité de la moelle osseuse, le temozolomide entraîne une diminution de la production des cellules sanguines ; on parle alors d'aplasie médullaire.

Sur la NFS, cette aplasie se traduit par :

- Une diminution du taux d'hémoglobine (anémie) pouvant entraîner, notamment, fatigue et pâleur ;
- Une diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie) pouvant entraîner un risque hémorragique ;
- Une diminution du nombre de globules blancs (leucopénie), plus précisément des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) ou des lymphocytes (lymphopénie), pouvant entraîner une diminution des défenses immunitaires et par conséquent, un risque infectieux.

Le risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (thrombose veineuse voire embolie pulmonaire) est également majoré chez les patients atteints de cancers. [81]

De plus, pendant la phase concomitante sous temozolomide, une antibioprophylaxie orale doit systématiquement être initiée pour prévenir le risque de survenue d'une pneumopathie sévère à *Pneumocystis jirovecii*. Cette infection fongique, favorisée par l'administration de corticoïdes et la présence d'une lymphopénie, peut être prévenue par l'association sulfamethoxazole-triméthoprime (BACTRIM® faible : 1 cp/jour 7j/7 ou BACTRIM® forte : 3 cp/semaine). La prise de cotrimoxazole peut être interrompu pendant la phase adjuvante à moins que le risque reste important (corticothérapie prolongée ou lymphopénie avec GB < 0,5 G/l). Une contre-indication au BACTRIM® (toxicité cutanée et/ou hématologique, interactions médicamenteuses, etc.) requiert l'utilisation d'aérosol de pentamidine (PENTACARINAT 300® : 1 aerosol/mois) plus coûteux et moins facile à mettre en place.

L'utilisation d'atovaquone (WELLVONE®) à la place du BACTRIM® peut également être envisagée. [57]

Des troubles généraux (céphalées, asthénie), digestifs (anorexie, vomissements, diarrhées, constipations) et cutanéomuqueux (rashes, alopecie) sont très fréquents (plus d'un patient sur dix est concerné) sous TEMODAL®. L'alopecie provoquée par le temozolomide peut être totale ou partielle et reste toujours réversible. [81] Son impact psychologique ne doit pas être négligé car il risque d'influencer l'observance du traitement.

L'apparition de lésions cutanées sévères (érythème, prurit, rash) nécessite, dans un premier temps, l'arrêt du BACTRIM®. En effet, la réaction d'hypersensibilité au cotrimoxazole est

fréquente et nécessite l'interruption du traitement antibioprophylaxique. Si la toxicité cutanée persiste malgré l'interruption du cotrimoxazole, il faut alors interrompre le traitement par temozolamide. La réintroduction du traitement par temozolamide dans un second temps, peut être envisagée sous corticoïdes et antihistaminiques. [81]

Par ailleurs, les enzymes hépatiques doivent être contrôlées avant l'instauration du traitement, pendant et après l'arrêt du traitement. En effet, une toxicité hépatique sous temozolamide peut survenir. Certains anticonvulsivants (lamotrigine, phénobarbital, etc.) utilisés pour traiter les crises d'épilepsie majorent ce risque de toxicité hépatique. [57]

## IX-2 EVOLUTION DU GLIOBLASTOME CLASSIQUE

Le glioblastome est caractérisé par un pronostic qui demeure exceptionnellement sombre. Sa croissance tumorale s'opère essentiellement selon un mécanisme d'invasion locale, avec une infiltration cellulaire progressive qui emprunte préférentiellement les voies de la substance blanche. Cette propagation suit des trajectoires anatomiques spécifiques, particulièrement l'extension classique temporo-frontale par l'intermédiaire du faisceau unciné.

La diffusion controlatérale constitue un autre mode évolutif fréquemment observé. Elle se réalise de manière privilégiée le long des fibres calleuses, permettant une dissémination vers l'hémisphère controlatéral et générant l'image radiologique pathognomonique "en ailes de papillon", de distribution bilatérale et approximativement symétrique. Les commissures antérieure et postérieure offrent également des voies alternatives de propagation.

Cette migration tumorale le long des faisceaux de fibres peut se traduire par l'émergence de foyers néoplasiques secondaires, en apparence séparés de la lésion principale mais positionnés en miroir par rapport au site originel. Cette configuration correspond au glioblastome multifocal, qui peut parfois représenter la modalité de découverte initiale de la pathologie.

L'envahissement par contiguïté des structures voisines demeure remarquablement rare. La pénétration durale, l'invasion des sinus veineux ou l'extension osseuse restent donc des événements exceptionnels [97].

Quant aux mécanismes de dissémination extra-cérébrale, plusieurs voies ont été identifiées :

L'essaimage leptoméningé, bien que réalisable, conserve une incidence limitée, concernant 3 à 10% des cas [211,212]. L'envahissement épendymaire peut également survenir et s'associe à un pronostic particulièrement réservé [213].

Des observations de dissémination péritonéale ont été documentées chez des patients porteurs de dérivations ventriculo-péritonéales [214].

Les métastases par voie hématogène représentent une complication rarissime, généralement asymptomatiques et plus volontiers observées après intervention chirurgicale. Leur distribution anatomique se répartit ainsi : atteinte ganglionnaire (30 à 56%), localisation pleuropulmonaire (43 à 60%), métastases squelettiques (14 à 30%) et hépatiques (13 à 22%) [215, 216].

### **IX-3 EVOLUTION DU GLIOSARCOME :**

L'évolution clinique du gliosarcome reste caractérisée par un pronostic particulièrement défavorable. Toutefois, des nuances pronostiques émergent en fonction de l'architecture histologique : les tumeurs où la composante sarcomateuse prédomine montrent une tendance à une survie quelque peu prolongée par rapport aux formes où l'élément glial domine. Cette caractérisation morphologique acquiert ainsi une valeur prédictive significative dans l'approche pronostique de ces néoplasies hybrides. [97]

#### **IX-3-1 COMPORTEMENT METASTATIQUE PARTICULIER**

Le gliosarcome se démarque de sa contrepartie gliomateuse pure par un potentiel de dissémination considérablement majoré, avec une fréquence métastatique pouvant atteindre 15%, dépassant substantiellement les taux rapportés pour les glioblastomes standards.

##### **IX-3-1-1 EXTENSION INTRACRÂNIENNE :**

La progression au sein du compartiment nerveux central emprunte diverses voies :

- **Carcinose leptoméningée** : Mode de diffusion intracrânien prévalent, utilisant la circulation du liquide céphalorachidien
- **Localisation spinale** : Bien que moins commune, cette extension témoigne des capacités de migration tumorale le long de l'axe central

##### **IX-3-1-2 DISSEMINATION SYSTEMIQUE :**

La capacité de métastaser à distance représente une spécificité remarquable de cette variante, impliquant des mécanismes de franchissement de la barrière hémato-encéphalique et une

diffusion par les circuits vasculaire et lymphatique. La distribution des sites métastatiques se présente ainsi :

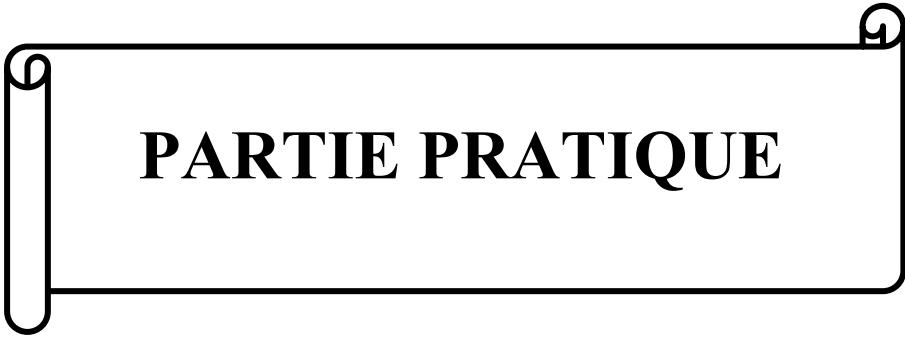
### ORGANES CIBLES PREDOMINANTS :

- **Poumons** : 72% des observations, constituant la destination métastatique privilégiée
- **Foie** : 41% des cas, reflétant une propagation hématogène généralisée
- **Système lymphatique** : 18% des cas, suggérant une voie de dissémination lymphatique

**AUTRES TERRITOIRES IMPLIQUES** : L'éventail des localisations secondaires illustre l'amplitude du potentiel métastatique. Les sites documentés incluent :

- **Squelette** : Révélant une affinité pour le tissu osseux
- **Glandes endocrines** : Notamment thyroïdienne
- **Appareil cardiovasculaire** : Atteintes myocardique et péricardique
- **Structures thoraciques** : Extension diaphragmatique
- **Organes abdominaux** : Localisations rénales et pancréatiques
- **Téguments** : Manifestations cutanées

Cette capacité de dissémination multi-viscérale étendue témoigne de l'activation de voies de propagation tant hématogènes que lymphatiques, conférant à cette sous-variété histologique un phénotype biologique singulier et une agressivité accrue comparativement au glioblastome classique. [97]



## **PARTIE PRATIQUE**

## CHAPITRE I : GENERALITES

### I-1 INTRODUCTION :

Plus de 100 000 cas de cancer du système nerveux central (SNC) sont diagnostiqués chaque année dans le monde [1], et les gliomes représentent 40 % de toutes les tumeurs cérébrales [2]. Il existe différents types de gliomes, à savoir l'astrocytome, l'oligodendrogliome, le glioblastome (GBM) et le gliome diffus. Parmi lesquels, Le glioblastome (GBM) est la tumeur maligne primitive du système nerveux central (SNC) la plus courante chez l'adulte. [1], [2]. Le GB représente environ 25 % des tumeurs primitives du SNC et 50 à 55 % des gliomes adultes [3]. Des études ont montré que la maladie était à prédominance légèrement masculine (ratio hommes/femmes d'environ 1,4/1) [4,5]. La présentation clinique d'un patient atteint de GBM peut varier considérablement selon le stade et l'emplacement de la tumeur ; certains symptômes comprennent des maux de tête, des convulsions et des déficits neurologiques progressifs, dans lesquels l'épilepsie est un symptôme observé chez 25 % des patients [6,7].

Plusieurs sous-types différents ont été rapportés pour le GBM, notamment : le gliosarcome, le GBM à cellules géantes, le GBM avec composante oligodendrogliome (GBMO), le GBM à petites cellules et l'astrocytome à cellules granulaires (GCA) [7,8].

La thérapie standard actuelle pour les glioblastomes comprend une résection chirurgicale maximale, une radiothérapie et une chimiothérapie avec le temozolamide [8].

Malgré les progrès techniques en matière de chirurgie et de thérapie adjuvante, la durée médiane de survie est inférieure à 15 mois dans la plupart des cas. Une survie supérieure à 3 ans et 5 ans a été rapportée respectivement pour environ 3 à 5 % et 0,5 % des patients atteints de GBM.

Le pronostic des gliomes est encore mauvais, en particulier pour ceux atteints de gliomes malins et invasifs. La nature hautement invasive empêche la résection complète de la tumeur, entraînant une morbidité et une mortalité neurologiques importantes. Pour améliorer la qualité de vie et la durée de survie des patients, il est important d'étudier les facteurs pronostiques de la maladie, afin que le groupe de patients à haut risque puisse être identifié et traité avec un régime agressif. Certains facteurs pronostiques ont été suggérés pour le GBM, notamment l'âge, l'état de performance de Karnofsky (KPS), la taille et l'emplacement de la tumeur, la taille de la nécrose et étendue de la résection [6].

Dans cette étude, nous avons étudié et évalué les facteurs pronostiques des patients atteints de glioblastomes grâce à une analyse prospective des caractéristiques cliniques et des données de suivi de 100 patients. Les données pourraient fournir des informations pour améliorer le traitement et la gestion des patients atteints de glioblastome.

## **I-2 OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

Pour mener à terme notre travail, nous avons envisagé à atteindre les objectifs suivants :

### **L'objectif principal :**

-Déterminer et évaluer les facteurs pronostiques de cette pathologie : l'âge, l'index clinique, la localisation de la tumeur, la chirurgie, la radio-chimiothérapie, les délais d'attente et le profil immunohistochimique

### **Les objectifs secondaires :**

-Etablir une étude épidémiologique de cette pathologie pour faire ressortir l'incidence des glioblastomes

-Evaluer le pronostic des malades opérés

-Evaluer le pronostic des malades non opérés

-Evaluer le pronostic des malades ayant reçu ou pas le protocole stupp

-Essayer de proposer un protocole de prise en charge des glioblastomes

## CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES

### II-1 MODE, LIEU ET PERIODE D'ETUDE

Notre travail est une étude prospective descriptive sur 100 patients atteints de glioblastomes pris en charge dans le service de neurochirurgie du CHU de Bejaia

Notre étude s'est étalée sur une période de 03 ans (septembre 2021 jusqu'au mois de janvier 2024).

### II-2 POPULATION ETUDIEE

Notre étude est prospective et descriptive concernant une série de patients adultes présentant des glioblastomes quel que soit leurs âges.

Durant la réalisation de ce travail, nous avons constaté que la limite d'âge inférieure est de 20 ans et la limite supérieure est de 83 ans.

Nous avons pris en charge 100 malades ayant présenté un glioblastome quel que soit l'âge et la localisation (frontale, pariétale, temporale et même profonde).

Sont exclus de l'étude les patients dont l'âge est inférieur à 16 ans et ceux présentant des tumeurs gliales de grade III à l'étude anatomo-pathologique.

Les sujets sont recrutés par le biais de la consultation, ils sont discutés aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP). Ils sont orientés en consultation d'anesthésie pré-opératoire après discussion de l'indication opératoire. Parfois le recrutement s'est fait via les urgences (le cas des processus compliqués d'hydrocéphalies aigues menaçant le pronostic vital).

Avant chaque intervention, les malades ou leurs personnes de confiance sont informés des risques de l'intervention neurochirurgicale. Leur consentement est obtenu et consigné sur une fiche (**annexe. Consentement éclairé du patient**).

En pré opératoire, nos patients ont tous bénéficié d'un examen neurologique, d'un examen général, des examens complémentaires : bilan biologique, radiologique (TDM, IRM) et une consultation de réa-anesthésie.

Certains patients ont nécessité une gestion dans le cadre de l'urgence de l'hydrocéphalie avant la chirurgie d'exérèse tumorale.

En post-opératoire immédiat, les malades sont hospitalisés en salle de réveil puis sont transférés à l'unité d'hospitalisation une fois conscients et stabilisés sur le plan hémodynamique. Durant

leur hospitalisation, chaque patient bénéficie d'une surveillance clinique et paraclinique régulière jusqu'à leur sortie.

Le premier contrôle se fait un mois après la sortie. Selon le type histologique exact et le profil immunohistochimique ; les patients sont orientés directement pour un traitement adjuvant (radiothérapie- chimiothérapie concomitante) dans les plus brefs délais. Le deuxième contrôle se fait à 03 mois, le troisième à 06 mois puis tous les 03 mois.

### **II-3 RECUET DES DONNEES**

Les patients ont été pris en charge et opérés par la même équipe du service de neurochirurgie CHU Bejaia.

Les données de l'étude (anamnestiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives) ont été recueillis des registres d'hospitalisation, des dossiers médicaux, des compte rendus opératoires et des vidéos opératoires (traitement par voie microscopique) et rapportées sur des fiches individuelles d'exploitation préétablies (annexe 2. Fiche technique de glioblastome).

Pour mener à bien ce travail, l'analyse des données a été faite sur les logiciels EPI-DATA et SPSS. Les tableaux des résultats ont été élaborés sur EXCEL puis transférés sur WORD.

Nous avons également utilisé le logiciel ZOTERO pour le renvoi bibliographique selon le style Vancouver, recommandé pour la rédaction scientifique médicale.

Nous avons suivi des formations nationales pour pouvoir maîtriser ces logiciels.

Nous déclarons que nous n'avons pas de conflits d'intérêts en relation avec notre travail.

### **II-4 LES MOYENS MATERIELS ET INSTRUMENTS**

Le service de neurochirurgie du CHU de Béjaia est doté d'un microscope opératoire, d'une aspiration ultrasonique ainsi que du matériel nécessaire pour la pratique et la réalisation d'une chirurgie du glioblastome que ce soit en anesthésie générale ou en condition éveillée

- LE MICROSCOPE OPTIQUE



Figure 44: Microscope chirurgical F50 leica (CHU Bejaia)

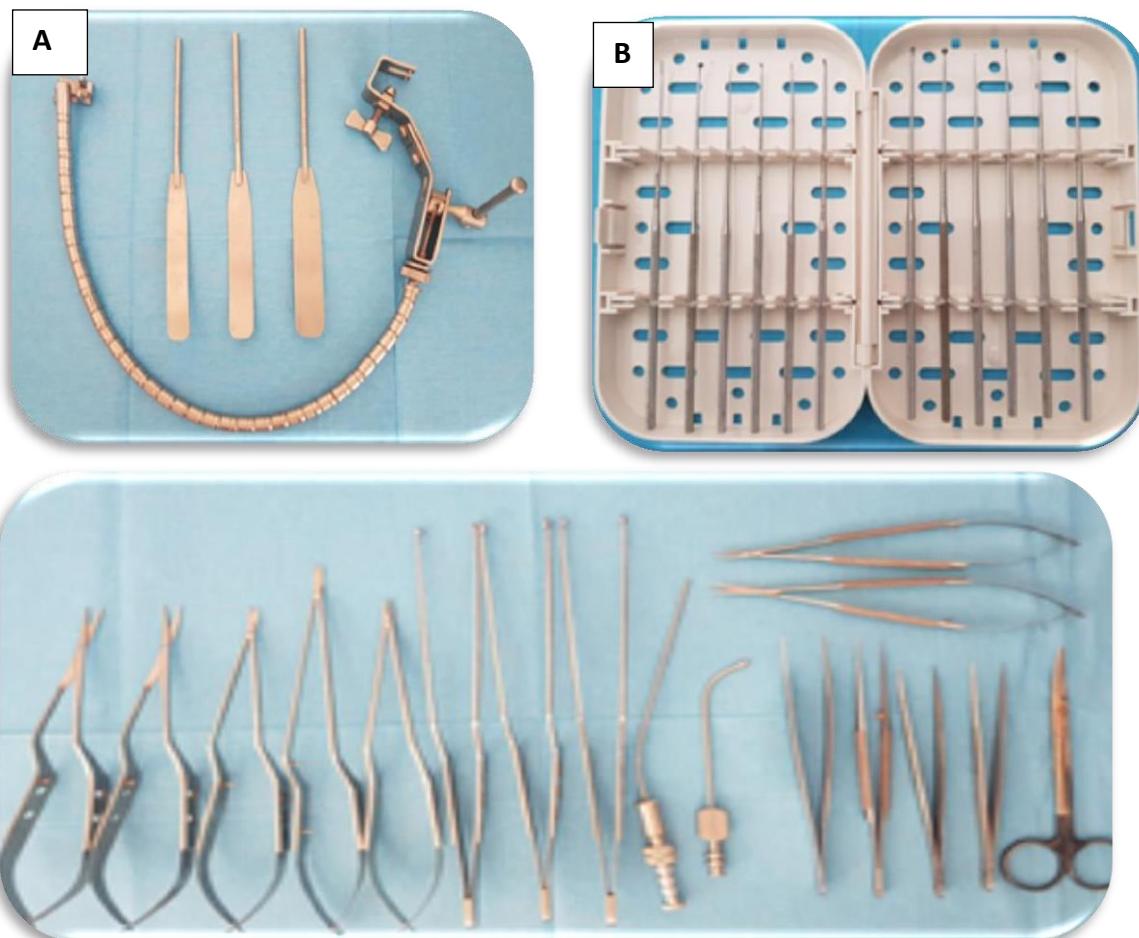
- ASPIRATION ULTRASONIQUE (CAVITRON)



Figure 45 : Aspiration ultrasonique (CHU Béjaia)

146

## INSTRUMENTS DE LA MICROCHIRURGIE



**Figure 46 :** instruments de la microchirurgie. (A)écarteurs de YASARGIL. (B) boîte RHOTON. (C) instruments de chirurgie

### **II-5 TECHNIQUE OPERATOIRE :**

Préparer et vérifier le matériel à utiliser à savoir : le microscope opératoire avec les instruments et la boîte de microchirurgie (boîte Rhoton) et l'ensemble du matériels nécessaires pour la chirurgie du glioblastome.

Le microscope opératoire est installé dans une position ergonomique facilitant sa manipulation par l'opérateur et ses aides, et en cas de besoin préparation de la neuronavigation.

Check List de sécurité du patient au bloc opératoire pré et per-opératoire vérifiée et remplie

Le patient est opéré sous anesthésie générale, intubation orotrachéale sous ventilation contrôlée, les constantes hémodynamiques notamment la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la saturation artérielle en oxygène sont surveillées constamment par le neuro anesthésiste et le neurochirurgien.

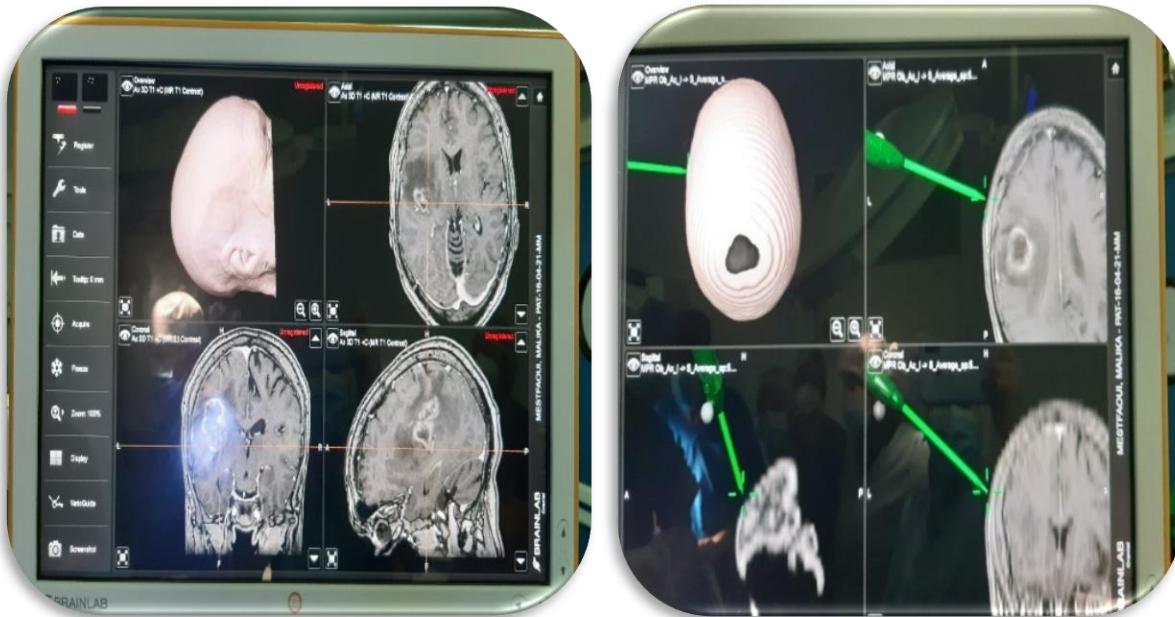
Positionnement précautionneux du patient en décubitus dorsal, latéral ou ventral selon la localisation de la tumeur, avec surélévation de la tête et libération du cou de toute



**Figure 47** : Positionnement du patient (service de neurochirurgie CHU de Béjaia)

Compression pour éviter la congestion per opératoire et l'hyper pression intracrânienne surajoutée, fixée par la têteière de Mayfield à prise osseuse

Utilisation de la neuronavigation afin de d'avoir les limites exactes de la lésion et faire une exérèse très large de la tumeur.



**Figure 48 :** Utilisation de la neuronavigation (CHU Béjaia)

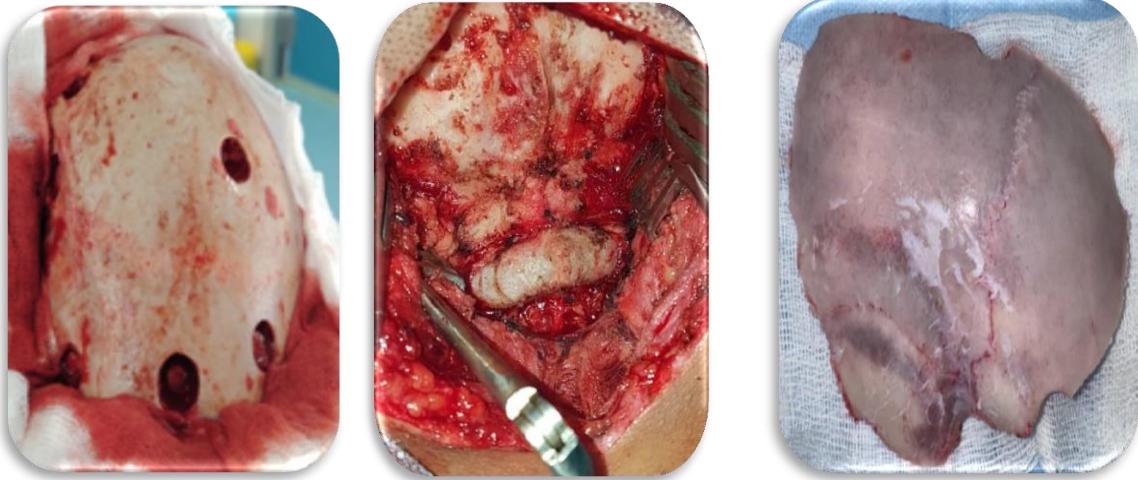
Badigeonnage du site opératoire aux différents antiseptiques, traçage de l'incision opératoire et mise en place de champs opératoires.

**Figure 49 :** Badigeonnage du site opératoire (service de neurochirurgie CHU de Bejaïa)



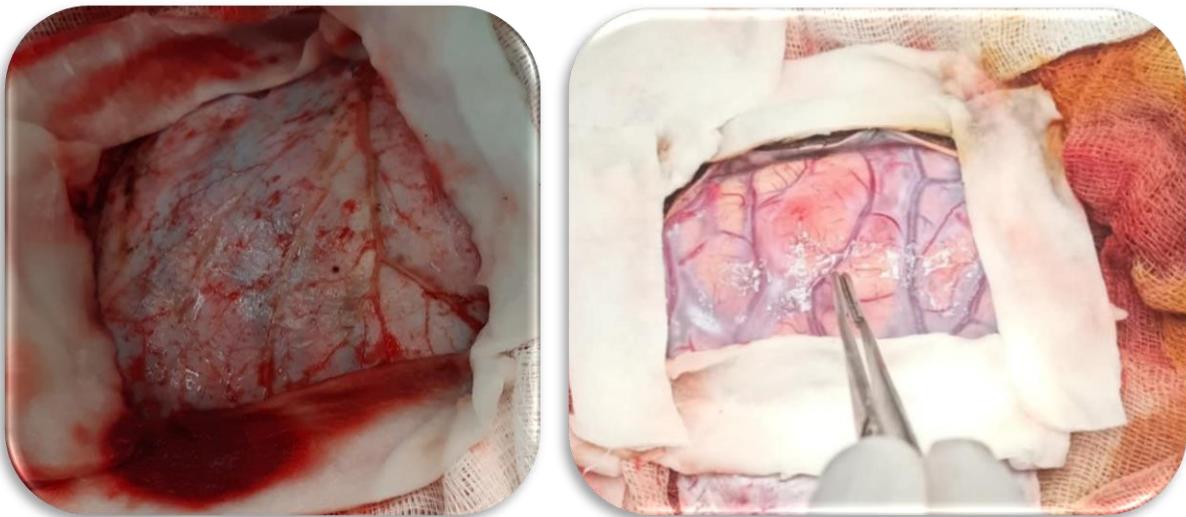
- Incision cutanée bien centrée et dépassant largement les dimensions de la lésion tumorale, avec hémostase des berge cutanées et mise en place des écarteurs de Beckmann.
- Désinsertion musculoaponévrotique des muscles suivant la localisation et décollement du scalp, puis remise en place des écarteurs.

-Craniotomie ou craniectomie avec trépanation et mise en place d'un volet osseux afin d'exposer la lésion gliale et les structures adjacentes.



**Figure 50 :** Désinsertion musculoaponévrotique et réalisation du volet osseux suivant les localisations tumorales (Service de neurochirurgie CHU Béjaia)

-Incision de la dure-mère en X, arciforme ou en Y centrée sur la tumeur gliale, avec hémostase des vaisseaux duraux et suspension des lambeaux dure-mériens par des fils de traction.

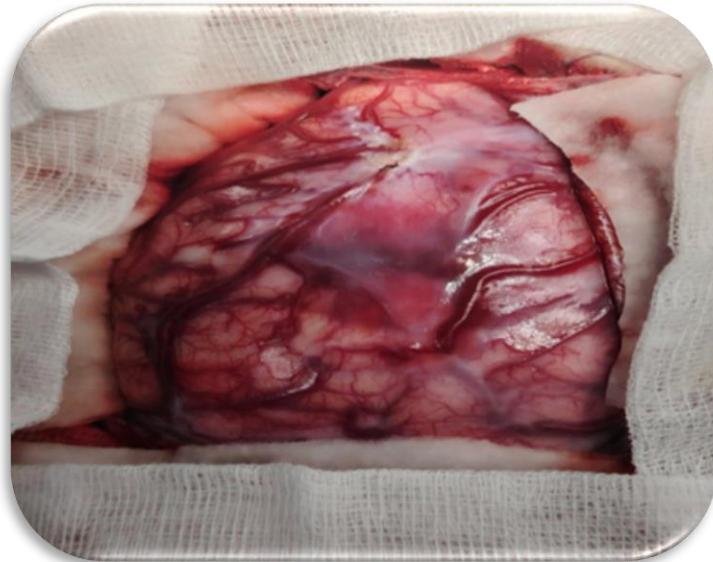


**Figure 51 :** Exposition de la dure mère puis du parenchyme cérébral sain (service de neurochirurgie CHU Béjaia)

-Mise en place du microscope opératoire.

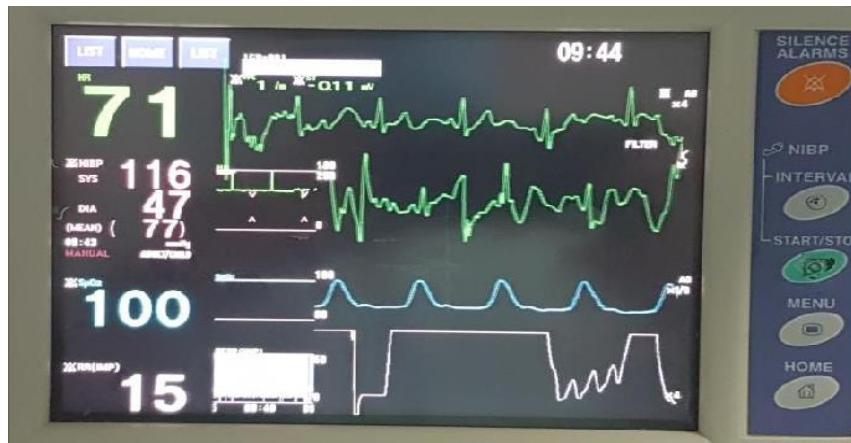
-Ouverture de l'arachnoïde sus-jacente à la tumeur permettant l'identification des limites tumorales.

-Aspiration douce du LCR local et la visualisation des structures vasculaires adjacentes



**Figure 52 :** Exposition d'un parenchyme cérébral remanié (Service de neurochirurgie CHU Béjaia)

- La surveillance de l'état hémodynamique à savoir la fréquence cardiaque, la tension artérielle et la saturation artérielle en oxygène constamment par l'anesthésiste et le neurochirurgien.



**Figure 53 :** Surveillance de l'état hémodynamique (service de neurochirurgie CHU de Bejaïa)

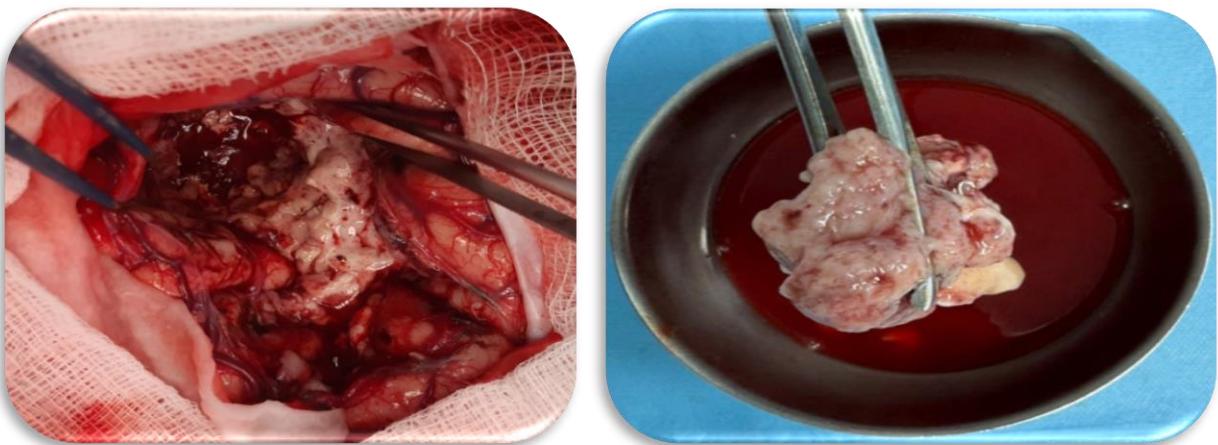
- La relation de la tumeur avec le parenchyme cérébral sain peut être appréciée et identifiée au début, en essayant avec soin d'inspecter et de manipuler puis de détacher les différents pôles de la tumeur du cerveau sain tout suivant un pseudo-plan de clivage

- Si un des pôles de la tumeur est détaché librement de cerveau sain, un coton est placé entre le parenchyme cérébral et la lésion tumorale. Si le pôle de la tumeur est attaché au cerveau sain,

la tentative de le séparer est déconseillée. Dans cette situation, un débulking de la tumeur est souhaitable, après réduction du volume de la tumeur, il faut laisser en dernier la partie attachée au parenchyme

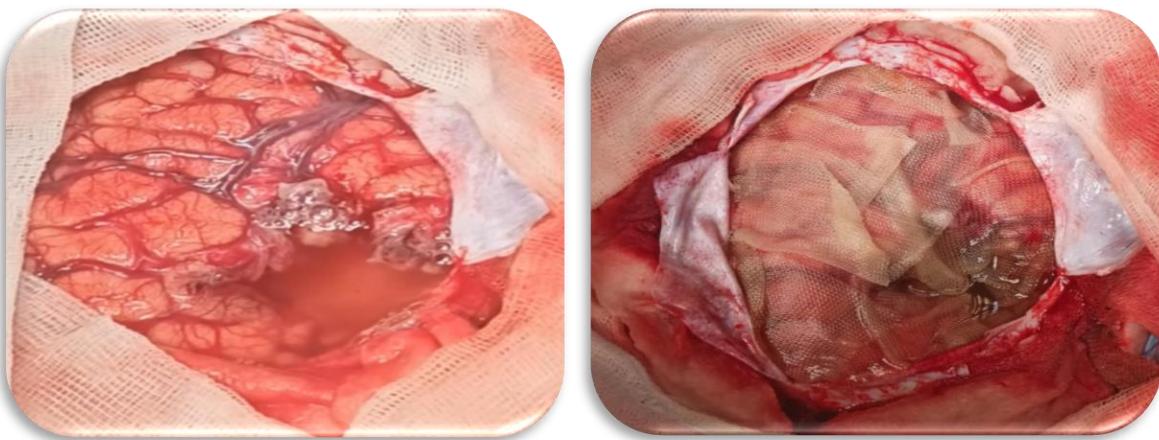
-L'exérèse tumorale est effectuée par le débulking Centro-tumorale et fragmentation périodique de la capsule tumorale si elle est identifiée.

-A la fin de la résection tumorale sous contrôle du microscope opératoire, déterminer si toute la lésion tumorale avait été réséquée.



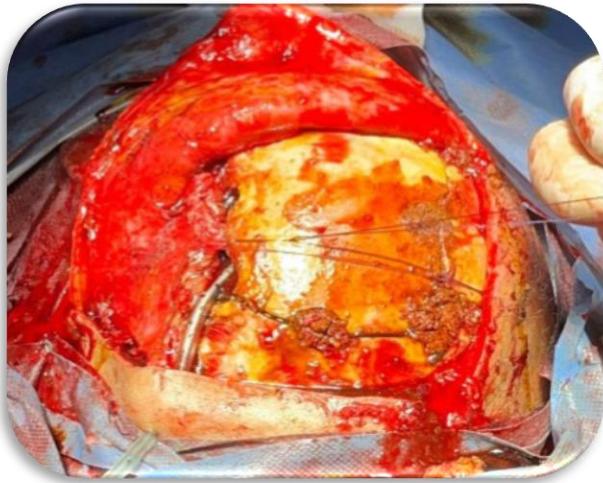
**Figure 54 :** Exérèse tumorale sous contrôle microscopique (CHU de Béjaia)

-Hémostase soigneuse de la cavité opératoire par une irrigation douce à l'aide du sérum physiologique, l'utilisation des produits hémostatiques (Surgicel) si nécessaire et le recours à la coagulation dans certaines situations.



**Figure 55 :** Hémostase soigneuse de la cavité (CHU Béjaia)

- Fermeture étanche de la dure mère avec des points séparés sur une plastie autologue d'agrandissement et utilisation parfois de la colle biologique afin d'éviter les fuites du LCR post opératoire responsable d'infection.



**Figure 56 :** Fermeture étanche de la dure mère et remise en place de l'os (service de neurochirurgie, CHU DE Bejaïa)

- Remise en place du volet osseux.
- Fermeture du plan musculoaponévrotique plan par plan.
- Fermeture sous cutanée et cutanée sur points séparés.



**Figure 57 :** Fermeture cutanée et pansement stérile (service de neurochirurgie, CHU DE Bejaïa)

**II-6 METODES D'EVALUATION**

Les méthodes d'évaluation utilisées dans notre étude se sont basées sur un protocole comprenant les critères suivants :

Profil épidémiologique (âge, sexe, origine géographique, année de prise en charge).

Données cliniques (motifs de consultation et présentations cliniques à l'admission).

Données des examens complémentaires (TDM cérébrales, IRM cérébrales).

Aspects microscopiques peropératoires (présentations tumorales).

Etude histologique et profil immunohistochimique

Traitements adjuvant reçus avec le délai.

Evolution et pronostics postopératoires des patients (suivi à court, moyen et à long terme) et le follow-up

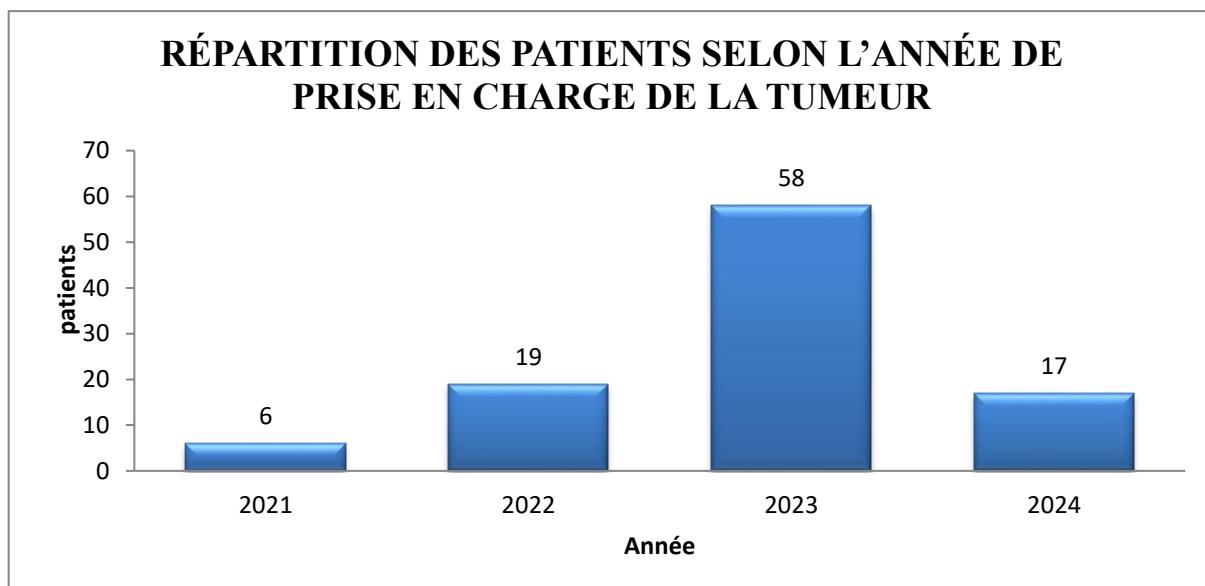
## CHAPITRE III : RESULTATS

### III-1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

#### III-1-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'ANNEE DE PRISE EN CHARGE

Tableau 11 : Répartition des patients selon l'année de prise en charge de la tumeur

ANNEE	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
2021	6	6%
2022	19	19%
2023	58	58%
2024	17	17%



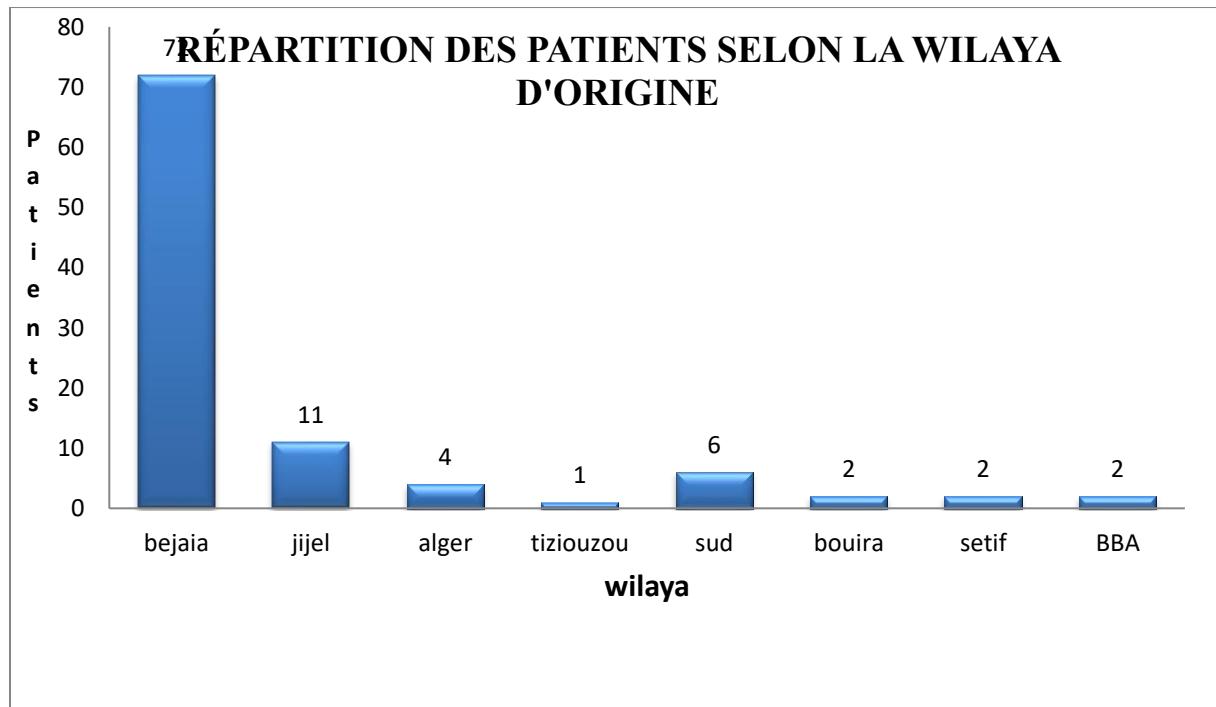
Graph 1 : Répartition des patients selon l'année de prise en charge de la tumeur

Durant une période de 04 ans (septembre 2021- janvier 2024), le nombre des malades pris en charge et suivis n'est pas constant avec une baisse pour l'année 2021 (soit un taux de 06.00%) et un taux élevé pour l'année 2023 (soit un taux de 58.00%). Les oscillations sont en rapport principalement avec le rythme de recrutement des malades

### III-1-2 RETARTITION DES PATIENTS SELON LA WILAYA D'ORIGINE

Tableau 12: Répartition de la provenance des patients selon la wilaya d'origine

WILAYA D'ORIGINE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Béjaia	72	72%
Jijel	11	11%
Alger	4	4%
Tizi Ouzou	1	1%
Sud	6	6%
Bouira	2	2%
Setif	2	2%
BBA	2	2%



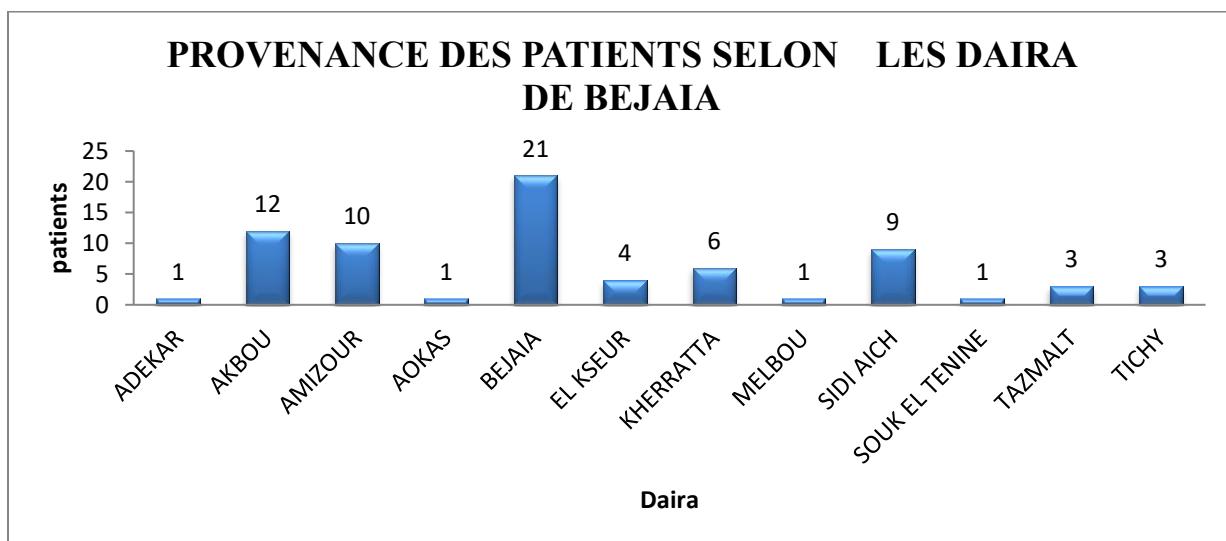
Graphe 2 : Répartition de la provenance des patients selon la wilaya d'origine

L'immense majorité de nos malades est originaire de la wilaya de Béjaia avec un nombre total de 72 patients (soit 72.00%) ce qui représente environ  $\frac{3}{4}$  des patients. Par ailleurs, si on additionne la ville de Bejaia aux wilayas limitrophes dont Jijel, Sétif, BBA, Bouira et Tizi Ouzou, nous avons un taux de 90%. Ceci démontre le caractère régional dans la prise en charge des glioblastomes de l'adulte.

### III-1-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DAIRA D'ORIGINE DE LA WILAYA DE BEJAIA

Tableau 13 : Répartition des patients selon la daïra d'origine de la wilaya de Béjaïa

DAIRA	EFFECTIF	POURCENTAGE
ADEKAR	1	1.38%
AKBOU	12	16.66%
AMIZOUR	10	13.88%
AOKAS	1	1.38%
BEJAIA	21	29.16%
EL KSEUR	4	5.55%
KHERRATTA	6	8.33%
MELBOU	1	1.38%
SIDI AICH	9	12.50%
SOUK EL TENINE	1	1.38%
TAZMALT	3	4.16%
TICHY	3	4.16%



Graphe 3 : Répartition des patients selon la daïra d'origine de la wilaya de Bejaïa

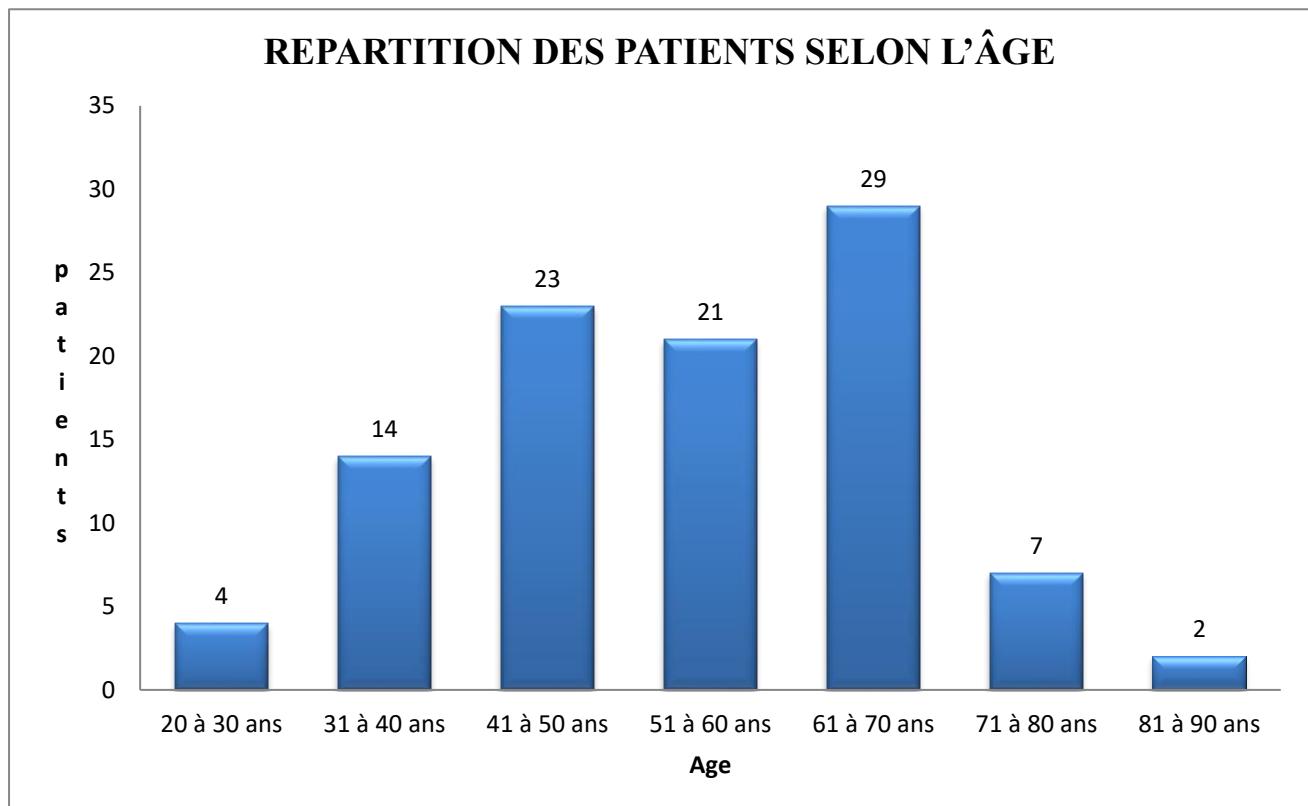
Le glioblastome touche la quasi-totalité des daïras de la wilaya de Béjaïa. La concentration la plus importante de patients a été observée dans la daïra de Béjaïa-ville avec 21 cas suivie par la daira d'Akbou comptant 12 patients et celle d'amizour avec 10 patients. Cette distribution montre une prédominance des cas dans les zones urbaines les plus peuplées de la wilaya.

### III-1-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE

La moyenne d'âge est de **54 ans +/- 13.67** avec des extrêmes d'âge (min= 20 ans/ max= 83 ans)

**Tableau 14:** Répartition des patients selon l'âge

AGE	EFFECTIFS	POURCENTAGE
20 à 40 ans	18	18%
41 à 50 ans	23	23%
51 à 60 ans	50	50%
71 à 80 ans	7	7%
81 à 90 ans	2	2%



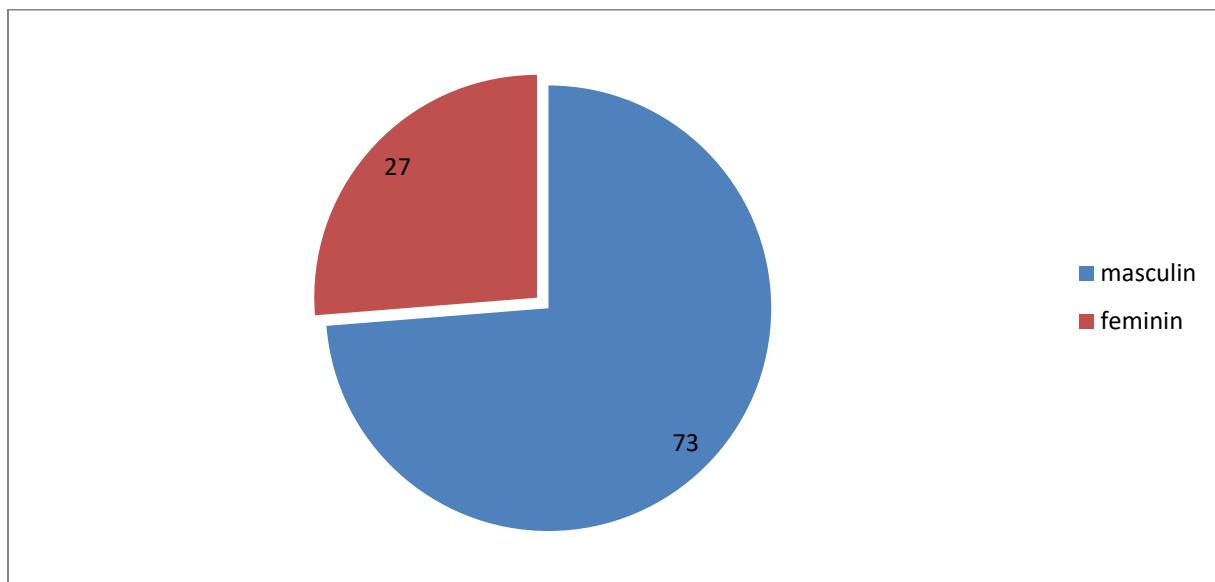
**Graphe4 :** Répartition des patients selon l'âge

Notre série est très hétérogène, car nous avons pris en charge des patients adultes tout âge confondu présentant un glioblastome. Elle comprend des adultes à un âge inférieur ou égal à 40 ans (soit 18 %) des adultes dont l'âge est entre 41 ans et 70 ans (soit 73%) et des sujets âgés plus de 71 ans (soit 09%).

### III-1-5 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE

Tableau 15: Répartition des patients selon le sexe

SEXE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Féminin	27	27%
Masculin	73	73%
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>



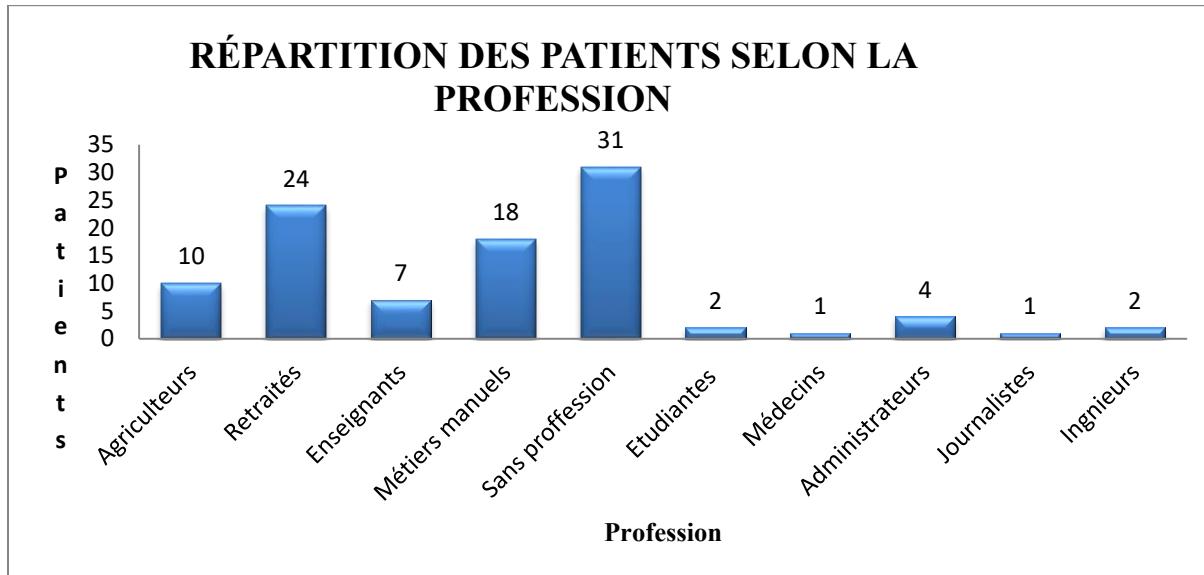
Graphique 5 : Répartition selon le sexe

La répartition selon le sexe est bien illustrée dans le tableau ci-dessus. On note une nette prédominance masculine avec un effectif de 73 patients (soit 73.00%) et un nombre de 27 de sexe féminin (soit 27.00%) et un sexe ratio = 2.80

### III-1-6 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA PROFESSION

Tableau 16: Répartition des patients selon la profession

PROFESSION	EFFECTIF	POURCENTAGE
Agriculteurs	10	10%
Retraités	24	24%
Enseignants	7	7%
Métiers manuels	18	18%
Sans profession	31	31%
Etudiantes	2	2%
Médecins	1	1%
Administrateurs	4	4%
Journalistes	1	1%
Ingénieurs	2	2%



**Graphe 6 :** Répartition des patients selon la profession

Dans notre série, 55 patients (soit 55.00% des cas) étaient inactifs (soit 31.00% sans profession et 23.00% retraités). Le reste des malades (soit 45.00% des cas), étaient actifs sur le plan professionnel.

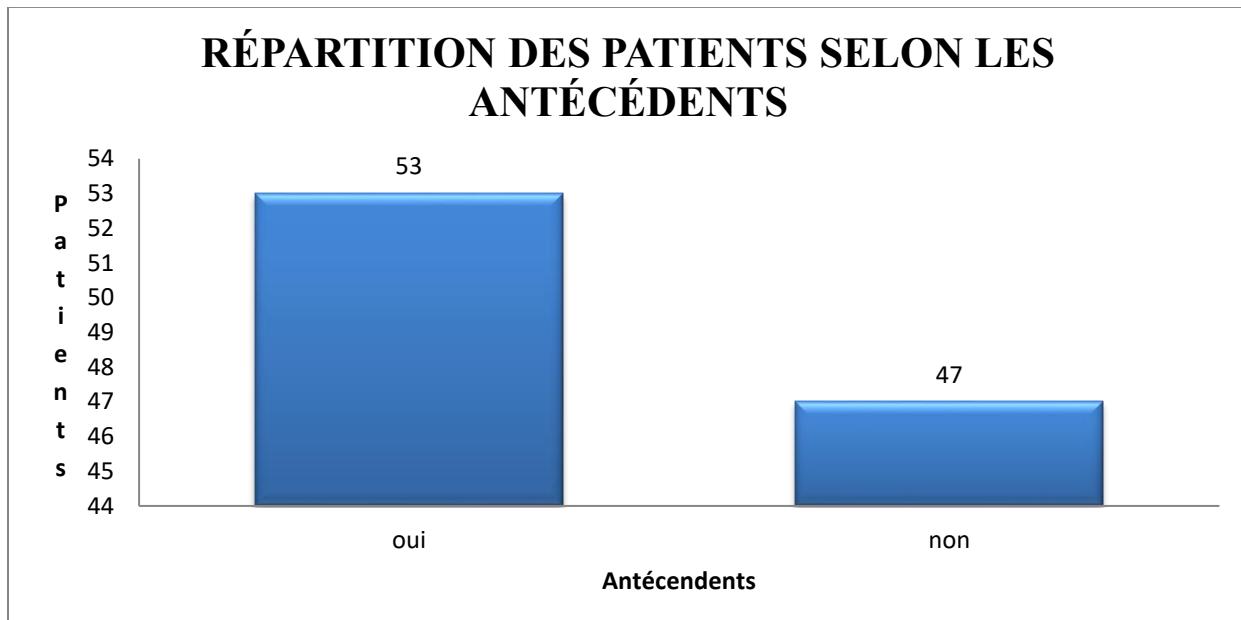
L'analyse de la distribution des cas selon la catégorie socioprofessionnelle a révélé une fréquence plus élevée chez les ouvriers (soit 18.00%) et les agriculteurs (soit 10.00%)

### III-2 DONNEES CLINIQUES

#### III-2-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LES ANTECEDENTS

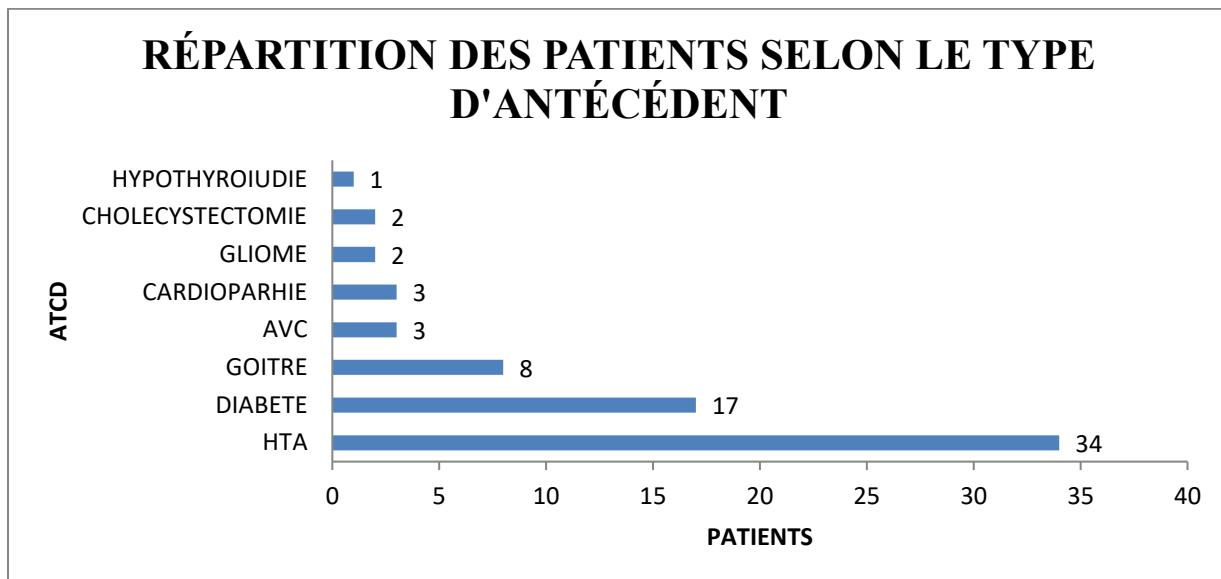
Tableau 17: Répartition des patients selon les antécédents

ANTECEDENTS	EFFECTIF	POURCENTAGE
OUI	53	53%
NON	47	47%



**Graphe 7** : Répartition des patients selon les antécédents

Dans notre série, on note que plus de la moitié des patients avaient des antécédents (soit 53.00%)

**III-2-2 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'ANTECEDENT**

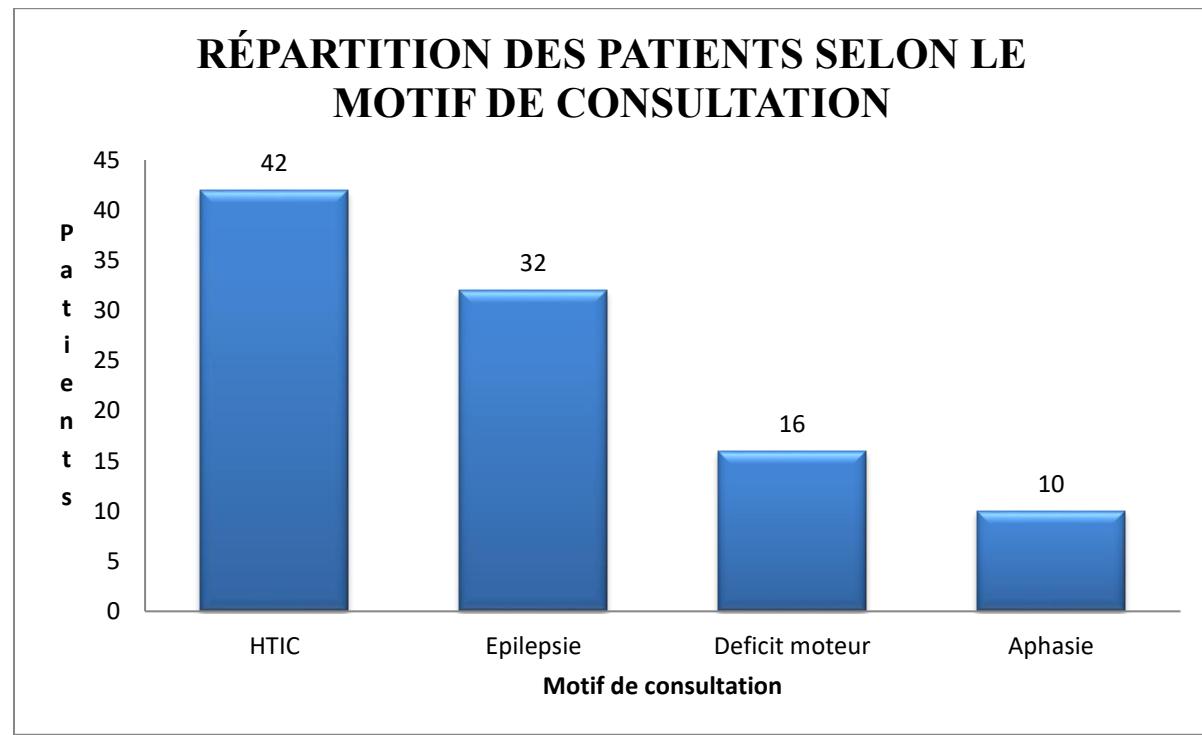
**Graphe 8 : Répartition des patients selon le type d'antécédents**

Plus de la moitié des patients présente des antécédents médico-chirurgicaux. Nous avons noté 34 patients qui ont une HTA, 17 patients étaient diabétiques, 08 patients avaient un goitre et deux autres patients opérés pour gliome de bas grade.

### III-2-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOTIF DE CONSULTATION

Tableau 18 : Répartition des patients selon le motif de consultation

MOTIF DE CONSULTATION	EFFECTIF	POURCENTAGE
HTIC	42	42%
Epilepsie	32	32%
Deficit moteur	16	16%
Aphasie	10	10%



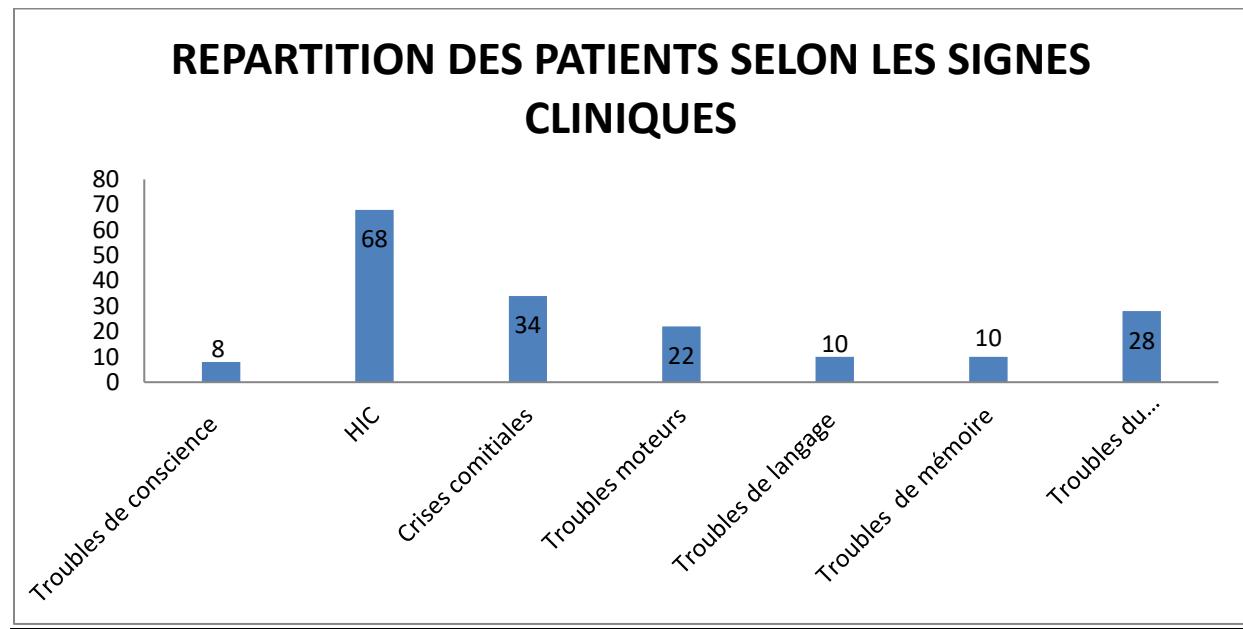
Graph 9 : Répartition des patients selon le motif de consultation

Les signes révélateurs étaient principalement le syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées chroniques à prédominance matinale, troubles visuels et des vomissements en jet) chez 42 malades (soit 42,00% des cas) suivi de l'épilepsie chez 32 patients (soit 32,00 %). Il est noté aussi que le déficit moteur a été retrouvé chez 16 patients (soit 16,00% des cas) dans le cadre de la consultation. L'aphasie a été observée chez 10 patients (soit 10% des cas)

### III-2-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

**Tableau 19:** Répartition des patients selon les manifestations cliniques

MANIFESTATIONS CLINIQUES	EFFECTIF
Troubles de conscience	8
HIC	68
Crises comitiales	34
Troubles moteurs	22
Troubles de langage	10
Troubles de mémoire	10
Troubles du comportement	28



**Graphe 10 :** Répartition des patients selon les manifestations cliniques

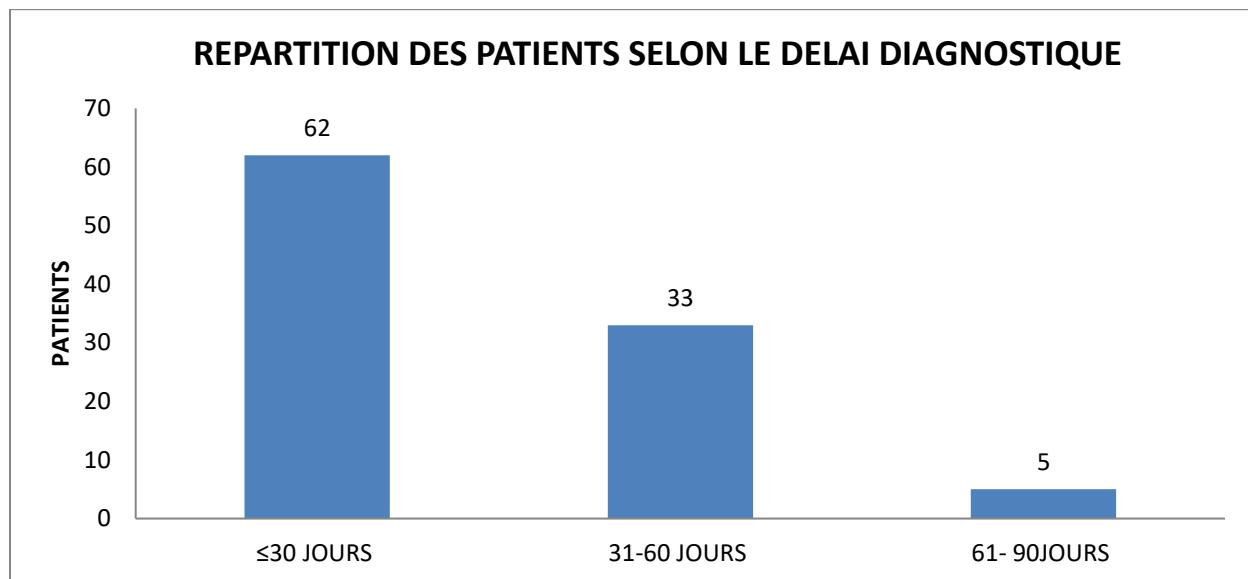
Le signe clinique le plus constamment rencontré est le syndrome d'hypertension intracrânienne chez 68 patients dont 08 cas étaient dans un état comateux (troubles de la conscience) ; il est associé aux troubles de la mémoire dans 10 cas et aux troubles moteurs dans 22 cas. Les crises comitiales présentes chez 34 patients. D'autres symptômes tels que les troubles du langage et les troubles du comportement ont été notés mais à une fréquence de 10% et 28% respectivement.

### III-2-5 REPARTITION DES PATIENTS SELON LES DELAI DIAGNOSTIQUE

Le délai moyen d'évolution entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic est de **37 jours** avec des extrêmes allant de 10 à 90 jours

**Tableau 20** : Répartition des patients selon le délai diagnostique

DELAI DIAGNOSTIQUE	EFFECTIF
≤30 JOURS	62
31-60 JOURS	33
61- 90JOURS	05



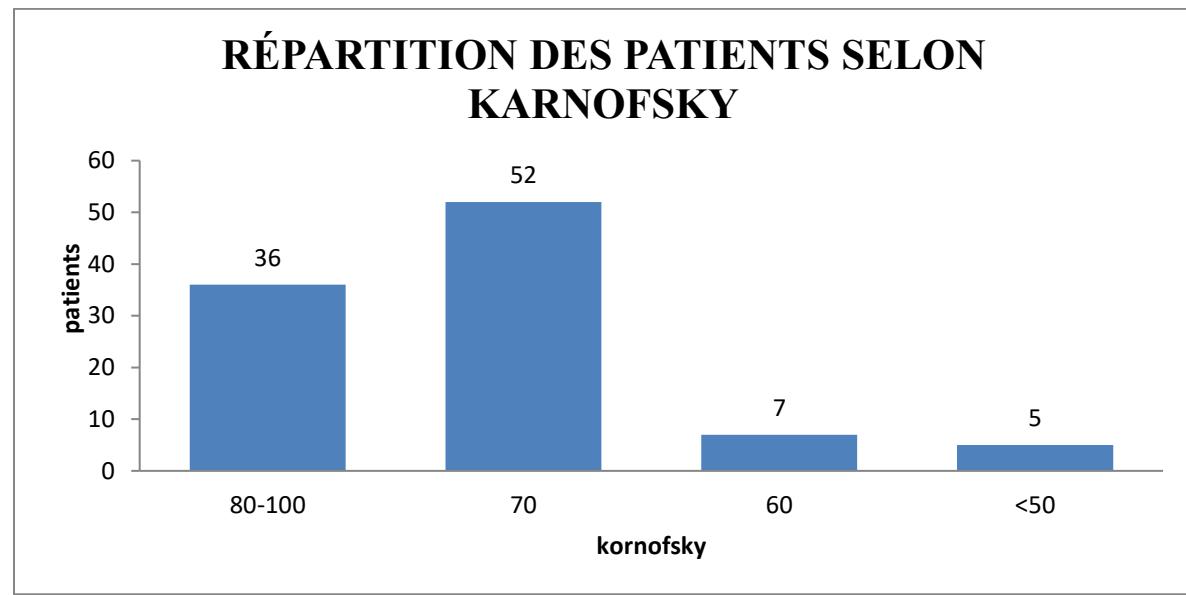
**Graph11** : Répartition des patients selon le délai diagnostique

Le délai diagnostic était varié. Le délai d'évolution entre l'apparition des premiers signes cliniques et le diagnostic est de 37jours ; avec des extrêmes allant de 10 jours à 90 jours.

La découverte était fortuite chez un seul malade dans le cadre d'un bilan d'exploration d'un traumatisme crânien. Plus de la moitié des patients ont consulté durant les 03 premiers mois soit 60% des cas tandis que le diagnostic était au-delà de 01 année chez 3 patients (soit 10% des cas). Le retard diagnostic expliqué par le retard d'exploration paraclinique et l'orientation pour des consultations spécialisées et la difficulté de réaliser des examens para cliniques.

**III-2-6 REPARTITION DES PATIENTS SELON KARNOFSKY****Tableau 21** : Répartition des patients selon KARNOFSKY

KARNOFSKY	EFFECTIF	POUCENTAGE
80-100	36	36%
70	52	52%
60	7	7%
<50	5	5%

**Graphe 12** : Répartition des patients selon KARNOFSKY

Dans notre série, on note :

- Score fonctionnel supérieur à 80 dans 36% des cas
- Score fonctionnel à 70 dans 52% des cas
- Score fonctionnel inférieur ou égal à 60 dans 12% des cas dont 5% ont un score inférieur à 50.

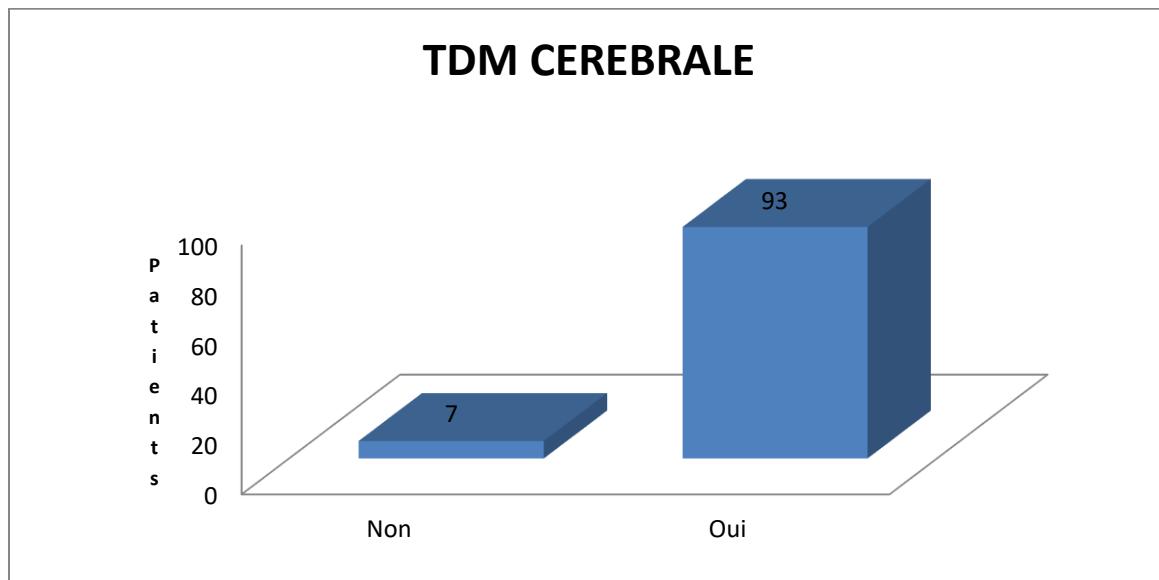
### III-3 DONNEES DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

#### III-3-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE D'IMAGERIE

##### III-3-1-1 SELON LA TDM CEREBRALE

Tableau 22 : Répartition des patients selon la TDM cérébrale

TDM	EFFECTIF	POURCENTAGE
OUI	93	93%
NON	07	07%

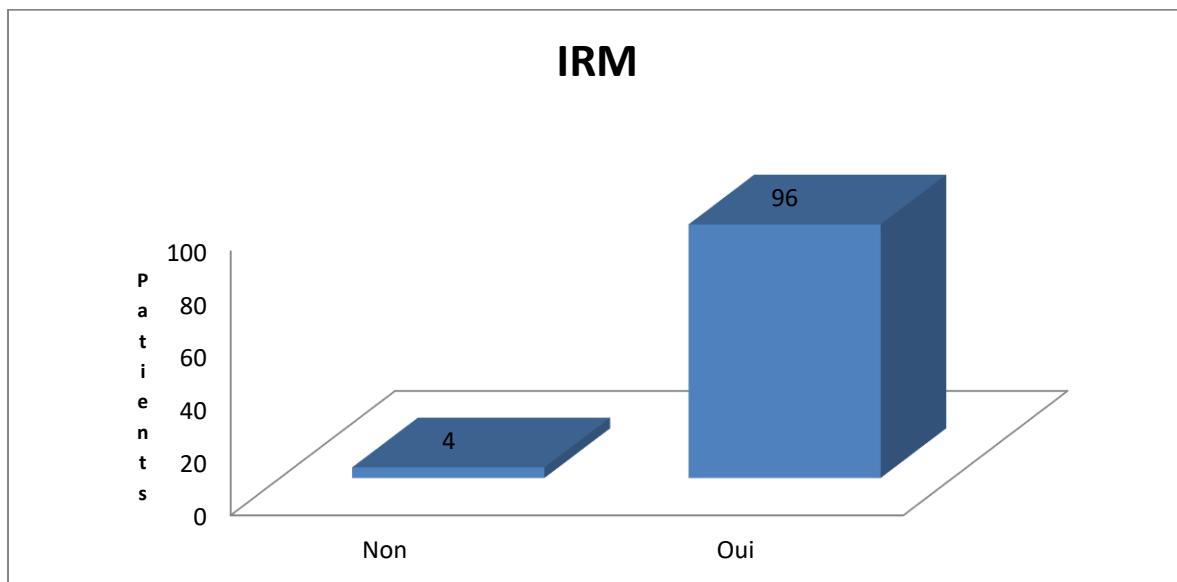


Graphe 13 : Répartition des patients selon la TDM cérébrale

La majorité de nos patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale (93 patients, soit 93 % des cas)

**III-3-1-2 SELON L'IRM CEREBRALE****Tableau 23** : Répartition des patients selon l'IRM cérébrale

IRM	EFFECTIF	POURCENTAGE
OUI	96	96%
NON	04	4%

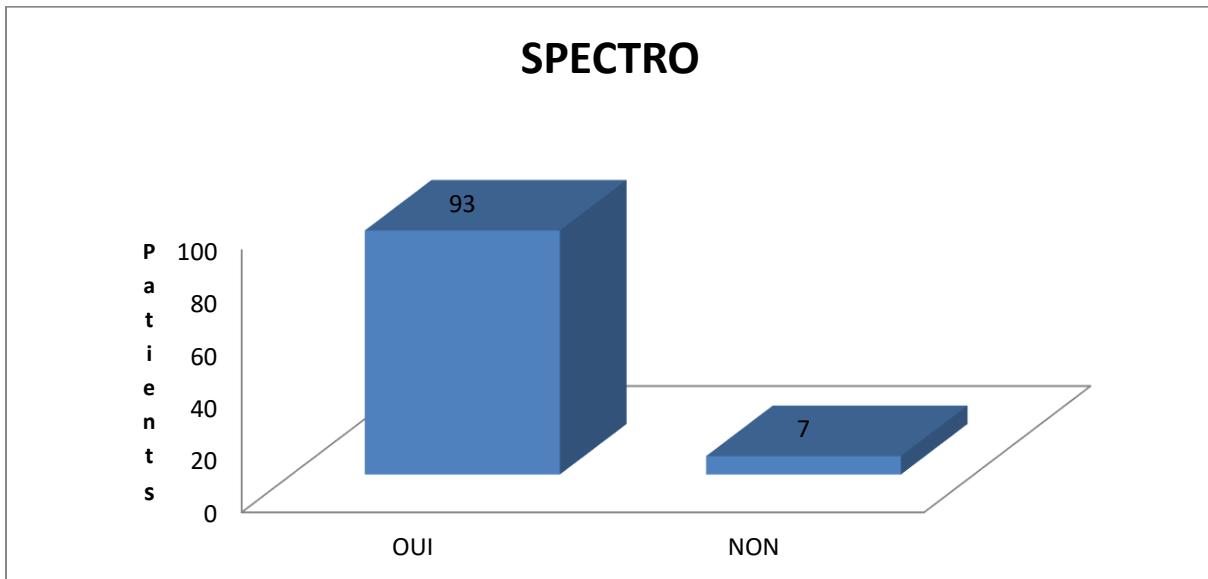
**Graphe 14** : Répartition des patients selon l'IRM cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique a permis de poser le diagnostic positif de glioblastome chez 96 cas (soit 96%)

### III-3-1-3 SELON LA SPECTRO-IRM

Tableau 24 : Répartition des patients selon la spectro-IRM

SPECTRO	EFFETIF	POURCENTAGE
OUI	93	93%
NON	7	7%



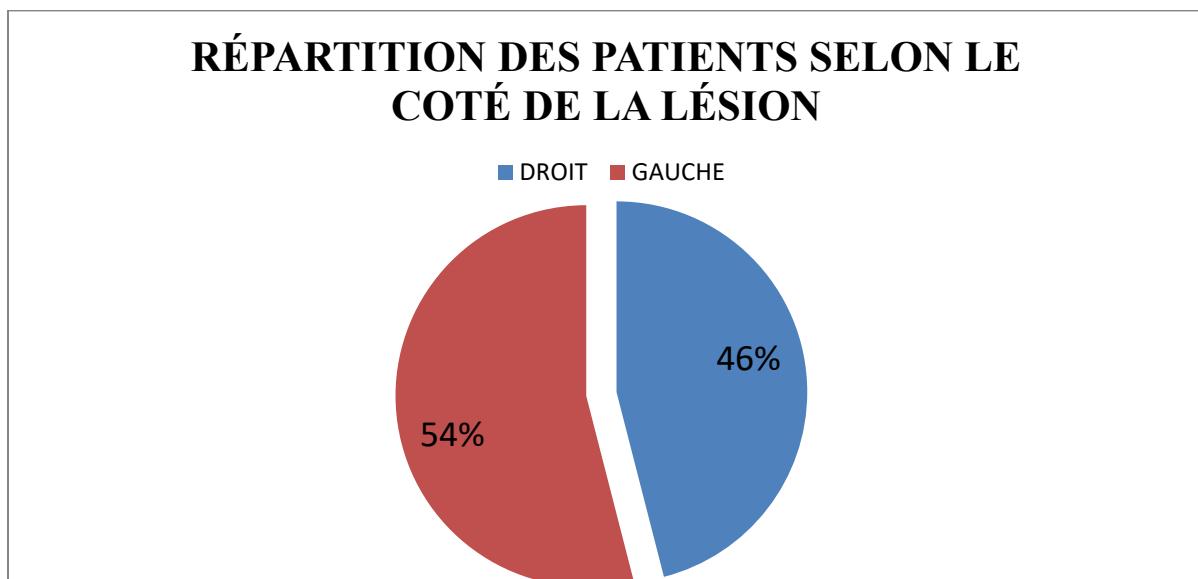
Graphe 15 : Répartition des patients selon la spectro-IRM

Une IRM cérébrale a été effectuée chez 96 de nos malades (soit 96% des cas) dont 93 avaient une spectro-IRM permettant de confirmer l'origine gliale de haut grade ; 3 cas l'IRM cérébrale ne dispose pas de spectro et 4 cas de la série n'ont pas fait d'IRM cérébrale.

### III-3-2 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE COTE DE LA LESION

**Tableau 25** : Répartition des patients selon le coté de la lésion

COTE	EFFECTIF	POURCENTAGE
Droite	46	46%
Gauche	54	54%



**Graphe 16** : Répartition des patients selon le coté de la lésion

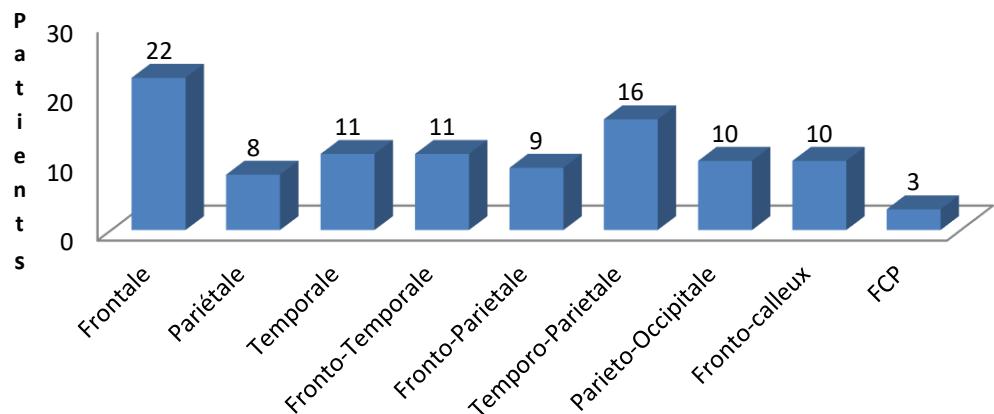
Sur le plan latéralisation le côté gauche est retrouvé dans 54 cas alors que le côté droit est retrouvé dans 46 cas dans notre série.

### III-3-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA LOCALISATION DE LA LESION

Tableau 26 : Répartition des patients selon la localisation de la lésion

LOCALISATION	EFFECTIF	POURCENTAGE
Frontale	22	22%
Pariétale	8	8%
Temporale(T)	11	11%
Fronto-Temporale(FT)	11	11%
Fronto-Pariétale(FP)	9	9%
Temporo-Pariétale(TP)	16	16%
Pariéto-Occipitale(PO)	10	10%
Fronto-calleux	10	10%
FCP	3	3%

### RÉPARTITION DES PATIENTS SELON LA LOCALISATION DE LA TUMEUR

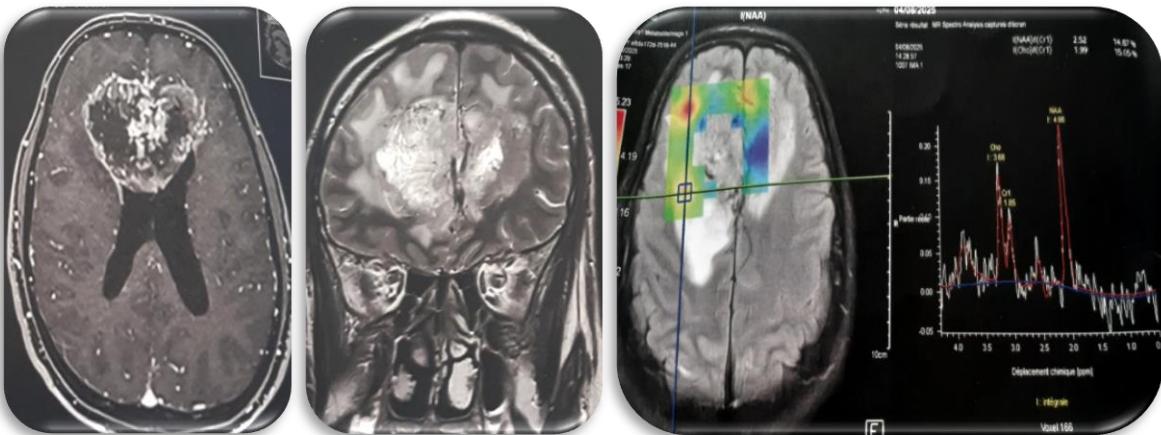


Graphe 17 : Répartition des patients selon la localisation de la lésion

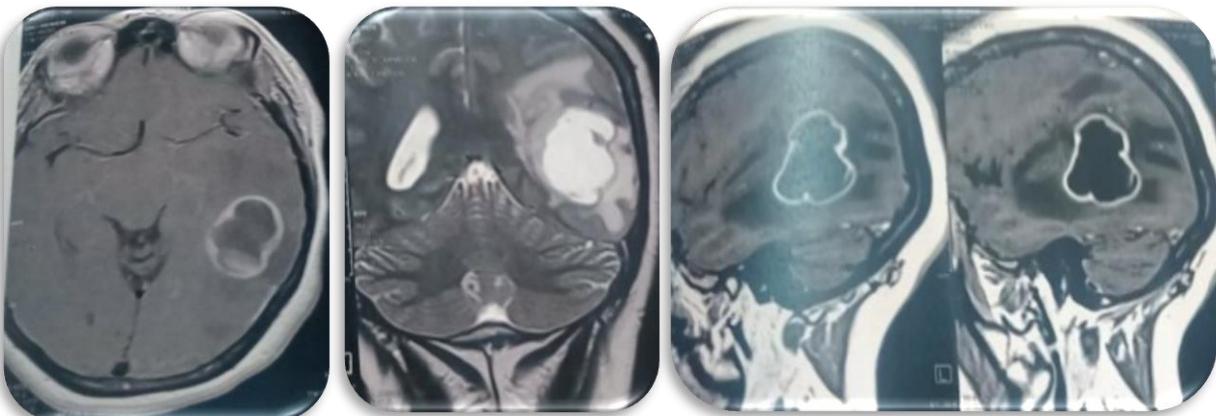
Dans ce chapitre portant sur la répartition des 100 malades selon la localisation tumorale, nous avons observé une prédominance des tumeurs dans la région frontale avec 22 cas (22%), suivie par la localisation temporo-pariétale comptant 16 cas (16%). Les localisations temporaire et fronto-temporale présentent chacune 11 cas (11% chacune), tandis que la région fronto-calleuse compte 10 cas (10%). La fosse cérébrale postérieure représente la localisation la moins

fréquente avec seulement 3 cas (3%). Il est important de souligner que toutes les localisations anatomiques possibles ont été retrouvées dans notre cohorte, démontrant ainsi l'exhaustivité de notre analyse et la diversité des présentations.

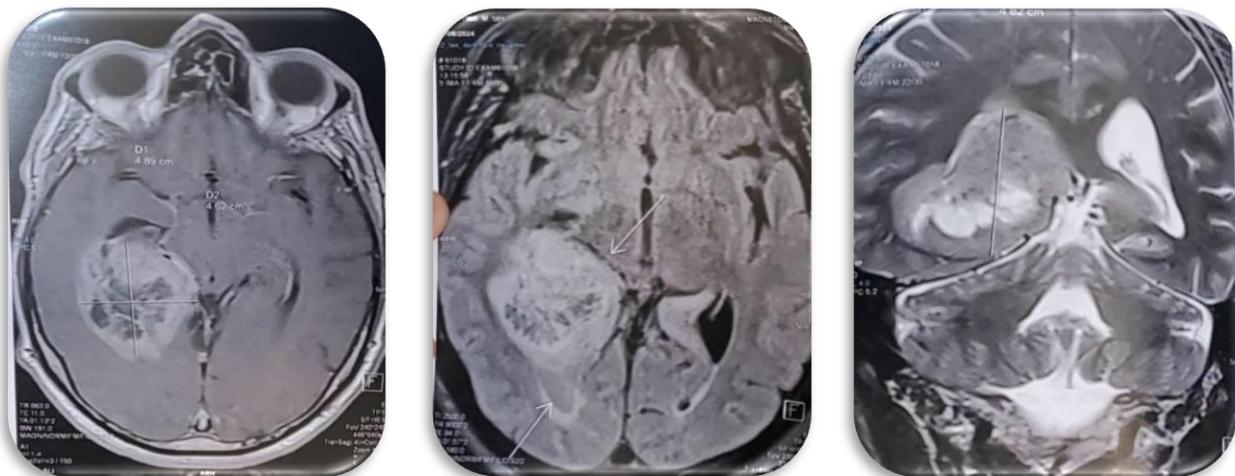
## **LES LOCALISATIONS DU GLIOBLASTOMES AU SERVICE DE NEUROCHIRURGIE**



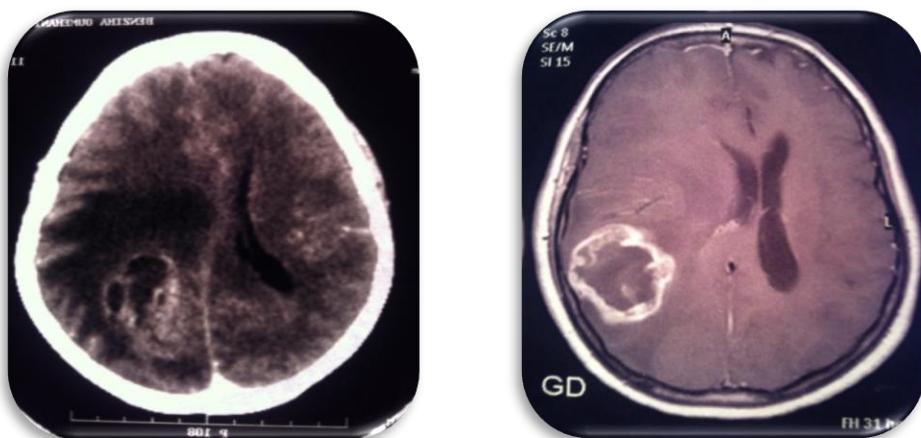
**Figure 58 :** Localisation fronto-calleuse d'un glioblastome (Service de neurochirurgie CHU Béjaia)



**Figure 59 :** Localisation temporo-pariétale gauche d'un glioblastome (Service de neurochirurgie CHU Béjaia)



**Figure 60 :** Localisation profonde d'un glioblastome (Service de neurochirurgie CHU Béjaia)

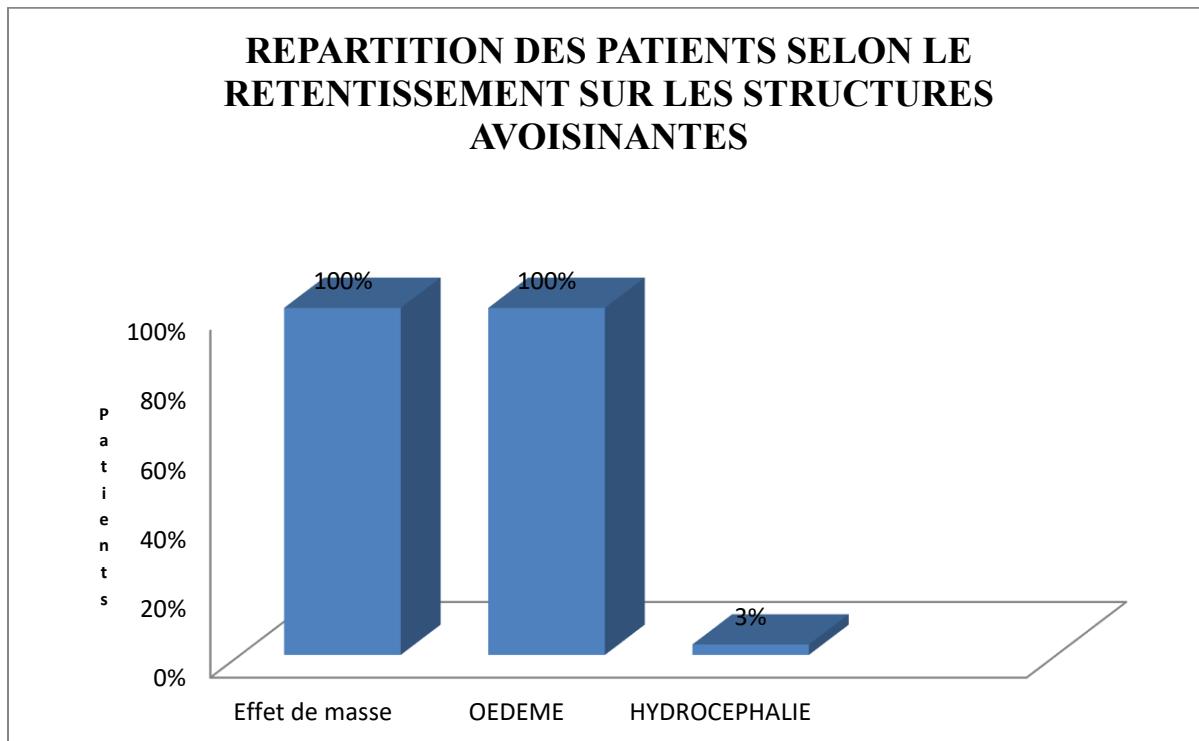


**Figure 61:** Localisation pariétale droite d'un glioblastome

### III-3-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE RETENTISSEMENTS SUR LES STRUCTURES AVOISINANTES

Tableau 27 : Répartition des patients selon le retentissement sur les structures avoisinantes

RETENTISSEMENT	EFFECTIF	POURCENTAGE
Effet de masse	100	100%
OEDEME	100	100%
HYDROCEPHALIE	3	3%



Graphe 18 : Répartition des patients selon le retentissement sur les structures avoisinantes

La neuroimagerie est principalement l'IRM cérébrale a permis d'objectiver un effet de masse exercé par la tumeur sur les structures avoisinantes chez 100 patients (soit 100 % des cas).

L'œdème péri lésionnel était décrit chez la totalité des patients (soit 100 % des cas).

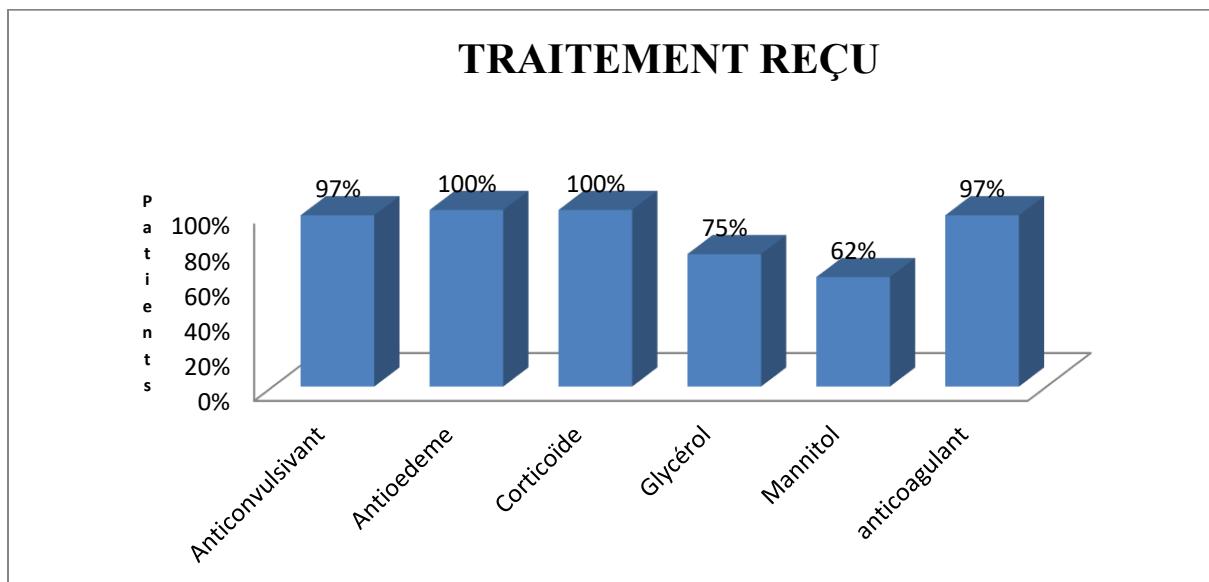
La masse tumorale a été à l'origine d'une hydrocéphalie obstructive chez 03 patients (soit 03 %).

### III-4 DONNEES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

#### III-4-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT REÇU

Tableau 28 : Répartition des patients selon le traitement reçu

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	EFFECTIF
Anticonvulsivant	97
Anti œdème	99
Corticoïde	100
Glycérol	75
Mannitol	62
Anticoagulant	97



Graphe 19 : Répartition des patients selon le traitement reçu

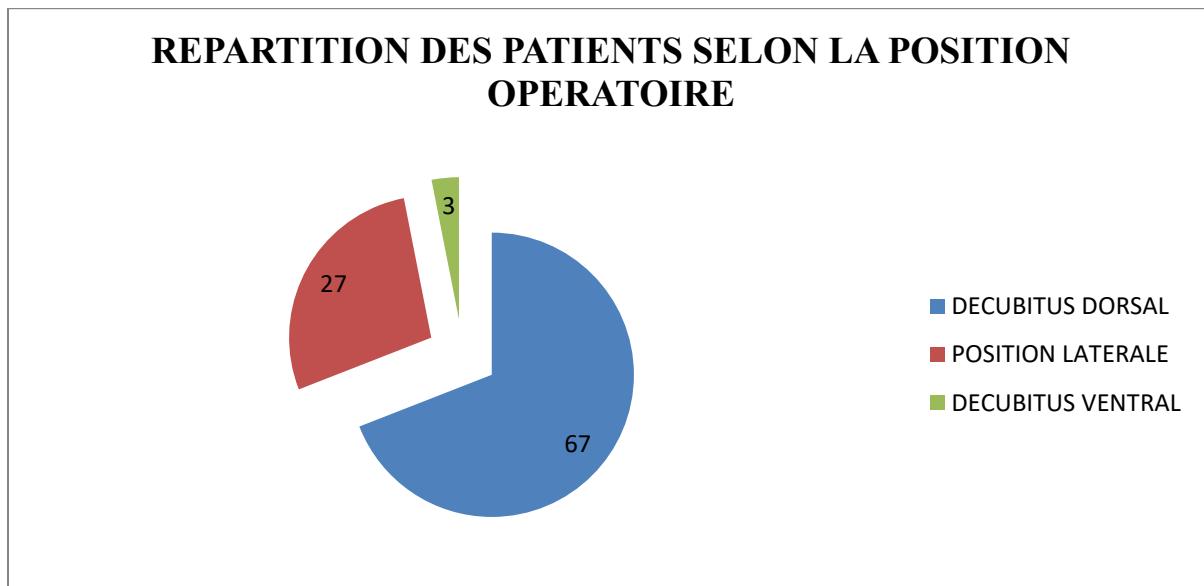
La quasi-totalité de nos patients ont été opéré soit 97 cas ont reçu en préopératoire et en post opératoire l'anticoagulation, seulement 03 cas n'ont pas été opéré et ils n'ont pas reçu cette anti coagulation.

La stratégie thérapeutique préopératoire était multimodale avec une utilisation quasi-systématique des anticonvulsivants soit 97% des patients. Le traitement anti-œdème a été administré universellement (soit 100% des cas), avec une préférence marquée pour les corticoïdes soit 100% des cas, suivis du glycérol (soit 75%) et du mannitol (soit 62%).

### III-4-2 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA POSITION OPERATOIRE

Tableau 29: Répartition des patients selon la position opératoire

POSITION OPERATOIRE	EFFECTIF
DECUBITUS DORSAL	67
POSITION LATERALE	27
DECUBITUS VENTRAL	03



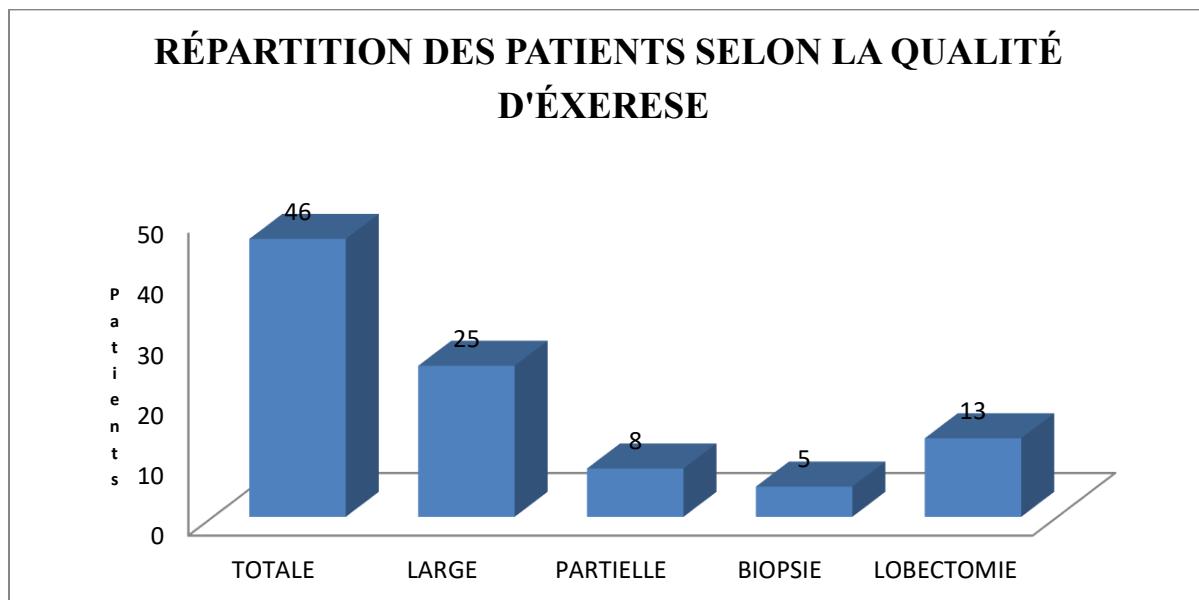
**Graphe 20 :** Répartition des patients selon la position opératoire

L'analyse épidémiologique de cette série de 100 patients révèle que 97% des malades ont bénéficié d'une intervention chirurgicale d'exérèse. La répartition des positions opératoires, déterminée selon la localisation anatomique précise de la tumeur, montre une nette prédominance du décubitus dorsal qui a été adopté pour 67 patients (soit 69% des cas opérés). Le décubitus latéral représente la deuxième position la plus fréquemment utilisée avec 27 patients (soit 28% des cas opérés), tandis que la position ventrale n'a été nécessaire que pour 3 patients (soit 3% des cas opérés). Cette distribution témoigne d'une adaptation personnalisée du positionnement aux exigences anatomiques de chaque intervention.

### III-4-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA QUALITE D'EXERESE

**Tableau 30:** Répartition des patients selon la qualité d'exérèse

QUALITE D'EXERESE	EFFECTIF	POURCENTAGE
TOTALE	46	46%
PARTIELLE	8	8%
LARGE	25	25%
BIOPSIE	5	5%
LOBECTOMIE	13	13%



**Graphe 21 :** Répartition des patients selon la qualité d'exérèse

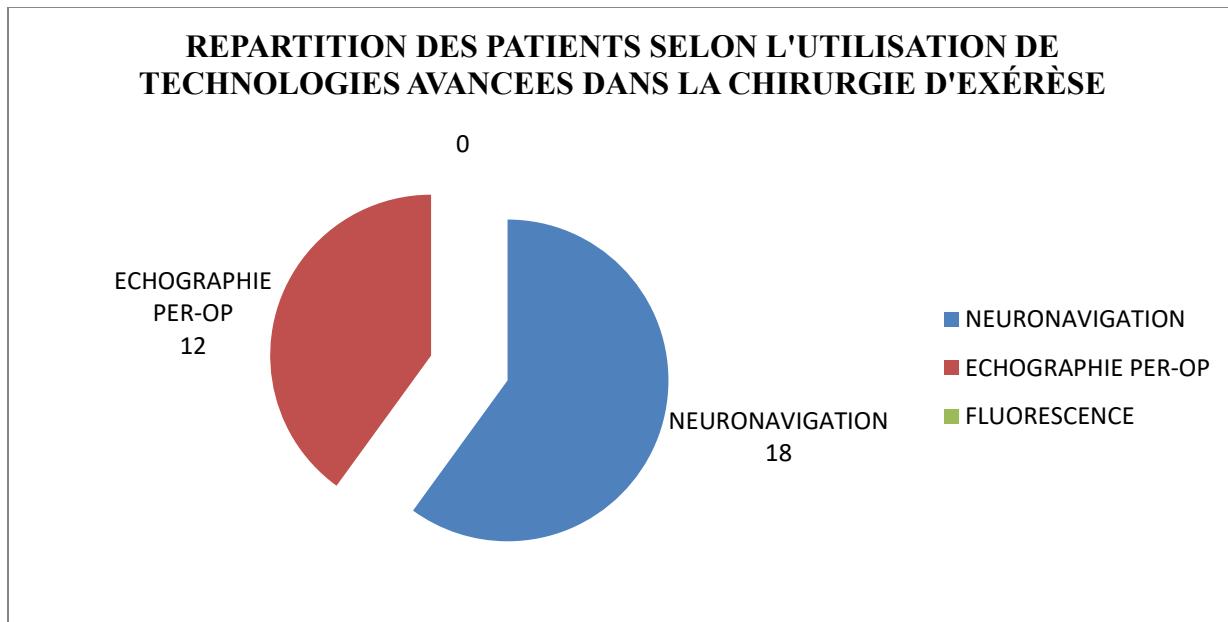
Parmi un total de 97 patients opérés, la répartition des types d'exérèse révèle que 46 cas ont bénéficié d'une exérèse totale, 25 cas d'une exérèse large, 13 cas ont subi une lobectomie, 8 patients ont reçu une exérèse partielle et seulement 5 cas ont eu une biopsie.

Par ailleurs, il est à noter que 3 patients sur 100 n'ont pas subi d'intervention chirurgicale.

### III-4-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'UTILISATION DE TECHNOLOGIES AVANCEES DANS LA CHIRURGIE D'EXERESE

**Tableau 31:** Répartition des patients selon l'utilisation de technologies avancées dans la chirurgie d'exérèse

MATERIEL	EFFECTIF
NEURONAVIGATION	18
ECHOGRAPHIE PER-OP	12
FLUORESCENCE	00



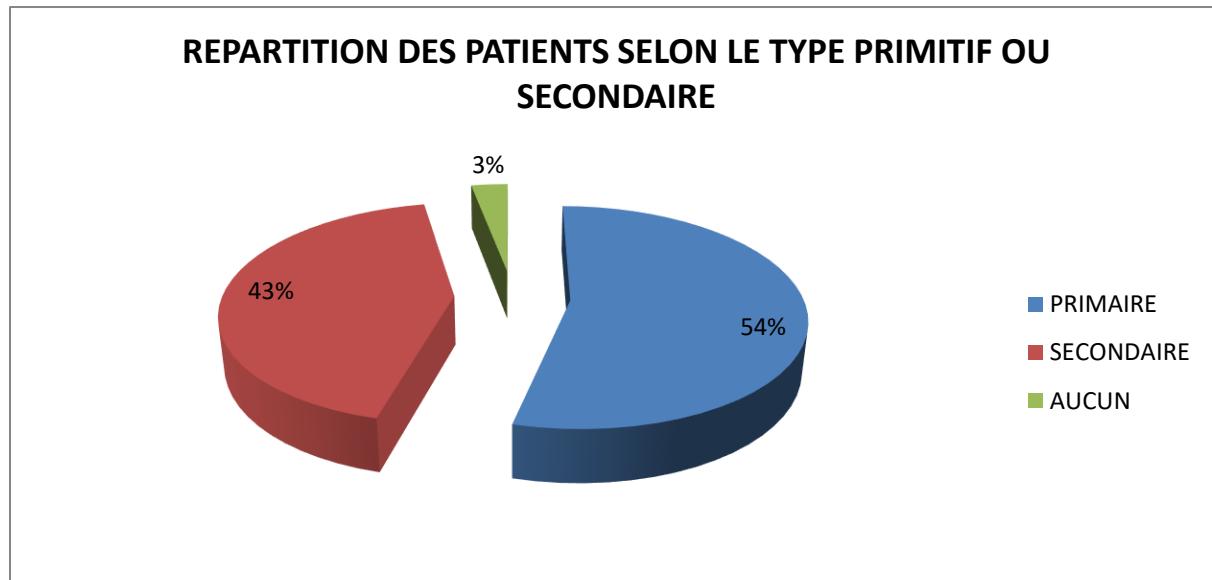
**Graphe 22 :** Répartition des patients selon l'utilisation de technologies avancées dans la chirurgie d'exérèse

Sur les 97 patients de notre série ayant subi une chirurgie d'exérèse, l'analyse de l'utilisation des technologies avancées de guidage per opératoire révèle des disparités significatives. La neuronavigation a été employée dans 18 des cas, représentant la technologie de guidage la plus fréquemment utilisée, suivie par l'échographie per opératoire mise en œuvre dans 12 des interventions. Aucun cas n'a bénéficié de la technologie de guidage par fluorescence durant la période d'étude.

### III-4-5 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TYPE PRIMITIF OU SECONDAIRE DES GLIOBLASTOMES

Tableau 32: Répartition des patients selon le type primitif ou secondaire

TYPE ANAPATH	EFFECTIF	POURCENTAGE
PRIMAIRE	54	54%
SECONDAIRE	43	43%
AUCUN	03	03%



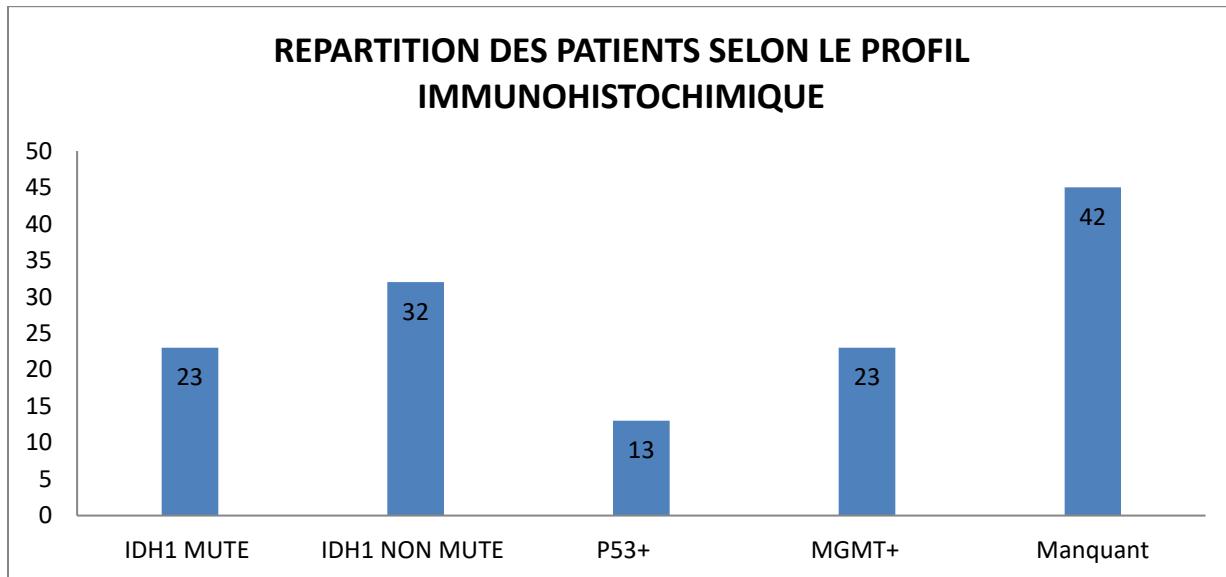
**Graphe 23 :** Répartition des patients selon le type primitif ou secondaire

Nous avons constaté dans notre série portant sur 100 cas de glioblastomes, la répartition histologique révèle une prédominance des glioblastomes primaires, représentant 54 cas (soit 54%) ; suivis des glioblastomes secondaires qui comptent pour 43 cas (43 %). Une proportion marginale de 3 cas (3%) n'a pas pu bénéficier d'un diagnostic anatomo-pathologique en raison de l'absence d'intervention chirurgicale.

### III-4-6 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET MOLECULAIRE

Tableau 33: Répartition des patients selon le profil immunohistochimique et moléculaire

TYPE HISTOLOGIQUE	EFFECTIF	POURCENTAGE
IDH1 MUTE	23	23%
IDH1 NON MUTE	32	32%
P53+	13	13%
MGMT+	23	23%
Manquant	42	42%



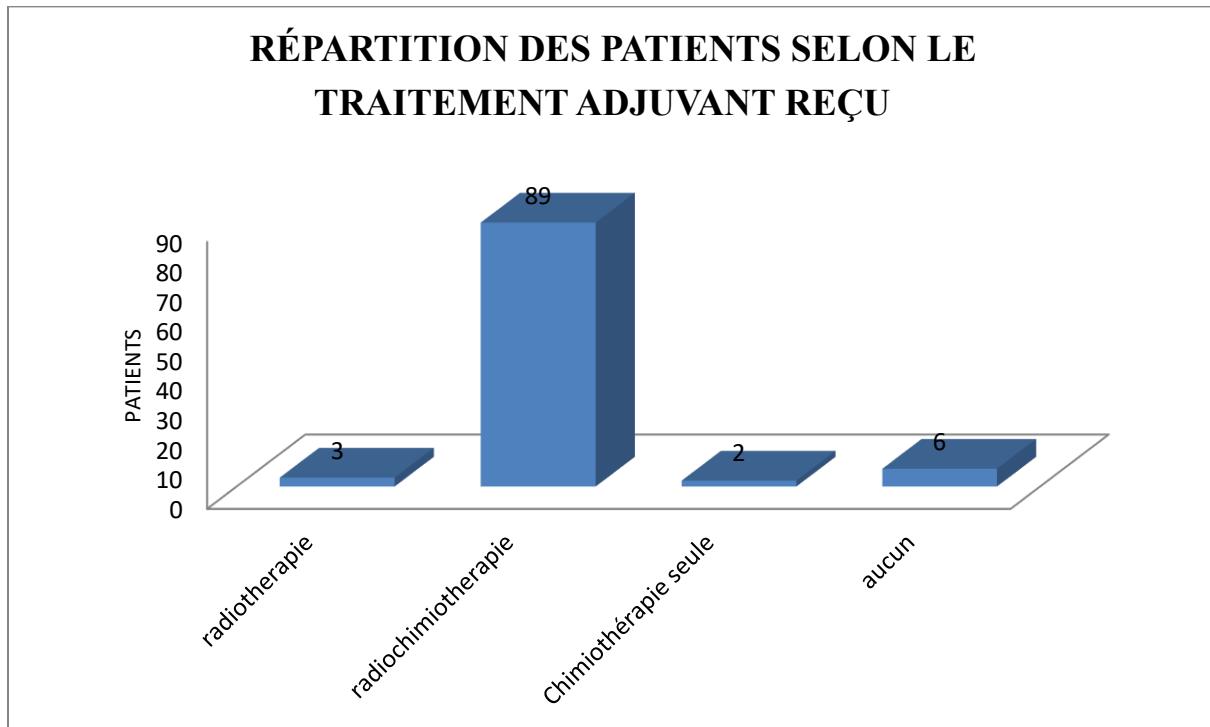
Graph 24 : Répartition des patients selon le profil immunohistochimique et moléculaire

L'étude portant sur 100 malades, dont 97 ont bénéficié d'une intervention chirurgicale, révèle un profil immunohistochimique significatif. Les marqueurs IDH1 muté et MGMT+ (méthylé) sont retrouvés de manière constante chez 23 patients, suggérant une homogénéité moléculaire importante. 23 patients présentent des IDH1 non mutés. Ces données épidémiologiques mettent en évidence la complexité moléculaire du glioblastome et soulignent l'importance d'une approche diagnostique et thérapeutique personnalisée.

### III-4-7 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE TRAITEMENT ADJUVANT REÇU

**Tableau 34** : Répartition des patients selon le traitement adjuvant

TRAITEMENT ADJUVANT REÇU	EFFECTIF	POURCENTAGE
Radiothérapie seule	03	03%
Radio Chimiothérapie	89	89%
Chimiothérapie seule	02	02%
Aucun	06	06%



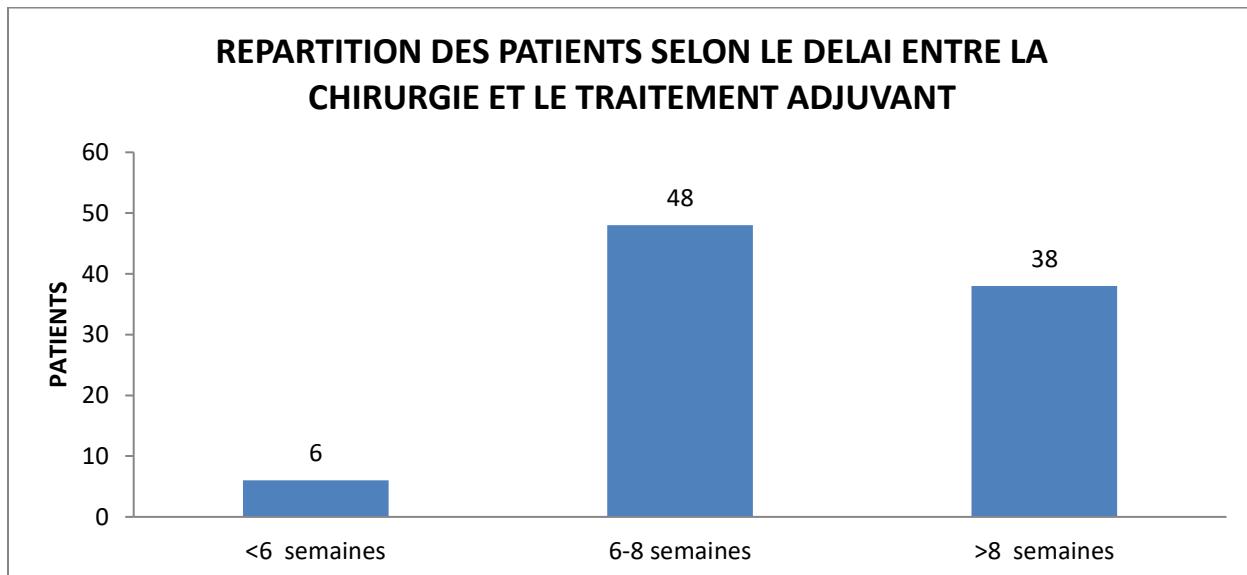
**Graphe 25** : Répartition des patients selon le traitement adjuvant

L'analyse du traitement adjuvant met en évidence une stratégie thérapeutique clairement dominante : la radio chimiothérapie, qui a été administrée à 89 patients, soit une écrasante majorité de 89% de notre série. Cette approche thérapeutique intensive suggère un protocole de traitement standardisé et agressif. En contraste, la radiothérapie seule n'a été utilisée que chez 3 patients (3%), tandis que seuls 2 patients (2%) ont reçu un traitement anti angiogénique. Fait notable, 8 patients (8%) n'ont reçu aucun traitement adjuvant, ce qui pourrait refléter des situations cliniques particulières ou des choix thérapeutiques spécifiques.

### III-4-8 REPARTITION DES PATIENTS SELON LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LE PROTOCOLE STUPP (TRAITEMENT ADJUVANT)

**Tableau 35 :** Répartition des patients selon le délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant

DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET TRAITEMENT ADJUVANT	EFFECTIF
<6 semaines	06
6-8 semaines	48
>8 semaines	38



**Graphe 26 :** Répartition des patients selon le délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant

L'analyse de la répartition temporelle concerne 92 patients sur les 100 malades de l'étude, soit 92% de l'effectif total ayant bénéficié du protocole Stupp.

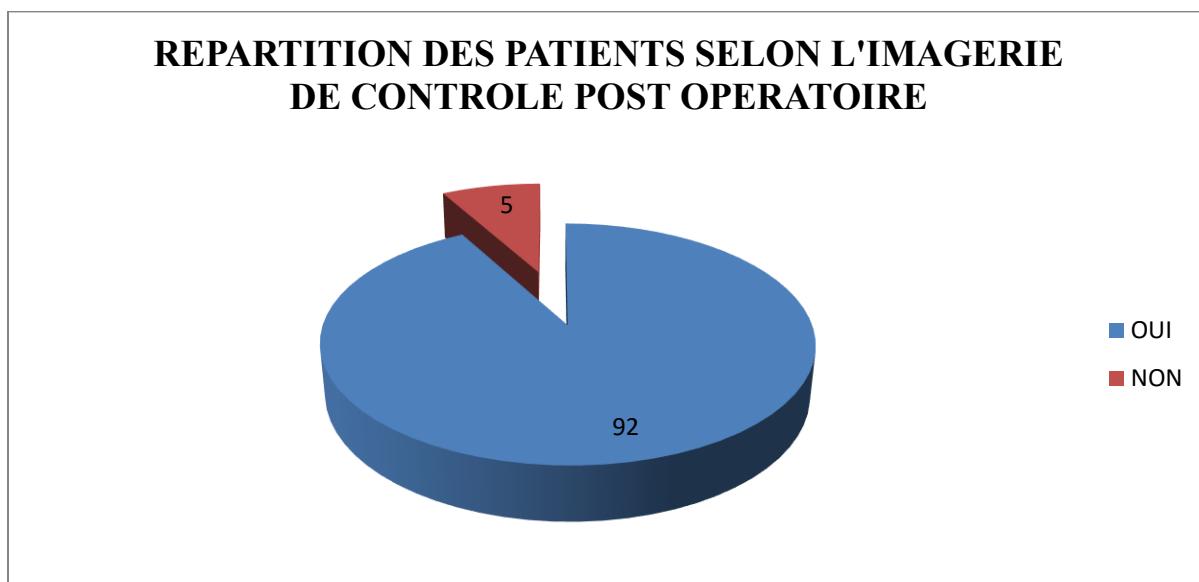
La répartition temporelle révèle qu'une minorité de patients (6,5%) ont bénéficié d'un délai optimal inférieur à 6 semaines, tandis que la majorité des cas (52,2%) s'inscrivent dans la fenêtre thérapeutique recommandée de 6-8 semaines. Cependant, une proportion significative (41,3%) présente un délai prolongé supérieur à 8 semaines, ce qui soulève des préoccupations quant à l'accès à la radiothérapie.

### III-5 DONNEES DE L'EVOLUTION POST OPERATOIRE

#### III-5-1 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'IMAGERIE DE CONTROLE POST OPERATOIRE

Tableau 36 : Répartition des patients selon l'imagerie de contrôle post opératoire

IMAGERIE DE CONTROLE	EFFECTIF
OUI	92
NON	5



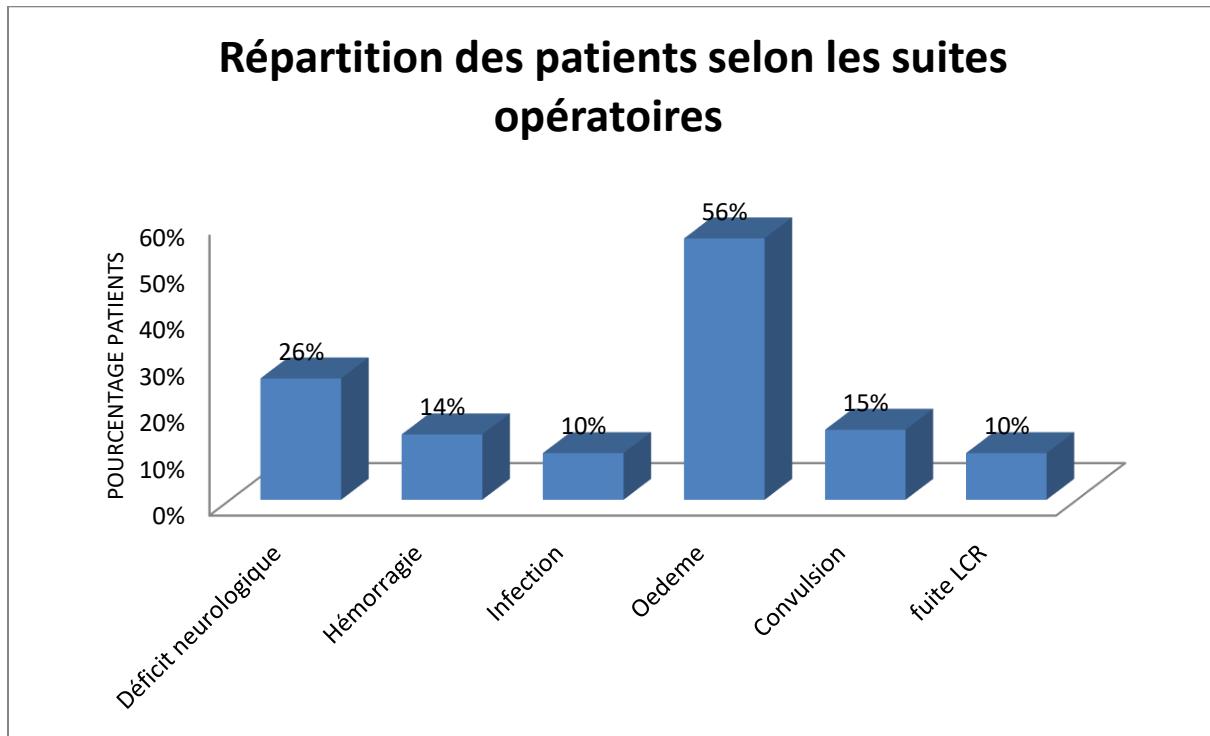
Graphe 27 : Répartition des patients selon l'imagerie de contrôle post opératoire

Sur les 97 patients opérés de l'étude, une très grande majorité (92 cas) a bénéficié d'une imagerie de contrôle dans le cadre du suivi postopératoire, témoignant d'une adhésion forte aux protocoles standardisés de surveillance. Seule une minorité de patients (5 cas) n'a pas eu accès à cette modalité de suivi

### III-5-2 REPARTITION DES PATIENTS SELON LES COMPLICATIONS POST OPERATOIRES IMMÉDIATES

**Tableau 37:** Répartition des patients selon les complications post-opératoires immédiates

SUITES OPERATOIRES	EFFECTIF
Déficit neurologique (aggravation)	26
Hémorragie	14
Infection	10
Oedème	56
Convulsions	15
Fuite LCR	10



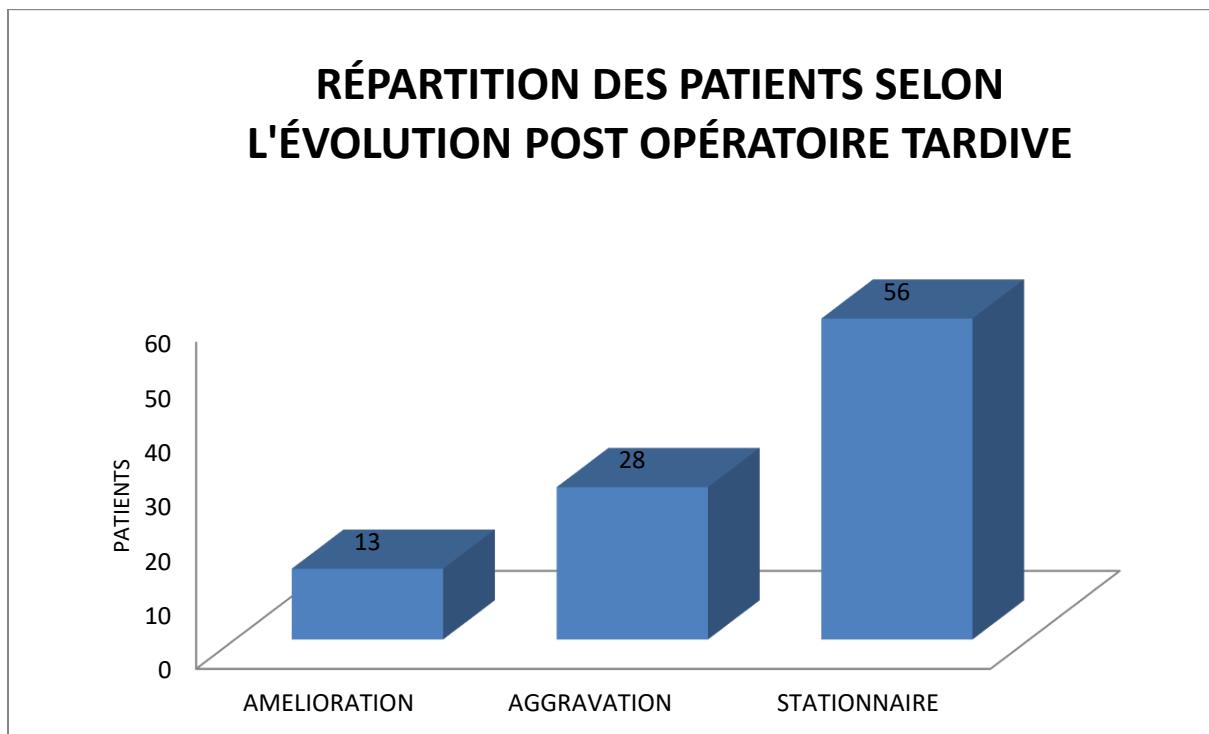
**Graphe 28 :** Répartition des patients selon les complications postopératoires immédiates

L'analyse des suites opératoires chez les 97 patients opérés révèle une prépondérance marquée de l'œdème cérébral postopératoire (56 cas), constituant la complication la plus fréquente. Avec les déficits neurologiques qui est une complication majeure, affectant 26 patients. Les complications hémorragiques surviennent chez un patient sur dix (10 cas), tandis que les épisodes convulsifs et les infections postopératoires concernent respectivement 15 cas et 10 cas des cas. Les fuites de liquide céphalo-rachidien sont observées chez 10 cas des opérés.

### III-5-3 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION POST OPERATOIRES TARDIVE

Tableau 38: Répartition des patients selon l'évolution post-opératoire tardive à 01 mois

EVOLUTION	EFFECTIF
AMELIORATION	13
AGGRAVATION	28
STATIONNAIRE	56
DECES	00



Graphe 29 : Répartition des patients selon l'évolution postopératoire tardive

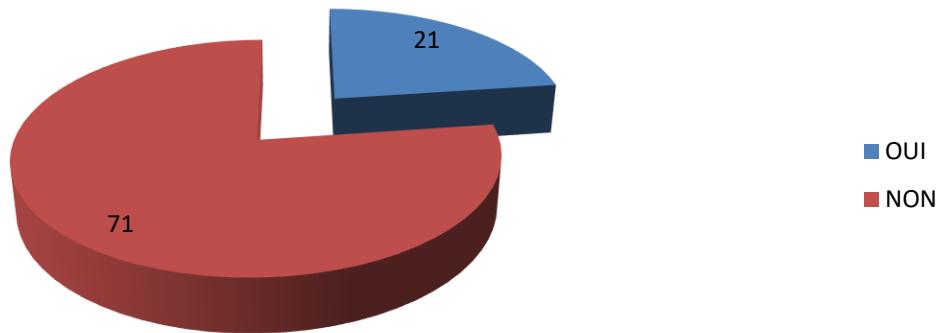
L'analyse de l'évolution clinique des 97 patients opérés révèle une tendance dominante à la stabilité avec 56 cas demeurant stationnaires après la prise en charge. Une aggravation est observée chez plus d'un quart des patients (28cas), tandis que seule une minorité (13cas) présente une amélioration clinique.

### III-5-4 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION RADIOLOGIQUE APRES TRAITEMENT ADJUVANT

**Tableau 39:** Répartition des patients selon l'évolution radiologique après traitement adjuvant

RECIDIVE	EFFECTIF
OUI	21
NON	71

**REPARTITION DES PATIENTS SELON LA RECIDIVE RADIOLOGIQUE**



**Graphe 30 :** Répartition des patients selon l'évolution radiologique après traitement adjuvant

L'analyse de l'évolution radiologique des 92 patients ayant reçu un traitement adjuvant montre que 71% des patients ne présentent pas de signes de récidive tumorale à l'imagerie, suggérant une efficacité notable du protocole thérapeutique multimodal. À l'inverse 21 patients développent une récidive tumorale radiologiquement détectable.

### III-5-5 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION

#### TARDIVE A 06 MOIS

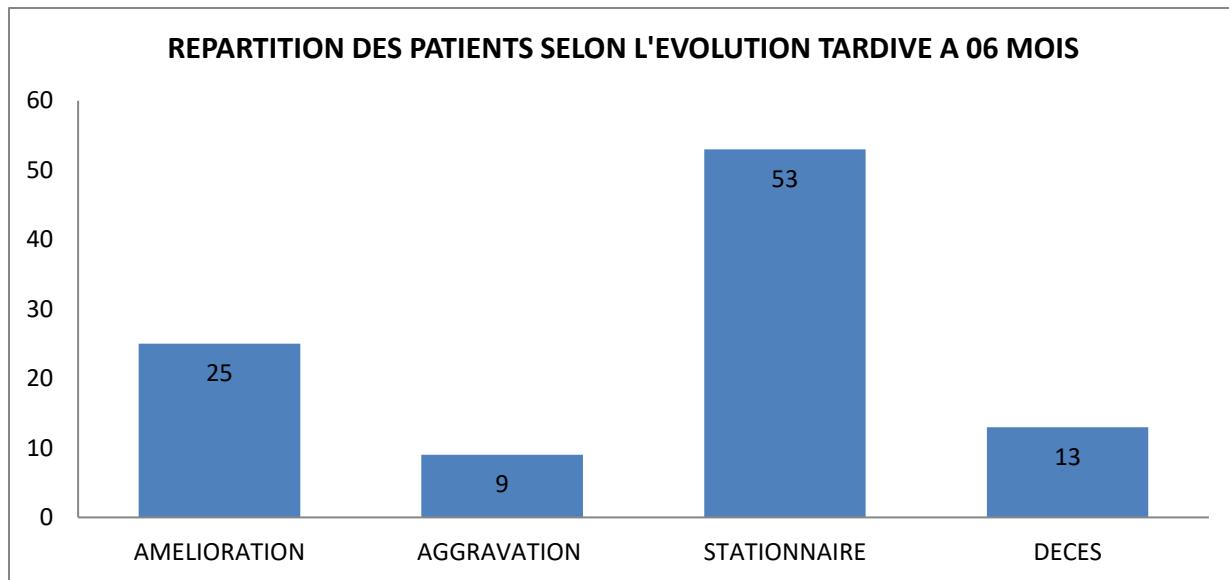
L'évolution de nos malades était déterminée par l'indice de Karnofsky, amélioration ou non des signes cliniques, ainsi les critères de Mac Donald qui définissent la réponse complète, incomplète, la stabilisation et la progression.

**Tableau 40:** Critères de Mac Donald

CRITERES	DEFINITION
<b>REONSE COMPLETE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disparition du rehaussement tumoral en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum.</li> <li>-Et absence de corticothérapie</li> <li>-Et état neurologique stable ou amélioré</li> </ul>
<b>REONSE PARTIELLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Réduction &gt; 50% de la composante tumorale rehaussée en TDM ou IRM, confirmée par deux examens effectués à 1 mois d'intervalle au minimum</li> <li>-Et corticothérapie stable ou diminuée</li> <li>-Et état neurologique stable ou amélioré</li> </ul>
<b>MALADIE STABLE</b>	<b>Autres situations</b>
<b>PROGRESSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Augmentation &gt; 25% de la composante tumorale rehaussée ou nouvelle localisation en TDM ou IRM.</li> <li>-Ou corticothérapie stable ou augmentée</li> <li>-Ou dégradation neurologique</li> </ul>

**Tableau 41:** Répartition des patients selon l'évolution post-opératoire tardive à 06 mois

EVOLUTION	EFFECTIF
<b>AMELIORATION</b>	25
<b>AGGRAVATION</b>	09
<b>STATIONNAIRE</b>	53
<b>DECES</b>	13



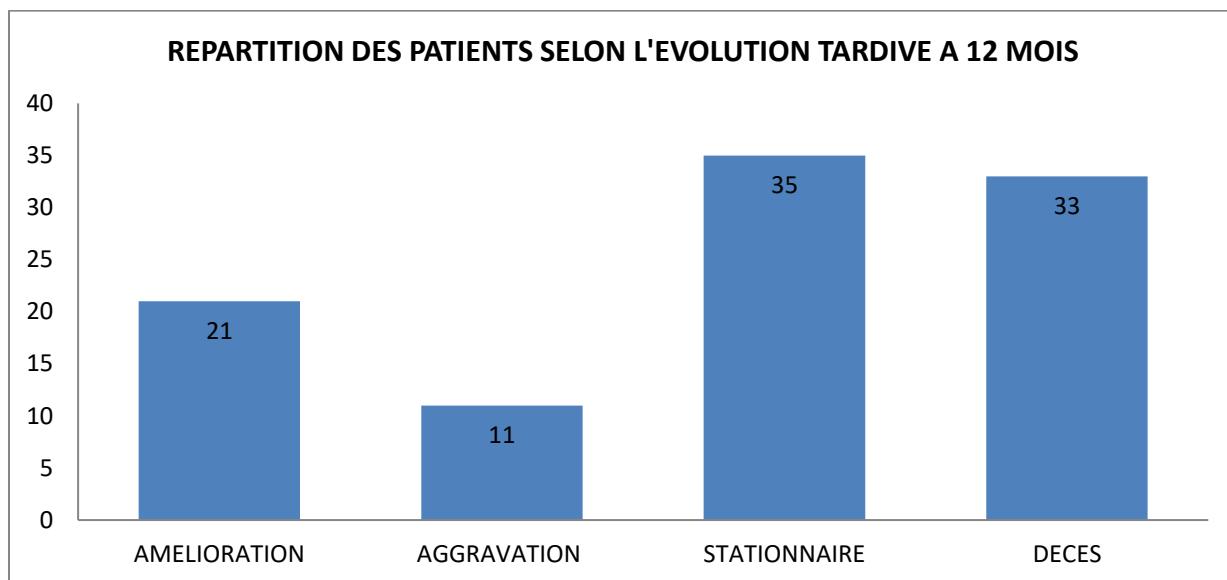
**Graphe 31 :** Répartition des patients selon l'évolution postopératoire tardive à 06 mois

L'évaluation de l'évolution tardive à 6 mois révèle une répartition hétérogène des 100 patients inclus dans l'étude. La majorité des patients (53 cas, soit 53%) présente une évolution stationnaire, suggérant une stabilisation de leur état clinique sans amélioration ni détérioration significative. L'amélioration constitue le second groupe le plus représenté avec 25 patients (25 %), indiquant une amélioration de l'état de santé postopératoire. À l'inverse, 09 patients (09 %) ont une aggravation clinique notable de leur condition. Enfin, 13 décès (13 %) ont été recensés durant cette période de suivi, représentant la mortalité tardive postopératoire. Ces résultats soulignent l'importance du suivi à long terme et la nécessité d'une prise en charge adaptée selon l'évolution de chaque patient, particulièrement pour ceux présentant une aggravation ou un état stationnaire prolongé.

### III-5-6 REPRTITION DES PATIENTS SELON L'EVOLUTION TARDIVE A 12 MOIS

**Tableau 42** : Répartition des patients selon l'évolution tardive à 12 mois

EVOLUTION	EFFECTIF
AMELIORATION	21
AGGRAVATION	11
STATIONNAIRE	35
DECES	33



**Graphe 32** : Répartition des patients selon l'évolution tardive à 12 mois

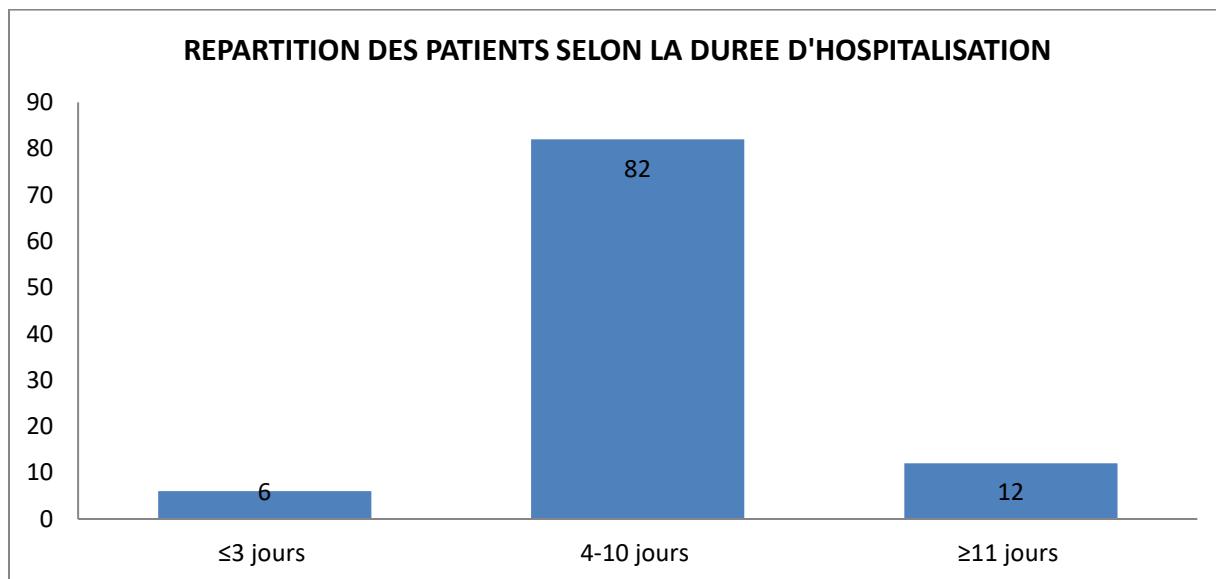
L'évaluation de l'évolution postopératoire tardive à 12 mois, portant sur 100 patients, révèle une modification notable de la répartition par rapport au suivi précédent. Les patients en état stationnaire demeurent le groupe le plus important avec 35 cas (35%), bien que cette proportion ait diminué comparativement à l'évaluation à 6 mois. Une évolution favorable est observée chez 21 patients (21%) qui présentent une amélioration clinique significative, témoignant d'une récupération progressive. Inversement, 11 patients (11%) montrent une aggravation de leur état de santé, constituant une proportion moindre qu'à 6 mois. Cependant, l'élément le plus préoccupant réside dans l'augmentation substantielle de la mortalité tardive, avec 33 décès recensés (33%), soit près du tiers de notre série. Cette mortalité élevée à 12 mois postopératoires souligne la gravité du glioblastome et l'importance cruciale d'un suivi prolongé et d'une surveillance rapprochée des patients, particulièrement durant la première année postopératoire.

### III-5-7 REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DUREE D'HOSPITALISATION

**Tableau 43** : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

HOSPITALISATION	EFFECTIF
≤3 jours	06
4-10 jours	82
≥11 jours	12

Pour l'ensemble des malades la durée moyenne d'hospitalisation était de **07 jours** avec des extrêmes de **3 et 35 jours**. Ceci peut être expliqué par les modalités évolutives des malades en postopératoire et les délais de gestion des complications postopératoires.



**Graph 33** : Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

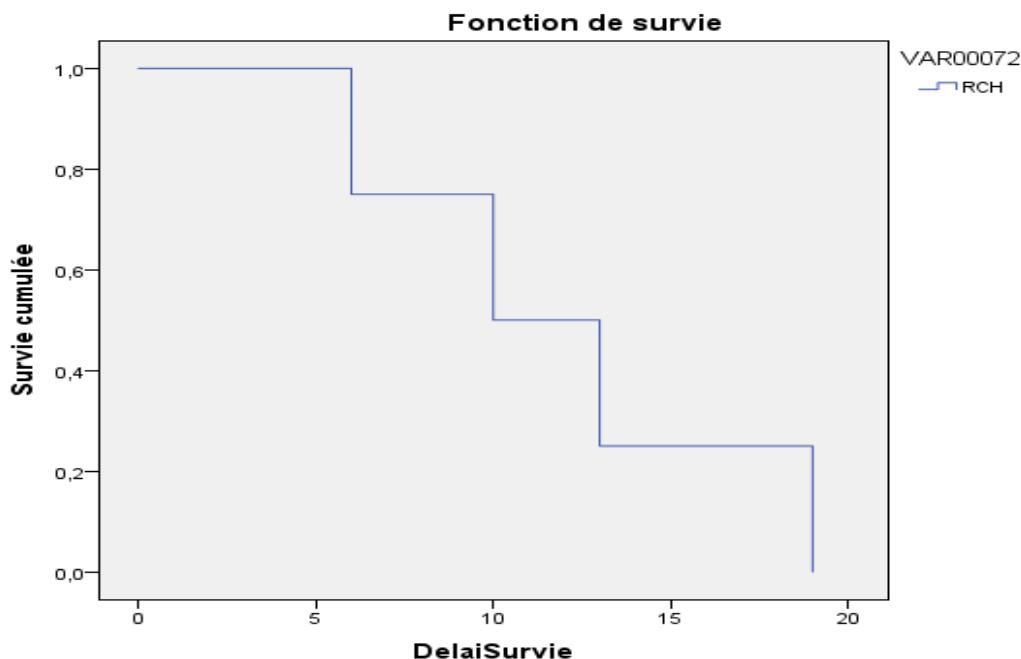
L'analyse de la répartition des patients selon la durée d'hospitalisation révèle une concentration majoritaire dans la tranche intermédiaire. Sur les 100 patients de l'étude, la grande majorité (82 patients, soit 82%) a bénéficié d'une hospitalisation de durée modérée comprise entre 4 et 10 jours. Une minorité de patients (6 cas, soit 6%) a pu être hospitalisée pour une durée courte de 3 jours ou moins, témoignant de la récupération postopératoire rapide et sans complications majeures. À l'opposé, 12 patients (12%) ont nécessité une hospitalisation prolongée de 11 jours ou plus, en raison de complications postopératoires. Cette répartition témoigne d'une gestion hospitalière adaptée à la majorité des cas, tout en soulignant qu'une proportion non négligeable de patients requiert une surveillance et des soins prolongés.

### III-6 DONNEES DE L'ANALYSE DE LA SURVIE

#### III-6-1 MEDIANE DE SURVIE :

Tableau 44: Analyse de la survie

MEDIANE DE SURVIE	NOMBRE DE VIVANTS A 18 MOIS	NOMBRE DE DECES A 18 MOIS
18 MOIS	30	70



Graphe 34 : Courbe de survie des patients atteints de glioblastome

Tableau 45: Résultats de la survie

	A 12 MOIS	A 18 MOIS	A 24 MOIS	> 25 MOIS
La survie	80%	47%	23%	12%

L'analyse de la survie dans notre série révèle une médiane de survie de 18 mois, avec des variations considérables allant de 2 mois minimum à 44 mois maximum. Cette amplitude importante témoigne de la diversité des profils évolutifs au sein de la série. À 18 mois postopératoires, point médian de survie, on observe que seulement 30 patients (30%) sont encore vivants, tandis que 70 patients (70%) sont décédés. Cette répartition révèle un pronostic particulièrement sombre, avec une mortalité élevée touchant les deux tiers de la population étudiée dès 18 mois postopératoires. L'écart significatif entre les extrêmes (de 2 à 44 mois) souligne l'hétérogénéité pronostique du glioblastome, certains patients présentant une évolution rapidement fatale dans les premiers mois postopératoires, tandis qu'une minorité bénéficie d'une survie prolongée dépassant les trois années.

### III-6-2 LA SURVIE PAR RAPPORT A L'AGE :

Tableau 46: Analyse de la survie en fonction des tranches d'âge

	LA SURVIE (MOIS)	SURVIE A 12 MOIS	SURVIE A 18 MOIS
<b>≤40 ANS</b>	02-44	87%	34.1%
<b>41-70ANS</b>	02-37	80%	19.2%
<b>≥71ANS</b>	02-24	80% A 10 MOIS	---

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre âge par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.001 donc  $p < 0.05$  est considéré comme significatif.**

L'analyse de la survie en fonction de l'âge révèle des disparités pronostiques significatives entre les différents groupes d'âge. Les patients les plus jeunes ( $\leq 40$  ans) présentent la meilleure survie globale avec une amplitude de 2 à 44 mois, une survie à 12 mois de 87% et une survie à 18 mois de 34,1%. Le groupe intermédiaire (41-70 ans) montre une survie légèrement inférieure avec une amplitude de 2 à 37 mois, une survie à 12 mois de 80% et une chute importante à 18 mois avec seulement 19,2% de survivants. Les patients âgés ( $\geq 71$  ans) présentent le pronostic le plus défavorable avec une survie limitée entre 2 et 24 mois et une survie de 60% limitée à 10 mois seulement, sans données disponibles au-delà. Cette stratification par âge démontre clairement l'impact péjoratif de l'âge avancé sur le pronostic, avec une dégradation progressive de la survie corrélée à l'augmentation de l'âge. Ces résultats soulignent l'importance de considérer l'âge comme facteur pronostique majeur dans la prise en charge et l'information des patients.

### III-6-3 LA SURVIE PAR RAPPORT AU SCORE KARNOFSKY :

Tableau 47: Analyse de la survie en fonction du score de Karnofsky

	LA SURVIE (MOIS)	SURVIE A 12 MOIS	SURVIE A 24MOIS
80-100	04-39 MOIS	86%	24.1%
70	02-44 MOIS	77.1%	24.4%
60	02-14 MOIS	50%	00%
$\leq 50$	02-03 MOIS	00%	00%

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre Karnofsky par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.001 donc  $p < 0.05$  est considéré comme significatif.**

L'analyse de la survie en fonction du score de Karnofsky met en évidence une corrélation directe entre l'état fonctionnel préopératoire et le pronostic à long terme.

Les patients avec un excellent état général (score 80-100) présentent la meilleure survie globale avec une amplitude de 4 à 39 mois, une survie à 12 mois de 86% et une survie à 24 mois de 24,1%. Le groupe avec un score de 70 montre des résultats comparables avec une amplitude légèrement supérieure (2 à 44 mois), une survie à 12 mois de 77,1% et une survie à 24 mois similaire de 24,4%. En revanche, les patients avec un score de 60 présentent un pronostic nettement dégradé avec une survie limitée entre 2 et 14 mois, une survie à 12 mois réduite à 50% et aucun survivant à 24 mois. Les patients les plus altérés (score  $\leq 50$ ) montrent un pronostic dramatique avec une survie extrêmement courte de 2 à 3 mois seulement et aucune survie au-delà de 12 mois.

Cette stratification démontre l'importance capitale du score de Karnofsky comme facteur prédictif majeur, soulignant que l'état fonctionnel préopératoire constitue un élément déterminant dans la sélection des patients et l'évaluation du rapport bénéfice-risque chirurgical.

### III-6-4 LA SURVIE PAR RAPPORT A LA LOCALISATION :

Tableau 48 : Analyse de la survie en fonction de la localisation tumorale

	SURVIE (MOIS)	SURVIE A 12 MOIS	SURVIE A 24MOIS
FRONTALE	11-44	100%	79.2%
PARIETALE	08-44	95.5%	59.3%
TEMPORALE	11-34	85.5%	53.3%
FRONTO-PARIETALE	10-37	90.0 %	59.3%
FRONTO-TEMPORALE	02-31	72.7%	47.7%
TEMPORO-PARIETALE	02-31	66.5%	37.9%
PARIETO-OCCIPITALE	02-39	80.0%	36.7 %
PROFONDE	02-17	38.5%	00.0 %

Nous avons comparé les survies pour le paramètre localisation tumorale par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.001 donc  $p < 0.05$  est considéré comme significatif.

L'analyse de notre étude révèle une hétérogénéité marquée de la survie selon la localisation anatomique des lésions. Les tumeurs frontales présentent le pronostic le plus favorable avec une survie médiane s'étendant jusqu'à 44 mois et des taux de survie remarquablement élevés de 100% à 12 mois et 79,2% à 24 mois. Cette supériorité pronostique des localisations frontales s'explique par leur accessibilité chirurgicale optimale et la possibilité de résections plus complètes tout en préservant les fonctions neurologiques critiques.

Les tumeurs pariétales montrent également un profil de survie relativement favorable (survie médiane jusqu'à 44 mois) avec un taux de survie à 12 mois de 95,5%, bien que la survie à 24 mois chute à 59,3%. Les localisations temporales et les atteintes bi-lobaires (fronto-pariétale, fronto-temporale) présentent des pronostics intermédiaires avec des taux de survie à 24 mois variant entre 47,7% et 59,3%.

En revanche, les localisations temporo-pariétales et pariéto--occipitales démontrent un pronostic nettement plus réservé, avec des taux de survie à 24 mois de 37,9% et 36,7% respectivement. Cette dégradation pronostique peut s'expliquer par la complexité anatomo-fonctionnelle de ces régions, limitant l'agressivité chirurgicale et favorisant les résections incomplètes.

Les lésions profondes présentent le pronostic le plus sombre de notre série, avec une survie médiane maximale de seulement 17 mois, un taux de survie à 12 mois de 38,5% et aucune survie observée au-delà de 24 mois. Cette morbi-mortalité élevée reflète les défis techniques considérables de l'approche chirurgicale des lésions profondes, les risques fonctionnels majeurs associés et l'exérèse de ces tumeurs à l'envahissement des structures vitales adjacentes. Ces données soulignent l'importance cruciale de la stratification pronostique basée sur la topographie tumorale dans l'élaboration des stratégies thérapeutiques personnalisées.

### III-6-5 LA SURVIE PAR RAPPORT A LA QUALITE D'EXERESE :

**Tableau 49:** Analyse de la survie en fonction de la qualité d'exérèse

	<b>SURVIE (MOIS)</b>	<b>SURVIE A 12 MOIS</b>	<b>SURVIE A 24MOIS</b>
<b>TOTALE</b>	4-44	96.6 %	84.6 %
<b>SUB-TOTALE</b>	7-37	62.5 %	25.0 %
<b>BIOPSIE</b>	2-17	50.0 %	00.0 %

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre qualité d'exérèse par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.001 donc  $p < 0.05$  est considéré comme significatif.**

L'analyse de notre série confirme l'impact pronostique majeur de l'étendue de la résection chirurgicale, révélant une corrélation directe et significative entre la qualité d'exérèse et la survie globale. Les patients ayant bénéficié d'une résection totale présentent un pronostic remarquablement favorable avec une survie médiane pouvant atteindre 44 mois et des taux de survie exceptionnels de 96,6% à 12 mois et 84,6% à 24 mois. Ces résultats soulignent l'importance capitale de la radicalité chirurgicale dans la prise en charge de ces pathologies.

En contraste saisissant, les résections subtotalles montrent une dégradation pronostique importante avec une survie médiane maximale de 37 mois, un taux de survie à 12 mois de 62,5% et une chute dramatique à 25,0% à 24 mois. Cette différence de pourcentage dans la survie à 24 mois entre résection totale et subtotale illustre l'effet délétère du résidu tumoral sur l'évolution à long terme.

Les patients n'ayant pu bénéficier que d'une biopsie diagnostique présentent le pronostic le plus réservé de notre série, avec une survie médiane limitée à 17 mois, un taux de survie à 12 mois de seulement 50,0% et une absence totale de survie au-delà de 24 mois. Cette situation reflète

généralement des tumeurs inopérables en raison de leur localisation critique, ou de l'état général du patient, constituant un sous-groupe pronostique particulièrement défavorable.

Ces données épidémiologiques renforcent les recommandations internationales préconisant une résection la plus complète possible, dans les limites de la sécurité fonctionnelle, et soulignent la nécessité d'optimiser les stratégies pré-opératoires (imagerie fonctionnelle, neuronavigation, chirurgie éveillée) pour maximiser l'étendue de l'exérèse tout en préservant la qualité de vie des patients.

### III-6-6 LA SURVIE PAR RAPPORT AU TYPE PRIMITIF OU SECONDAIRE DES GLIOBLASTOMES :

**Tableau 50:** Analyse de la survie en fonction du type primitif ou secondaire des glioblastomes

	<b>SURVIE (MOIS)</b>	<b>SURVIE A 12 MOIS</b>	<b>SURVIE A 24MOIS</b>
<b>PRIMAIRE</b>	2-34	75.1 %	51.4 %
<b>SECONDAIRE</b>	2-44	86.0 %	73.0 %

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre type histologique par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.475 donc  $p$  n'est < 0.05 est considéré comme Non significatif.**

L'analyse comparative de la survie selon la voie oncogénique du glioblastome révèle des différences pronostiques significatives dans notre cohorte, confirmant les données moléculaires contemporaines. Les glioblastomes secondaires, issus de la transformation maligne progressive de gliomes de bas grade, présentent une survie médiane pouvant atteindre 44 mois avec des taux de survie remarquablement élevés de 86,0% à 12 mois et 73,0% à 24 mois.

En contraste, les glioblastomes primaires (de novo), représentant la forme la plus agressive et la plus fréquente, montrent une survie médiane maximale de 34 mois et des taux de survie de 75,1% à 12 mois et 51,4% à 24 mois. Cette différence de 21,6 points de pourcentage en faveur des glioblastomes secondaires à 24 mois reflète les caractéristiques biologiques distinctes de ces deux entités.

Cette supériorité pronostique des glioblastomes secondaires s'explique par leur profil moléculaire particulier, notamment la prévalence élevée de mutations IDH1/2, de la co-délétion 1p/19q et de l'hyperméthylation du promoteur MGMT, conférant une meilleure chimio

sensibilité au témozolomide. De plus, ces patients, généralement plus jeunes et présentant une histoire clinique plus longue, bénéficient souvent d'un meilleur état général au moment du diagnostic de transformation maligne.

À l'inverse, les glioblastomes primaires se caractérisent par une agressivité biologique intrinsèque, une résistance thérapeutique accrue et une évolution rapidement progressive. Ces données épidémiologiques renforcent l'importance du typage moléculaire systématique (statut IDH, méthylation MGMT, profil génomique) dans la stratification pronostique et l'adaptation thérapeutique personnalisée des patients porteurs de glioblastomes.

### III-6-7 LA SURVIE PAR RAPPORT AU PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET MOLECULAIRE:

**Tableau 51:** Analyse de la survie en fonction du profil immunohistochimique

	<b>SURVIE (MOIS)</b>	<b>SURVIE A 12 MOIS</b>	<b>SURVIE A 24MOIS</b>
<b>IDH1 MUTE</b>	02-44	89.9 %	75.6 %
<b>IDH1 NON MUTE</b>	03-23	61.3 %	33.8 %
<b>MGMT Méthylé</b>	02-37	81.3%	58.6%

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre profil immunohistochimique par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.102 donc  $p$  n'est < 0.05 est considéré comme Non significatif.**

Dans notre série, l'analyse immunohistochimique a mis en évidence l'impact pronostique majeur des marqueurs moléculaires IDH1 et MGMT sur la survie des patients atteints de glioblastome. Les patients présentant une mutation IDH1 ont montré une survie nettement prolongée, avec une médiane variante entre 2 et 44 mois, et des taux de survie très favorables à 12 mois (89.9%) et à 24 mois (75.6%). Ces résultats confirment que la mutation IDH1 constitue un facteur pronostique indépendant de bon pronostic, en accord avec la littérature, où elle est généralement associée à un meilleur contrôle tumoral, une réponse thérapeutique plus marquée et une survie prolongée.

À l'inverse, les glioblastomes IDH1 non mutés présentent un pronostic défavorable, avec une survie à 12 mois limitée à 61.3% et un effondrement à 33.8% à 24 mois. Ces données confirment que l'absence de mutation IDH1 correspond au phénotype le plus agressif, caractéristique des glioblastomes dits « primaires », dont l'évolution est rapide et la survie

souvent inférieure à 15 mois selon la plupart des séries. La méthylation du promoteur MGMT apparaît également comme un facteur pronostique et prédictif favorable. Dans notre série, les patients porteurs d'un MGMT méthylé présentent une survie médiane comprise entre 2 et 37 mois, avec des taux de survie à 12 mois de 81.3% et à 24 mois de 58.6%, nettement supérieurs à ceux observés chez les patients sans méthylation. Ces résultats corroborent les données de la littérature, qui attribuent à la méthylation du gène MGMT une meilleure sensibilité aux agents alkylants, en particulier au témozolamide, et donc une amélioration significative de la survie.

Globalement, notre étude souligne que la mutation IDH1 et la méthylation de MGMT constituent deux marqueurs immunohistochimiques déterminants dans le pronostic du glioblastome. Leur intégration dans l'évaluation initiale est essentielle, car elle permet non seulement de mieux stratifier les patients sur le plan pronostique, mais aussi d'orienter les stratégies thérapeutiques personnalisées.

### III-6-8 LA SURVIE PAR RAPPORT AU TRAITEMENT ADJUVANT REÇU :

**Tableau 52:** Analyse de la survie en fonction du traitement adjuvant reçu

	<b>SURVIE (MOIS)</b>	<b>SURVIE A 12 MOIS</b>	<b>SURVIE A 24MOIS</b>
<b>RADIO- CHIMIOTHERAPIE</b>	03-44	89.7 %	61.2 %
<b>RADIOTHERAPIE SEULE</b>	13	34 %	19 %
<b>CHIMIOTHERAPIE SEULE</b>	--	--	--
<b>AUCUN</b>	02-06	00.0 %	00.0 %

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre traitement adjuvant reçu par le test de Log rank. Le *p* est de 0.001 donc *p* < 0.05 est considéré comme significatif.**

L'analyse de la survie selon les modalités thérapeutiques adjuvantes dans notre série illustre l'impact majeur du traitement multimodal sur le pronostic des glioblastomes. Les patients ayant reçu une radio-chimiothérapie concomitante et séquentielle (protocole de Stupp) présentent une survie médiane s'étendant jusqu'à 44 mois avec des taux de survie de 89,7% à 12 mois et 61,2% à 24 mois, confirmant l'efficacité de cette approche thérapeutique de référence.

Le sous-groupe ayant reçu une radiothérapie exclusive montre des résultats pronostiques cohérents avec une survie médiane de 13 mois et des taux de survie de 34% à 12 mois puis 19% à 24 mois. Ces résultats suggèrent une sélection particulière de patients, présentant des contre-indications à la chimiothérapie, mais paradoxalement dotés de caractéristiques pronostiques favorables (statut de performance élevé, profil moléculaire particulier, ou étendue de résection optimale).

Le groupe sans traitement adjuvant présente expectativement le pronostic le plus sombre avec une survie médiane maximale de seulement 6 mois et une absence totale de survie au-delà de 12 mois, témoignant de l'agressivité naturelle de ces tumeurs en l'absence d'intervention thérapeutique.

Ces données épidémiologiques renforcent les recommandations internationales préconisant une approche multimodale combinant chirurgie d'exérèse maximale, radiothérapie conformationnelle et chimiothérapie par témozolamide.

### III-6-9 LA SURVIE PAR RAPPORT AU DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET TRAITEMENT ADJUVANT :

**Tableau 53:** Analyse de la survie en fonction du délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant

	SURVIE (MOIS)	SURVIE A 12 MOIS	SURVIE A 24MOIS
≤8 SEMAINES	06-44	96.2 %	79.0 %
>8 SEMAINES	03-34	81.4 %	40.3 %

**Nous avons comparé les survies pour le paramètre délai entre la chirurgie et traitement adjuvant par le test de Log rank. Le  $p$  est de 0.001 donc  $p < 0.05$  est considéré comme significatif.**

L'analyse temporelle du délai entre la chirurgie et l'initiation du traitement adjuvant révèle un impact pronostique majeur dans notre cohorte de glioblastomes, confirmant l'importance critique de la précocité thérapeutique. Les patients ayant bénéficié d'un délai optimal  $\leq 8$  semaines présentent une survie médiane remarquable pouvant atteindre 44 mois avec des taux de survie exceptionnels de 96,2% à 12 mois et 79,0% à 24 mois.

En contraste saisissant, les patients avec un délai  $>8$  semaines montrent une dégradation pronostique dramatique, avec une survie médiane maximale de 34 mois et des taux de survie

significativement inférieurs de 81,4% à 12 mois et 40,3% à 24 mois. Cette différence de 38,7 points de pourcentage à 24 mois entre les deux groupes souligne l'effet délétère d'un retard thérapeutique, même modéré.

Cette corrélation temporelle s'explique par la biologie agressive des glioblastomes caractérisée par une croissance tumorale rapide et une capacité de dissémination précoce dans le parenchyme cérébral adjacent. Le délai de 8 semaines post-opératoires apparaît ainsi comme un seuil critique au-delà duquel la reprise évolutive tumorale compromet significativement l'efficacité des traitements adjuvants, particulièrement la radio-chimiothérapie concomitante.

Ces données épidémiologiques valident les recommandations internationales préconisant l'initiation du traitement adjuvant dans les 6-8 semaines suivant la chirurgie et soulignent l'importance d'optimiser les circuits de soins pour minimiser les délais diagnostiques et thérapeutiques. L'organisation multidisciplinaire coordonnée, incluant une évaluation pré-thérapeutique rapide et une planification dosimétrique anticipée, devient ainsi un enjeu de santé publique majeur pour améliorer le pronostic de ces patients. Ces résultats plaident également pour une surveillance clinico-radiologique rapprochée en cas de retard thérapeutique inévitable, afin de détecter précocement toute progression tumorale nécessitant une adaptation de la stratégie thérapeutique.

## CHAPITRE IV : DISCUSSION

### IV-1 INTRODUCTION

Le glioblastome multiforme (GBM), classé comme tumeur de grade IV selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, demeure l'une des néoplasies les plus redoutables du système nerveux central. Représentant environ 45% de toutes les tumeurs cérébrales malignes primitives chez l'adulte, cette pathologie se caractérise par un pronostic particulièrement sombre avec une médiane de survie globale qui oscille entre 12 et 15 mois malgré les avancées thérapeutiques des dernières décennies.

L'évolution de la prise en charge du glioblastome illustre parfaitement les défis auxquels la neuro-oncologie moderne fait face. Depuis les premières descriptions histopathologiques de Bailey et Cushing dans les années 1920 jusqu'aux approches thérapeutiques contemporaines intégrant la biologie moléculaire, le parcours thérapeutique de cette tumeur hautement agressive a connu de profondes mutations. L'introduction du protocole de Stupp en 2005, associant la résection chirurgicale maximale sûre, la radiothérapie conformationnelle et la chimiothérapie par temozolomide, a marqué un tournant décisif en établissant pour la première fois un standard de soins basé sur des preuves scientifiques robustes.

Cette évolution s'est accompagnée d'une transformation conceptuelle majeure dans l'approche diagnostique et thérapeutique. La classification moléculaire introduite par l'OMS en 2016, puis révisée en 2021, a révolutionné notre compréhension de ces tumeurs en intégrant des biomarqueurs génétiques et épigénétiques essentiels tels que le statut de mutation d'IDH, la méthylation du promoteur de MGMT, et la Co délétion 1p/19q. Cette transition d'une classification purement histomorphologique vers une approche intégrée histomoléculaire reflète la convergence progressive des disciplines médicales autour d'une vision personnalisée de la prise en charge oncologique.

Parallèlement, l'émergence de nouvelles modalités thérapeutiques - thérapies ciblées, immunothérapie, thérapie génique, et techniques chirurgicales assistées par l'imagerie - a enrichi l'arsenal thérapeutique disponible, tout en complexifiant les algorithmes décisionnels. Cette diversification des options thérapeutiques a nécessité le développement d'approches multidisciplinaires structurées, impliquant neurochirurgiens, neuro-oncologues, radiothérapeutes, neuropathologistes, radiologues et biologistes moléculaires dans une démarche collaborative et coordonnée.

Malgré ces avancées considérables, la variabilité inter-individuelle de la réponse thérapeutique et de l'évolution clinique demeure un défi majeur. Cette hétérogénéité, tant sur le plan moléculaire que phénotypique, souligne l'importance cruciale de l'identification et de la caractérisation des facteurs pronostiques susceptibles d'orienter les décisions thérapeutiques et d'optimiser la prise en charge individualisée des patients.

C'est dans ce contexte d'évolution constante des paradigmes thérapeutiques et de recherche d'une médecine de précision en neuro-oncologie que s'inscrit notre étude. L'objectif principal de cette recherche est d'évaluer de manière systématique les facteurs pronostiques influençant la prolongation de la survie des patients atteints de glioblastome, dans une perspective d'amélioration de la stratification thérapeutique et d'optimisation des résultats cliniques.

Cette démarche analytique s'avère d'autant plus pertinente que l'identification précise des déterminants pronostiques constitue un prérequis indispensable à l'élaboration de stratégies thérapeutiques personnalisées et à l'amélioration de la qualité de vie des patients confrontés à cette pathologie au pronostic redoutable. L'analyse critique de ces facteurs pronostiques, qu'ils soient cliniques, radiologiques, histopathologiques ou moléculaires, permettra de contribuer à l'effort collectif de la communauté scientifique internationale visant à transformer progressivement le pronostic de cette maladie dévastatrice.

## IV-2 DISCUSSION SELON LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### IV-2-1 DISCUSSION SELON LA TRANCHE D'AGE

Tableau 54: Discussion des résultats selon l'âge

Age(ans)	B.Fekete et al (2015) [217]	T-A. Tali et al(2023) [47]	J-F.Mineo et al(2007) [218]	Cheo et al ( 2017) [219]	H. Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>Moyenne</b>	60	51	55	55	51,8	54
<b>Extrêmes d'âge</b>	22-81	25-70	16-81	13-85	20-75	20-83
<b>≤40ans</b>	19	20	51	15	12	18
<b>41-70ans</b>	174	60	248	75	84	73
<b>≥71 ans</b>	36	--	41	17	04	09
<b>Nombre</b>	229	80	340	107	100	100

### ANALYSE COMPARATIVE :

#### 1. Âge Moyen

- Notre série (54 ans) se situe dans la moyenne des études comparées
- Âge le plus élevé : B.Fekete et al (60 ans) [217]
- Âge le plus bas : H.Bekralas (51,8 ans) [97] et T-A.Tali et al (51 ans) [47]
- Écart-type inter-études :  $\pm 3,4$  ans, suggérant une homogénéité relative

#### 2. Distribution par Âge :

##### Patients jeunes (≤40 ans)

- Notre série : 18% - proportion intermédiaire

- **Proportion la plus élevée** : B.Fekete et al (22,3%) [217]
- **Proportion la plus faible** : J-F.Mineo et al (5,9%) [218]
- **Moyenne pondérée** : 15,2%

### **Patients d'âge moyen (41-70 ans)**

- **Notre série** : 73% - proportion importante mais inférieure à certaines études
- **Proportions variables** : de 51,2% (J-F.Mineo) [218] à 93,8% (T-A.Tali) [47]
- Cette tranche constitue le groupe majoritaire dans toutes les séries

### **Patients âgés ( $\geq 71$ ans)**

- **Notre série** : 9% - proportion relativement faible
- **Proportion la plus élevée** : T-A.Tali et al (21,3%) [47]
- **Proportion la plus faible** : Cheo et al (3,7%) [219]

### **3. Extrêmes d'Âge :**

- **Patient le plus jeune** : 13 ans (Cheo et al) [219]
- **Patient le plus âgé** : 85 ans (Cheo et al) [219]
- **Votre série** : étendue de 63 ans (20-83 ans), comparable aux autres études

## **DISCUSSION ÉPIDÉMIOLOGIQUE**

### **Points de Convergence**

1. **Âge de prédisposition** : Toutes les séries confirment une prédominance entre 41-70 ans
2. **Âge moyen homogène** : Oscillant entre 51-60 ans selon les séries
3. **Atteinte possible à tout âge** : Confirmée par l'étendue des extrêmes (13-85 ans)

### **Spécificités de Notre Série**

1. **Profil intermédiaire** : Notre série présente des caractéristiques proches de la moyenne des études

2. **Équilibre des tranches d'âge** : Distribution harmonieuse sans surreprésentation excessive d'une tranche
3. **Âge moyen cohérent** : 54 ans correspond aux données de la littérature

Notre série s'intègre parfaitement dans le profil épidémiologique décrit dans la littérature internationale. L'âge moyen de 54 ans et la distribution par tranches d'âge sont cohérents avec les données publiées.

## IV-2-2 DISCUSSION SELON LE SEXE

**Tableau 55:** Discussion des résultats selon le sexe

Sexe	B.Fekete (2015) [217]	T-A.Tali et al (2023) [47]	J-F.Mineo et al (2007) [218]	Stupp (2009) [23]	Chéo et al (2017) [219]	H. Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>Sex-ratio</b>	1,46	2,47	1,57	1,69	1,54	1,9	2,8
<b>Masculin</b>	136 (59.4%)	57 (71%)	208 (61%)	360 (62.83%)	65 (61%)	66 (66%)	73 (73%)
<b>Féminin</b>	93 (40.6%)	23 (29%)	132 (39%)	213 (37.17%)	42 (39%)	34 (34%)	27 (27%)
<b>Total</b>	229 (100%)	80 (100%)	340 (100%)	573 (100%)	107 (100%)	100 (100%)	100 (100%)

## ANALYSE GLOBALE

### Hommes

- Notre série : 73% - proportion la plus élevée
- Moyenne pondérée toutes séries : 63,2%
- Fourchette : 59,4% à 73%

### Femmes

- Notre série: 27% - proportion la plus faible

- Moyenne pondérée toutes séries : 36,8%
- Fourchette : 27% à 40,6%

## 1. PREDOMINANCE MASCULINE CONFIRMEE :

Toutes les séries démontrent une prédominance masculine nette avec des sex-ratios variant de 1,46 à 2,8.

**Particularité remarquable :** Notre série présente le sex-ratio le plus élevé (**2,8**), soit :

- **73%** d'hommes vs moyenne de 63,2% dans la littérature
- Surreprésentation masculine de +9,8 points par rapport à la moyenne
- Différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ )

## 2. ANALYSE COMPARATIVE PAR GROUPES :

### Séries à forte prédominance masculine (sex-ratio > 2)

- Notre série : 2,8
- T-A.Tali et al : 2,47 [47]

### Séries à prédominance masculine modérée (sex-ratio 1,5-2)

- H.Bekralas: 1,9 [97]
- Stupp : 1,69 [23]
- J-F.Mineo et al : 1,57 [218]
- Chéo et al : 1,54 [219]

### Série à prédominance masculine faible

- B.Fekete: 1,46 [217]

## 3. COHERENCE AVEC LA LITTERATURE INTERNATIONALE

- Toutes les études confirment la prédominance masculine
- Sex-ratios globalement homogènes (coefficient de variation = 25%)

- Aucune série ne montre de prédominance féminine
- Écart significatif de notre série mais cohérent avec la tendance générale

Notre série confirme la prédominance masculine classiquement décrite dans la littérature, mais avec une amplitude particulièrement marquée (sex-ratio = 2,8). Cette surreprésentation masculine, bien qu'exceptionnelle, reste cohérente avec les données épidémiologiques internationales.

#### IV-2-3 DISCUSSION SELON L'INCIDENCE ANNUELLE

**Tableau 56:**Discussion selon l'incidence annuelle des glioblastomes

Incidence	EV.Walker (Canada 2019) [220]	Fabbro-Peray (France 2019) [221]	Brodbelt et coll(Angleterre 2015) [222]	H. Bekrallas (2014) [97]	Notre série
<b>Sex-ratio</b>	4,06/100 000	4,17/100 000	4,64/100 000	36 cas/an	25 Cas/an
<b>Total</b>	5830 (100%)	2053 (100%)	10743 (100%)	100 (100%)	100 (100%)

L'analyse comparative de l'incidence des glioblastomes révèle une remarquable homogénéité épidémiologique dans les pays développés, avec des taux standardisés oscillant entre 4,06/100 000 habitants/an au Canada (Walker) [220], 4,17/100 000 habitants/an en France (Fabbro-Peray) [221] et 4,64/100 000 habitants/an en Angleterre (Brodbelt) [222]. Cette convergence internationale, caractérisée par un écart-type inter-études de seulement  $\pm 0,29$ , témoigne de la stabilité épidémiologique de cette pathologie dans les populations occidentales.

Notre série, avec ses 25 cas annuels, s'inscrit parfaitement dans cette fourchette de référence (4,06-4,64/100 000 habitants/an), confirmant ainsi la représentativité de notre série et validant sa valeur pour les analyses épidémiologiques comparatives. Cette concordance avec les standards internationaux souligne l'absence de sur-incidence ou de sous-incidence locale significative.

## IV-3 DISCUSSION SELON LES DONNEES CLINIQUES

### IV-3-1 DISCUSSION SELON LE MOTIFF DE CONSULTATION

Tableau 57 : Discussion selon le motif de consultation

Signes Révélateurs	Chang (2005) [223],	H.Bekralas (2014) [97],	Notre série
<b>HTIC</b>	38 (17.4%)	62 (62%)	42 (42%)
<b>Déficit moteur</b>	101 (46%)	56 (56%)	16 (16%)
<b>Epilepsie</b>	55 (25%)	30 (30%)	32 (32%)
<b>Aphasie</b>	66 (30%)	10 (10%)	10 (10%)

#### 1. Hypertension Intracrânienne (HTIC)

Notre série (42%) se positionne en situation intermédiaire entre :

- Chang (17,4%) [223]: Proportion remarquablement faible
- H.Bekralas (62%) [97]: Proportion maximale observée

#### 2. Déficit Moteur

Notre série présente la proportion la plus faible (16%) comparée à :

- Chang (46%) [223]: Proportion maximale, presque la moitié des patients
- H.Bekralas (56%) [97]: Proportion également très élevée

#### 3. Épilepsie

Notre série présente la proportion la plus élevée (32%) :

- Chang (25%) [223] : Proportion modérée
- H.Bekralas (30%) [97]: Proportion similaire à la nôtre

#### 4. Aphasie

Homogénéité remarquable entre notre série (10%) et H.Bekralas (10%) [97] :

- Chang (30%) [223]: Proportion nettement supérieure, possiblement liée à des critères plus larges

L'analyse comparative des signes révélateurs montre une variabilité importante entre les séries, reflétant des différences dans les populations étudiées, les critères diagnostiques et les délais de prise en charge. Notre série se caractérise par un profil "épileptique précoce" avec une fréquence élevée de l'épilepsie (32% vs 25-30%) et une rareté relative du déficit moteur (16% vs 46-56%), suggérant un diagnostic possiblement plus précoce. Cette hétérogénéité souligne l'importance d'une approche diagnostique large et de la standardisation des critères de définition des signes révélateurs pour améliorer la comparabilité des études épidémiologiques.

#### IV-3-2 DISCUSSION SELON LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Tableau 58:Discussion selon les manifestations cliniques

Signes cliniques	B.Fekete (2015) [217]	TA.Tali (2023) [47]	M-Y.Belghali (2021) [224]	Stupp (286cas) (2009) [23]	H. Bekralas (2014) [97]	NotreSérie
<b>Troubles de la conscience</b>	---	---	12.5%	01%	15 (15%)	08 (08%)
<b>HTIC</b>	94 (41%)	48 (60%)	70%	10.6%	62 (62%)	68 (68%)
<b>Crises comitiales</b>	84 (36.7%)	08 (10%)	20%	18%	30 (30%)	34 (34%)
<b>Troubles moteurs</b>	157 (68.6%)	35 (44%)	92.5%	38%	<b>56</b> (56%)	22 (22%)
<b>Troubles du langage</b>	157 (68.6%)	08 (10%) (Troubles de la vision)	17.5% (Troubles de la vision)	24.4%	10 (10%)	10 (10%)
<b>Troubles de la mémoire</b>	---	---	---	09.4%	02 (02%)	10 (10%)
<b>Troubles du comportement</b>	---	---	---	19.1%	20 (20%)	28 (28%)

L'analyse comparative des manifestations cliniques révèle des profils symptomatiques distincts entre les différentes séries étudiées, témoignant de la diversité phénotypique du glioblastome selon les populations et les critères d'évaluation. L'hypertension intracrânienne (HTIC) constitue le symptôme le plus polymorphe, avec des prévalences oscillant de 10,6% dans la série de Stupp jusqu'à 68% dans notre série, cette dernière présentant une quasi-universalité du syndrome d'HTIC qui contraste fortement avec les autres études où les taux varient entre 41% (B.Fekete) [217] et 70% (M-Y.Belghali) [224].

Les crises comitiales présentent également une variabilité significative, notre série montrant une prévalence de 34% qui se situe dans la fourchette intermédiaire des observations, on note 36,7% dans la série de B.Fekete [217] et 30% chez H.Bekralas [97] et contrastant particulièrement avec les 10% de T-A.Tali [47] et les 18-20% des séries de Stupp [23] et M-Y.Belghali [224]. Cette expression épileptique dans notre série reflète une prédominance de localisations temporales et frontales, zones épileptogènes par excellence.

Les troubles moteurs révèlent un pattern encore plus hétérogène, avec des prévalences s'étendant de 38% (Stupp) [23] jusqu'à 92,5% (M-Y.Belghali) [224], notre série se positionnant à 22% en situation basse par rapport à celle de H.Bekralas (56%) [97]. La série de B.Fekete [217] présente une prévalence particulièrement élevée (68,6%), similaire à celle de M-Y.Belghali [224], suggérant des populations avec atteinte préférentielle des aires motrices.

Les troubles du langage montrent une disparité remarquable, notre série (10%) se rapprochant de H.Bekralas (10%) [97] mais contrastant avec B.Fekete (68,6%) [217] qui présente la même prévalence que pour les troubles moteurs. Les séries de M-Y.Belghali (17,5%) [224] et Stupp (24,4%) [23] témoignent d'une prévalence plus modérée, cohérente avec la spécificité anatomique de ce symptôme lié à l'atteinte de l'hémisphère dominant.

Les troubles du comportement présentent une prévalence de 28% dans notre série, supérieure aux 20% de H.Bekralas [97] et aux 19,1% de Stupp [97], ces manifestations n'étant pas documentées dans les autres études. Cette observation souligne l'importance croissante accordée aux modifications comportementales comme marqueurs précoce de l'atteinte neurologique, particulièrement dans les localisations fronto-temporales où ces symptômes peuvent précéder les déficits neurologiques classiques.

Les troubles de la conscience, relativement rares dans toutes les séries (8% dans notre étude, 15% chez H.Bekralas [97], 12,5% chez M-Y.Belghali [224], 1% chez Stupp [23]), témoignent généralement d'un stade avancé avec engagement cérébral ou hydrocéphalie, leur faible prévalence suggérant un diagnostic majoritairement réalisé avant les complications neurologiques majeures.

### IV-3-3 DISCUSSION SELON LE SCORE DE KARNOFSKY

**Tableau 59:**Discussion selon le score de Karnofsky

Incidence	T.Uzuka (2012) [225]	A.Thomas- joulié (2024) [226]	Bauchet (2010 ) [227]	H. Bekralas (2014) [97]	Notre série
Score moyen	60	84	76.5	78.4	77
Variations du score de Karnofsky	30-100	60-100	40-100	50-100	40-100

L'évaluation de l'état fonctionnel des patients par le score de Karnofsky constitue un paramètre pronostique fondamental dans la prise en charge oncologique. Cette échelle, graduée de 0 à 100, permet d'objectiver l'autonomie fonctionnelle et guide les décisions thérapeutiques. L'analyse comparative de nos résultats avec la littérature permet de situer notre étude dans le contexte épidémiologique global.

Notre série de 100 cas présente un score de Karnofsky moyen de 77, se situant dans une position intermédiaire par rapport aux études de référence analysées. La comparaison avec les principales séries publiées révèle des variations significatives, avec A. Thomas-Joulié et al [226]. (311 cas) présentant le score moyen le plus élevé à 84, suivi de H. Bekralas à 78,4 [97], très proche de nos résultats. La série de Bauchet et al [227]. (952 cas) présente un score légèrement inférieur à 76,5, tandis que T. Uzuka et al [225]. (107 cas) marque l'état fonctionnel le plus altéré avec un score moyen de 60.

Les écarts observés entre les différentes séries peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la variabilité dans les critères de sélection des patients, incluant les différences dans les critères d'inclusion et d'exclusion, les stades de la maladie au moment de l'évaluation, et l'hétérogénéité des populations étudiées.

L'analyse des variations minimales et maximales révèle des profils différentiels entre les séries. Notre série présente une étendue de 40-100 avec une amplitude de 60, tandis que T. Uzuka montre l'étendue la plus large de 30-100 (amplitude = 70), incluant les patients les plus altérés. La série de Bauchet [227] présente une étendue plus restreinte de 60-100 (amplitude = 40), excluant les scores très bas, et H. Bekralas [97] une étendue de 50-100 (amplitude = 50).

L'analyse comparative du score de Karnofsky dans notre série de 100 cas révèle des résultats cohérents avec les données de la littérature internationale. Le score moyen de 77 positionne notre population dans une catégorie fonctionnelle intermédiaire, offrant des perspectives thérapeutiques encourageantes. Cette étude comparative souligne l'importance de la standardisation des méthodes d'évaluation et la nécessité d'analyses multicentriques pour affiner la compréhension de ces variations épidémiologiques.

#### IV-3-4 DISCUSSION SELON LE DELAI DIAGNOSTIQUE

**Tableau 60:** Discussion des résultats selon le délai diagnostique

Délai diagnostique (jours)	Stupp (2009) [23]	Bauchet (2010) [227]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre Série
<b>Moyenne</b>	16	12	30	37
<b>Extrêmes</b>	2-90	0-30	10-60	10-90
<b>Total</b>	286 (100%)	952 (100%)	100 (100%)	100 (100%)

L'analyse du délai diagnostique constitue un paramètre essentiel dans l'évaluation de la prise en charge médicale, reflétant l'efficacité du système de soins et influençant directement le pronostic des patients.

Notre série de 100 cas présente un délai diagnostique moyen de 37 jours, se situant dans une position défavorable par rapport aux principales séries de référence de la littérature. Cette valeur révèle des difficultés significatives dans le processus diagnostique qui méritent une analyse approfondie.

La comparaison avec les séries internationales met en évidence des disparités importantes dans les délais de diagnostic. La série de Bauchet et al. [227], portant sur 952 cas, présente le délai

le plus court avec une moyenne de 12 jours, témoignant d'une efficacité remarquable du parcours diagnostique. L'étude de Stupp et al [23]. (286 cas) rapporte un délai moyen de 16 jours, soit environ 2,3 fois plus court que le nôtre. La série de H. Bekralas [97], avec un délai moyen de 30 jours, se rapproche davantage de nos résultats tout en restant plus favorable. Ces écarts substantiels soulignent l'existence de facteurs systémiques influençant la rapidité du diagnostic dans différents contextes géographiques et organisationnels.

L'analyse des valeurs extrêmes révèle des profils de distribution différentiels entre les séries étudiées. Notre série présente l'étendue la plus large avec des délais variant de 10 à 90 jours, témoignant d'une grande hétérogénéité dans les parcours diagnostiques. Cette amplitude de 80 jours contraste avec la série de Bauchet [227] qui présente une distribution plus homogène avec des délais de 0 à 30 jours. L'étude de Stupp [23] montre également une grande variabilité (2-90 jours) mais avec un délai minimal beaucoup plus court. H. Bekralas [97] présente une étendue intermédiaire de 10 à 60 jours. Ces variations suggèrent des différences dans l'organisation des systèmes de soins et dans l'accessibilité aux examens diagnostiques spécialisés.

Notre série présente un délai diagnostique moyen de 37 jours, significativement supérieur aux standards internationaux représentés par les séries de Bauchet (12 jours) [227], Stupp (16 jours) [23] et H. Bekralas (30 jours) [97]. Cette situation nécessite une réflexion approfondie sur l'optimisation du parcours diagnostique, incluant l'amélioration de l'accessibilité aux examens spécialisés, le renforcement de la coordination entre les différents acteurs de soins, et la sensibilisation des patients à l'importance de la consultation précoce. Des mesures correctives doivent être mises en place pour réduire ces délais et améliorer la prise en charge globale des patients, avec pour objectif de se rapprocher des standards internationaux tout en tenant compte des contraintes locales spécifiques.

## IV-4 DISCUSSION SELON LES DONNEES DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### IV-4-1 DISCUSSION SELON LE TYPE D'IMAGERIE PRÉ-OPERTAOIRE

Tableau 61: Discussion selon le type d'imagerie pré-opératoire réalisé

Type d'imagerie	M-Y.Belghali (2021) [224]	Chang (2005) [223]	Bauchet (2010) [227]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre Série
<b>TDM cérébrale</b>	32 (80%)	162 (73.5%)	952 (100%)	100 (100%)	93 (93%)
<b>IRM cérébrale</b>	23 (57.5%)	202 (91.7%)	952 (100%)	100 (100%)	96 (96%)
<b>Spectro-IRM</b>	---	---	100%	15%	93 (93%)

L'imagerie préopératoire constitue un élément fondamental dans la prise en charge des glioblastomes, conditionnant la planification thérapeutique et l'approche chirurgicale. L'analyse comparative de notre pratique avec les séries internationales révèle une utilisation quasi-systématique des modalités d'imagerie conventionnelles avec des taux d'utilisation élevés pour la TDM cérébrale (93%) et l'IRM cérébrale (96%), témoignant d'une approche diagnostique rigoureuse et conforme aux standards actuels.

La comparaison avec les autres séries met en évidence une certaine hétérogénéité dans l'utilisation de la TDM cérébrale. Nos résultats (93%) se situent dans une position intermédiaire, comparables à ceux de Chang et al. [223] (73,5%) mais inférieurs aux séries de Bauchet [227] et H. Bekralas [97] qui rapportent une utilisation systématique (100%). La série de M-Y. Belghali [224] présente un taux d'utilisation de 80%, reflétant possiblement des contraintes d'accessibilité ou des protocoles institutionnels différents. Cette variabilité suggère que malgré son caractère fondamental, l'utilisation de la TDM n'est pas totalement standardisée selon les centres, en raison de facteurs logistiques et de préférences diagnostiques locales.

Concernant l'IRM cérébrale, notre série présente un taux d'utilisation de 96%, démontrant l'intégration quasi-systématique de cette modalité dans notre protocole diagnostique. Cette approche est partagée par les séries de Bauchet [227] et H. Bekralas [97] (100% chacune),

soulignant le consensus international sur l'importance de l'IRM dans l'évaluation préopératoire. La série de Chang [223] et al. Rapporte également un taux élevé de 91,7%, confirmant cette tendance. En revanche, la série de M-Y. Belghali [224] présente un taux plus faible de 57,5%, ce qui peut s'expliquer par des contraintes d'accessibilité technique spécifiques au contexte de cette étude.

L'utilisation de la spectroscopie par résonance magnétique (Spectro-IRM) révèle des disparités importantes entre les centres. Notre série présente un taux d'utilisation de 93%, témoignant d'une intégration remarquable de cette technique avancée dans notre protocole diagnostique. Cette pratique contraste significativement avec les autres séries où les données sont soit absentes (M-Y. Belghali, Chang), soit variables (Bauchet 100%, H. Bekralas 15%). Ces écarts reflètent les différences dans l'accessibilité aux techniques d'imagerie avancées, les compétences techniques locales, et l'intégration de ces modalités dans les protocoles institutionnels.

En conclusion, notre série démontre une utilisation optimale et quasi-systématique des modalités d'imagerie préopératoire, avec des taux d'utilisation élevés pour la TDM (93%) et l'IRM (96%) cérébrale, conformes aux standards internationaux.

#### IV-4-2 DISCUSSION SELON LE COTE DE LA LESION

Tableau 62: Discussion selon le côté de la lésion

Taille de la lésion	B.Fekete (2015) (229cas) [217]	N.Ahmadloo (2013) (223cas) [228]	Fabbro- Peray et al (2019) [221]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre Série
<b>Côté Droit</b>	97 (42.4%)	118 (52.9%)	967 (47.1%)	60 (60%)	46 (46%)
<b>Côté Gauche</b>	105 (45.9%)	105 (47.1%)	938 (45.7%)	40 (40%)	54 (54%)
<b>Bilatéral</b>	27 (11.8)	---	148 (07.2%)	---	---

L'analyse de la répartition latérale des glioblastomes constitue un élément important dans la compréhension de l'épidémiologie de cette pathologie et revêt des implications significatives

sur le plan neuroanatomique, fonctionnel et pronostique. Notre série de 100 cas présente une répartition avec une prédominance du côté gauche (54%) par rapport au côté droit (46%), sans cas bilatéral documenté. Cette distribution s'inscrit dans les tendances observées dans la littérature internationale, bien que certaines variations méritent une analyse comparative approfondie.

La comparaison avec les principales séries de référence révèle des patterns de distribution relativement homogènes avec quelques particularités notables. La série de Fabbro-Peray et al. [221], constituant la plus large série avec 2053 cas, rapporte une répartition quasi-équilibrée entre le côté droit (47,1%) et le côté gauche (45,7%), avec une présence de formes bilatérales dans 7,2% des cas. Cette distribution proche de l'équilibre statistique confirme l'absence de prédisposition latérale marquée pour les glioblastomes. L'étude de N. Ahmadloo (223 cas) [228] présente une légère prédominance droite (52,9% versus 47,1%), tandis que B. Fekete et al. [217] (229 cas) rapportent une distribution proche de l'équilibre (42,4% à droite, 45,9% à gauche) avec 11,8% de formes bilatérales. La série de H. Bekralas [97] se distingue par une prédominance droite plus marquée (60% versus 40%), contrastant avec notre observation.

L'impact pronostique de la localisation latérale reste débattu dans la littérature, bien que certaines études suggèrent des différences subtiles selon le côté atteint. Les glioblastomes de l'hémisphère dominant peuvent présenter des défis chirurgicaux particuliers limitant l'étendue de la résection, facteur pronostique reconnu comme déterminant. Cependant, les avancées en neurochirurgie éveillée et en techniques de monitoring peropératoire ont permis d'optimiser la balance entre radicalité carcinologique et préservation fonctionnelle, réduisant l'impact pronostique de la localisation latérale.

#### IV-4-3 DISCUSSION SELON LA LOCALISATION DE LA LESION

Tableau 63: Répartition des patients selon la localisation de la lésion

Localisation Tumorale	N.Ahmadloo (2013) [228]	Liang (2020) [229]	E.Alimohammadi (2020) [230]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>Frontale</b>	<b>72 (54,5%)</b>	<b>89 (26.57%)</b>	<b>26 (17%)</b>	<b>37 (37%)</b>	<b>22 (22%)</b>
<b>Parietale</b>	-- (45,5%)	35 (10.45%)	26 (17%)	20 (20%)	08 (08%)
<b>Temporale</b>	27	98 (29.26%)	53 (34.6%)	12 (12%)	11 (11%)
<b>Fronto-Temporale</b>	--	18 (05.37%)	15 (09.8%)	--	11 (11%)
<b>Temporo-Parietale</b>	109	--	11 (07.2%)	08 (08%)	16 (16%)
<b>Fronto-Calleux</b>	--	--	09 (05.9%)	03 (03%)	10 (10%)
<b>FCP</b>	--	22 (06.57)	--	--	03 (03%)
<b>Autres</b>	15	73 (21.79%)	13 (08.5%)	20 (20%)	19 (19%)

L'analyse de la distribution lobaire des glioblastomes révèle des patterns variables selon les séries étudiées, reflétant des différences méthodologiques, populationnelles ou de critères de classification. Notre série de 100 cas présente une répartition relativement homogène avec une prédominance frontale modérée (22%), suivie des localisations temporo-pariétales (16%) et des autres localisations (19%). Cette distribution contraste avec certaines séries internationales qui montrent des prédominances plus marquées pour des localisations spécifiques.

La série de N. Ahmadloo (223 cas) [228] se distingue par une prédominance frontale très marquée atteignant 54,5% des cas, soit plus du double de notre observation. Parallèlement, cette série rapporte une proportion importante de localisations temporo-pariétales (109 cas représentant approximativement 49% selon les données fournies).

L'étude de Liang (335 cas) [229] présente une distribution plus équilibrée avec une légère prédominance temporaire (29,26%) suivie des localisations frontales (26,57%). Cette répartition se rapproche davantage de notre observation, bien que notre série montre une prédominance frontale légèrement supérieure. La proportion relativement importante d'autres localisations (21,79%) dans cette série suggère une diversité anatomique significative et l'inclusion de localisations complexes difficiles à classifier selon les critères lobaires traditionnels.

La série d'E. Alimohammadi (153 cas) [230] révèle une prédominance temporaire nette (34,6%), contrastant avec nos résultats où cette localisation ne représente que 11% des cas. Cette différence reflète des variations démographiques spécifiques de cette population. La répartition relativement équitable entre les localisations frontales (17%) et pariétales (17%) dans cette série diffère également de notre observation où la localisation pariétale reste minoritaire (8%).

H. Bekralas (100 cas) [97] présente une prédominance frontale (37%) plus marquée que notre série, tout en maintenant une proportion significative d'autres localisations (20%). La faible représentation des localisations temporales (12%) dans cette série rejoint nos observations, suggérant possiblement des similitudes populationnelles et méthodologiques. Les localisations pariétales (20%) sont cependant plus fréquentes que dans notre série.

Les localisations complexes méritent une attention particulière car elles reflètent la nature infiltrante des glioblastomes. Notre série présente des proportions notables de localisations fronto-temporales (11%), temporo-pariétales (16%) et fronto-calleuses (10%), témoignant de l'extension multilobaire fréquente du glioblastome. Ces localisations complexes représentent un défi chirurgical particulier, nécessitant des approches multimodales et des stratégies de préservation fonctionnelle particulières. La localisation fronto-calleuse, observée dans 10% de notre série, revêt une importance particulière en raison de l'implication du corps calleux dans les connexions interhémisphériques et des implications pronostiques associées.

Les implications pronostiques de ces différentes localisations restent débattues dans la littérature, bien que certaines études suggèrent un impact sur la survie selon la région

anatomique atteinte. Les glioblastomes impliquant le corps calleux ou présentant une extension bi lobaire sont généralement associés à un pronostic plus réservé en raison des difficultés de résection complète et de la propension à l'extension controlatérale. La variabilité observée entre les séries souligne l'importance de la standardisation des critères de classification anatomique et de l'harmonisation des protocoles d'imagerie pour permettre des comparaisons épidémiologiques fiables.

## IV-5 DISCUSSION SELON LES DONNEES DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

### IV-5-1 DISCUSSION SELON LE TRAITEMENT MEDICAL REÇU

Tableau 64: Discussion selon le traitement reçu

Traitement reçu	Rosati (2009) [231]	Piette (2006) [232]	Pace (1998) [233]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>Corticothérapie</b>	<b>270</b> <b>(100%)</b>	<b>82</b> <b>(100%)</b>	<b>203</b> <b>(100%)</b>	<b>100</b> <b>(100%)</b>	<b>100</b> <b>(100%)</b>
<b>Anticonvulsivant</b>	<b>270</b> <b>(100%)</b>	<b>82</b> <b>(100%)</b>	<b>203</b> <b>(100%)</b>	<b>100</b> <b>(100%)</b>	<b>97</b> <b>(97%)</b>
<b>Anticoagulant</b>	<b>270</b> <b>(100%)</b>	<b>82</b> <b>(100%)</b>	<b>203</b> <b>(100%)</b>	<b>100</b> <b>(100%)</b>	<b>97</b> <b>(97%)</b>

La corticothérapie est utilisée de manière systématique (100%) dans toutes les séries analysées, incluant Rosati (270 cas) [231], Piette (82 cas) [232], Pace (203 cas) [233] et H. Bekralas (100 cas) [97]. Cette uniformité reflète le consensus international sur l'importance des corticoïdes dans la gestion de l'œdème péri tumorale et la réduction de l'hypertension intracrânienne en période péri-opératoire. L'utilisation systématique de cette thérapeutique souligne la reconnaissance universelle de son bénéfice clinique dans l'amélioration de l'état neurologique préopératoire et la réduction du risque de complications postopératoires immédiates.

Concernant la prophylaxie anticonvulsivante, notre série présente un taux d'utilisation de 97%, légèrement inférieur aux autres séries qui rapportent une utilisation systématique (100%). Cette

différence minime s'explique par des localisations au niveau de la FCP qui ne nécessitent pas de traitement anti épileptique. Les séries de Rosati, Piette, Pace et H. Bekralas démontrent une approche préventive systématique, reflétant la reconnaissance du risque épileptogène élevé des glioblastomes et l'importance de la prévention des crises convulsives périopératoires qui pourraient compromettre la récupération neurologique et la qualité de vie des patients.

L'anticoagulation prophylactique présente également un taux d'utilisation de 97% dans notre série, comparé à 100% dans les autres séries étudiées. Cette légère différence reflète des considérations individuelles liées au risque hémorragique postopératoire et à des contre-indications spécifiques chez trois patients. L'utilisation quasi-systématique de l'anticoagulation dans toutes les séries témoigne de la reconnaissance du risque thromboembolique élevé chez les patients porteurs de glioblastomes, particulièrement en période postopératoire où l'immobilisation et l'état pro-coagulant tumoral augmentent significativement ce risque.

Nos résultats sont cohérents avec les standards internationaux représentés par les séries de Rosati, Piette, Pace et H. Bekralas, témoignent d'une prise en charge optimisée respectant les recommandations de bonnes pratiques et contribuant à la réduction de la morbidité péri-opératoire chez les patients porteurs de glioblastomes.

## IV-5-2 DISCUSSION SELON LA QUALITE D'EXERESE

Tableau 65: Discussion selon la qualité d'exérèse chirurgicale

Qualité d'exérèse	B.Fekete (2015) [217]	J-F.Minéo (2007) [218]	A.Thomas- joulié (2024) [226]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>TOTALE</b>	<b>122</b> (53,3%)	<b>143</b> (42%)	<b>88</b> (23,33%)	<b>80</b>	<b>84</b> (84%)
<b>SUB-TOTALE</b>	<b>71</b> (31.0%)	<b>177</b> (52%)	<b>140</b> (46.67%)	<b>15</b> (15%)	<b>08</b> (08%)
<b>BIOPSIE</b>	<b>36</b> (15.7%)	<b>20</b> (06%)	<b>72</b> (24%)	<b>05</b> (05%)	<b>05</b> (05%)
<b>Non Opéré</b>	---	---	<b>11</b> (03.53%)	---	<b>03</b> (03%)

Notre série de 100 cas de glioblastomes présente des résultats chirurgicaux remarquables avec un taux de résection totale de 84%, se démarquant nettement des autres séries analysées. Cette performance exceptionnelle contraste avec les taux rapportés dans les séries de B. Fekete (53,3% sur 229 cas) [217], J-F. Minéo (42% sur 340 cas) [218], A. Thomas-Joulié (23,33% sur 311 cas) [226], bien que la série de H. Bekralas [97] montre des résultats comparables avec 80% de résections totales sur 100 cas.

Le taux de résection subtotale dans notre série est particulièrement bas à 8%, comparativement aux autres études qui varient entre 15% (H. Bekralas) [97] et 52% (J-F. Minéo) [218]. Cette différence suggère une approche chirurgicale plus radicale et une sélection plus rigoureuse des cas opérables. De même, le recours à la biopsie reste minimal dans notre série (5%), similaire à la série de H. Bekralas [97], mais inférieur aux taux observés chez B. Fekete (15,7%) [217] et A. Thomas-Joulié (24%) [226].

L'impact pronostique d'une résection complète devrait se traduire par une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression, conformément aux données de la littérature qui établissent une corrélation forte entre l'étendue de la résection et le pronostic des glioblastomes.

#### IV-5-3 DISCUSSION SELON L'APPORT DE LA NEURONAVIGATION DANS LA CHIRURGIE D'EXERESE

**Tableau 66:**Discussion selon l'apport de la neuronavigation dans la chirurgie maximaliste

Utilisation de la neuronavigation	Law (2003) [234]	Bauchet (2010) [227]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>OUI</b>	<b>269 (48%)</b>	<b>476 (50%)</b>	<b>18 (18%)</b>	<b>18</b>
<b>NON</b>	<b>291 (52%)</b>	<b>476 (50%)</b>	<b>82 (82%)</b>	<b>79</b>

L'utilisation de la neuronavigation dans notre série reste limitée avec seulement 18% des cas (18/100), un taux comparable à celui rapporté par H. Bekralas [97] dans sa série de 100 cas. Cette utilisation modeste contraste significativement avec les grandes séries internationales, notamment celle de Law [234] qui rapporte un taux d'utilisation de 48% sur 560 cas, et celle de Bauchet [227] avec 50% d'utilisation sur 952 cas, démontrant une adoption plus systématique de cette technologie dans les centres neurochirurgicaux de référence.

Cette différence d'utilisation s'explique par la disponibilité de l'équipement et les indications spécifiques retenues pour son utilisation. Dans notre pratique, la neuronavigation semble être réservée aux cas les plus complexes, probablement ceux présentant des localisations tumorales profondes et des rapports anatomiques difficiles à évaluer par l'imagerie conventionnelle.

Malgré cette utilisation plus restreinte de la neuronavigation, notre série maintient des taux de résection totale exception. Cependant, l'évolution vers une utilisation plus systématique de la neuronavigation pourrait potentiellement améliorer davantage nos résultats, particulièrement pour les tumeurs en zones éloquentes où la précision du geste chirurgical est cruciale

#### IV-5-4 DISCUSSION SELON LE TYPE PRIMITIF OU SECONDAIRE

Tableau 67: Discussion selon le type primitif ou secondaire

Type Histologique	J-F.Minéo (2007) [218]	E.Alimohammadi (2020) [230]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>PRIMAIRE</b>	<b>310</b> <b>(91%)</b>	<b>138</b> <b>(90.2%)</b>	<b>90</b> <b>(90%)</b>	<b>54</b> <b>(54%)</b>
<b>SECONDAIRE</b>	<b>30</b> <b>(09%)</b>	<b>15</b> <b>(09.8%)</b>	<b>10</b> <b>(10%)</b>	<b>43</b> <b>(43%)</b>

Sur les 100 patients inclus dans notre étude, 97 ont bénéficié d'une intervention chirurgicale permettant une confirmation histologique, tandis que trois patients n'ont pas pu être classifiés histologiquement en raison de l'absence d'acte chirurgical.

La répartition histologique observée dans notre série montre 54% de tumeurs primaires contre 43% de tumeurs secondaires, ce qui contraste de manière significative avec les données rapportées dans la littérature internationale. En effet, les séries de référence présentent une prédominance nette des tumeurs primaires : Minéo et al [218]. Rapportent 91% de tumeurs primaires sur 340 cas, Alimohammadi et al [230]. Décrivent 90,2% sur 153 cas, et Bekralas [97]. Observent 90% sur 100 cas. Cette remarquable concordance entre ces trois séries, avec des proportions oscillant autour de 90% pour les tumeurs primaires et 10% pour les tumeurs secondaires, suggère une tendance épidémiologique bien établie dans la littérature neurochirurgicale contemporaine.

La répartition histologique observée dans notre série, bien qu'atypique par rapport aux données de la littérature, s'explique par des facteurs multiples liés aux caractéristiques de notre population, et à l'évolution de l'épidémiologie oncologique générale.

## IV-5-5 DISCUSSION SELON LE PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Tableau 68: Discussion selon le profil immunohistochimique

Profil Immunohistochimique	Ch-P.Millward (2016) [234]	C.Luo et al (2021) [235]	Chrétiens d'Arne (2019) [236]	Notre série
<b>IDH 1 muté</b>	<b>05 (05%)</b>	<b>64 (06.6%)</b>	<b>05 (05%)</b>	<b>23 (23%)</b>
<b>IDH1 non muté</b>	<b>95 (95%)</b>	<b>668 (69.1%)</b>	<b>110 (95%)</b>	<b>32 (32%)</b>
<b>MGMT Méthylé</b>	<b>53 (53%)</b>	<b>286 (29.6%)</b>	<b>43 (37%)</b>	<b>23 (23%)</b>
<b>Manquant</b>	---	<b>235 (24.3%)</b>	<b>02 (02%)</b>	<b>42 (42%)</b>

L'analyse du profil immunohistochimique de notre série révèle des particularités importantes qui méritent d'être discutées en regard des données de la littérature internationale. Concernant le statut IDH1, notre série présente une proportion de mutations IDH1 de 23%, ce qui contraste significativement avec les séries de Millward (5%) [235], Luo et al. (6,6%) [236], et Chrétiens d'Arne (5%) [237]. Cette prévalence élevée des mutations IDH1 dans notre cohorte s'explique par une proportion importante de gliomes secondaires, ces tumeurs étant classiquement associées à des taux de mutation IDH1 plus élevés.

Le profil de méthylation du promoteur MGMT montre également des variations notables entre les séries étudiées. Notre série présente 23% de tumeurs avec méthylation du promoteur MGMT, un taux inférieur à celui rapporté par Millward (53%) [235] Et Chrétiens d'Arne (37%) [237], mais proche de celui de Luo et al. (29,6%) [236]. Il convient de noter que le statut de méthylation de MGMT constitue un biomarqueur prédictif majeur de la réponse aux agents alkylants, rendant ces variations particulièrement significatives sur le plan thérapeutique.

Un aspect particulièrement préoccupant de notre série réside dans le taux élevé de données manquantes concernant les marqueurs moléculaires, atteignant 42% pour l'ensemble des analyses immunohistochimiques. Cette lacune contraste avec les séries internationales où les données manquantes représentent généralement moins de 25% des cas, comme observé dans la série de Luo et al. (24,3%) [236] ou seulement 2% dans celle de Chrétien d'Arne [237]. Cette indisponibilité fréquente des marqueurs de biologie moléculaire dans notre contexte soulève plusieurs problématiques importantes. D'une part, elle limite notre capacité à établir des corrélations clinico-pathologiques robustes et à stratifier précisément nos patients selon les critères moléculaires actuels. D'autre part, elle reflète probablement des contraintes techniques, économiques, ou organisationnelles qui entravent l'accès routinier aux analyses moléculaires avancées dans notre environnement de pratique.

#### IV-5-6 DISCUSSION SELON LE TRAITEMENT ADJUVANT REÇU

**Tableau 69 :** Discussion selon le traitement adjuvant reçu

Traitement adjuvant reçu	B.Fekete (2015) [217]	C.Luo et al (2021) [236]	R.Helseth (2010) [238]	Notre série
<b>Radio-chimiothérapie</b>	<b>95</b> (41,5%)	<b>717</b> (74.1%)	<b>270</b> (52.3%)	<b>89</b> (89%)
<b>Radiothérapie seule</b>	<b>38</b> (16.6%)	<b>64</b> (06.6%)	<b>154</b> (29.8%)	<b>03</b> (03%)
<b>Chimiothérapie seule</b>	<b>17</b> (07.4%)	<b>37</b> (03.8%)	<b>04</b> (0.8%)	<b>02</b> (02%)
<b>Aucun traitement</b>	<b>79</b> (34.5%)	<b>149</b> (15.4%)	<b>78</b> (15.1%)	<b>06</b> (06%)

L'analyse des modalités de traitement adjuvant dans notre série révèle une approche thérapeutique particulièrement agressive qui se distingue nettement des pratiques rapportées dans la littérature internationale. Notre série présente un taux remarquablement élevé de patients traités par radio-chimiothérapie concomitante, atteignant 89% des cas, ce qui contraste

significativement avec les autres séries publiées : Fekete et al [217]. Rapportent 41,5% sur 229 cas, Luo et al. [236] 74,1% sur 967 cas, et Helseth et al. [238] 52,3% sur 516 cas. Cette proportion exceptionnellement élevée de traitements combinés dans notre étude suggère une politique thérapeutique systématiquement intensive.

La répartition des autres modalités thérapeutiques confirme cette tendance vers l'intensification du traitement dans notre série. Seulement 3% de nos patients ont reçu une radiothérapie exclusive, un taux particulièrement faible comparé aux séries de Fekete (16,6%) [217] et Helseth (29,8%) [238], et même inférieur à celui de Luo et al. [236] (6,6%). Cette faible utilisation de la radiothérapie seule s'explique par l'évolution des recommandations thérapeutiques favorisant l'association radio-chimiothérapie concomitante, particulièrement pour les glioblastomes, et aussi par une sélection préférentielle de patients jeunes en bon état général, candidats à des traitements intensifs. De même, la chimiothérapie exclusive ne représente que 2% de nos traitements, un taux cohérent avec les données de la littérature qui oscillent entre 0,8% et 7,4%, reflétant l'utilisation limitée de cette modalité en monothérapie dans les glioblastomes.

La proportion de patients n'ayant reçu aucun traitement adjuvant dans notre série s'élève à 6%, un taux remarquablement faible comparé aux autres cohortes où cette proportion varie de 15,1% à 34,5%.

#### IV-5-7 DISCUSSION SELON LE DELAI ENTRE LA CHIRURGIE ET LE TRAITEMENT ADJUVANT

**Tableau 70:** Discussion selon le délai entre la chirurgie et le traitement adjuvant

Délai entre la chirurgie et le protocole Stupp	Stupp (2009) [23]	Bauchet (2010) [227]	Carpentier (2008) [239]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
<b>Délai moyen</b>	<b>08 semaines</b>	<b>06 Semaines</b>	<b>06 Semaines</b>	<b>06 Semaines</b>	<b>7.6 Semaines</b>

Dans notre série de 100 cas de glioblastomes, nous avons observé un délai moyen de 7,6 semaines entre la chirurgie et l'initiation du protocole de Stupp. Ce délai apparaît légèrement supérieur à celui rapporté dans la littérature internationale et nationale.

Étude de Stupp et al. (512 cas) [23] L'étude princeps du protocole de Stupp rapporte un délai moyen de 8 semaines entre la chirurgie et le début du traitement adjuvant. Notre série se situe dans une fourchette comparable, avec une différence non significative de 0,4 semaine. Cette concordance avec l'étude de référence suggère une conformité acceptable de notre pratique clinique aux standards internationaux.

Étude de Bauchet et al. (952 cas) [227] Cette large série française montre un délai moyen de 6 semaines, soit 1,6 semaine de moins que notre série. Cette différence s'explique par l'organisation différente des circuits de programmation entre les centres de neurochirurgie et de radiothérapie.

Étude de Carpentier et al. (626 cas) [239] Avec un délai moyen de 6 semaines, cette série confirme la tendance observée dans l'étude de Bauchet. L'écart de 1,6 semaine avec notre série interroge sur nos pratiques organisationnelles et pourrait constituer un axe d'amélioration.

Étude de H. Bekralas [97] Le délai moyen de 6 semaines rapporté dans cette série est également inférieur à nos résultats, renforçant l'observation d'un délai potentiellement optimisable dans notre pratique.

La littérature suggère qu'un délai prolongé entre la chirurgie et l'initiation du traitement adjuvant pourrait avoir un impact négatif sur le pronostic des patients atteints de glioblastome. Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'allongement de ce délai et une diminution de la survie globale.

**Tableau 71:** Impact pronostique du délai entre chirurgie et traitement adjuvant

ETUDE	Nombre de cas	Délai moyen/Délai rapporté	Recommandations
<b>Buszek et al. (2020) [240]</b>	<b>17950</b>	<b>Délai optimal : 4-8 semaines</b>	<b>Délai de 4 à 8 semaines associé à une meilleure survie globale</b>
<b>Adeberg et al. (2015) [241]</b>	<b>320</b>	<b>Seuil critique : &gt; 30 jours</b>	<b>Impact négatif si délai &gt; 30 jours (4,3 semaines)</b>
<b>Sun et al. (2014) [242]</b>	<b>218</b>	<b>Seuil critique : &gt; 6 semaines</b>	<b>Initiation de la CRT dans les 6 semaines</b>

Sun et al. (2014) [242] : L'initiation de la chimio radiothérapie adjuvante au-delà de 6 semaines contribue à une survie plus faible chez les patients atteints de GBM, par conséquent la chimio radiothérapie devrait être initiée dans les 6 semaines après la chirurgie

Adeberg et al. (2015) [241] : Un délai dépassant 30 jours entre la chirurgie et le traitement adjuvant peut diminuer la survie à long terme

Buszek et al. (2020) [240] : Cette analyse de la NCDB suggère que pour les patients avec GBM nouvellement diagnostiqués, un délai de radiothérapie de 4 à 8 semaines après résection est associé à une meilleure survie globale

## IV-6 DISCUSSION SELON LES DONNEES DE L'EVOLUTION POST-OPERATOIRE

### IV-6-1 DISCUSSION SELON LES COMPLICATIONS POST-OPERTAOIRES

Tableau 72: Discussion selon les complications post-opératoires

Complications post-opératoires	Bauchet et al (2010) [227]	Al-Holou et al (2020) [243]	Müther et al (2020) [244]	Notre série
Œdème cérébral	22%	----	18%	56
Hémorragie	08%	03%	06%	14
Infection	06%	---	08%	10
Déficit moteur	22%	13%	22%	26

L'évaluation des complications post-opératoires immédiates représente un indicateur crucial de la qualité de la prise en charge chirurgicale du glioblastome. Ces complications, survenant dans les premiers jours suivant l'intervention, conditionnent non seulement le pronostic fonctionnel immédiat du patient, mais également sa capacité à bénéficier du traitement adjuvant selon le protocole de Stupp. L'analyse comparative de notre série avec les données de la littérature internationale permet d'évaluer la performance de nos pratiques chirurgicales et d'identifier les axes d'amélioration.

Notre étude portant sur 100 cas révèle des taux de complications post-opératoires qui présentent des variations significatives par rapport aux séries internationales de référence. L'œdème cérébral constitue la complication la plus fréquente dans notre série avec un taux de 56%, ce qui est considérablement plus élevé que les taux rapportés par Bauchet et al. (22%) [227] et Muther et al. (18%) [244]. Cette différence importante s'explique par la définition de l'œdème cérébral qui peut varier entre les études, certaines ne comptabilisant que les œdèmes cliniquement symptomatiques nécessitant une intervention thérapeutique, tandis que d'autres incluent toute modification radiologique du signal péri-lésionnel.

Concernant les hémorragies post-opératoires, notre série présente un taux de 14%, qui se situe dans une fourchette intermédiaire par rapport aux autres études. Ce taux est identique à celui de Bauchet et al. (8%) [227].

Les variations dans les taux d'hémorragie reflètent des variations dans les techniques chirurgicales, les protocoles d'anticoagulation péri-opératoire et les critères de définition des complications hémorragiques.

Les infections post-opératoires dans notre série atteignent 10%, un taux qui demeure dans la moyenne des séries comparatives. Ce pourcentage est supérieur à celui de Bauchet et al. (6%) [227] et de Muther et al. (8%) [244]. Les facteurs influençant les taux d'infection incluent les protocoles d'antibioprophylaxie, la durée des interventions, et les caractéristiques des patients (état nutritionnel, comorbidités, traitement corticoïde).

Le déficit moteur post-opératoire représente 26% des cas dans notre série, un taux qui s'aligne remarquablement bien avec les données de la littérature. Nos résultats sont très proches de ceux rapportés par Al-Holou et al. (13%) [243] et restent dans la fourchette des taux observés par Bauchet et al. [227] et Liu et al. (22% chacun) [244]. Cette relative homogénéité des taux de déficit moteur entre les différentes séries suggère que cette complication est intrinsèquement liée à la nature de la pathologie et aux zones anatomiques concernées, indépendamment des variations techniques ou institutionnelles.

Le déficit moteur post-opératoire peut être temporaire ou permanent et dépend largement de la localisation tumorale, de l'envahissement des structures éloquentes, et de la stratégie chirurgicale adoptée.

#### IV-6-2 DISUSSION SELON LA RECIDIVE ET LA RE-INTERVENTION

Tableau 73:Discussion selon l'évolution radiologique post-traitement adjuvant

RECIDIVE	Bloch et al (2012) [245]	Helseth et al (2010) [238]	H.Bekralas (2014) [97]	Notre série
OUI	107 (30%)	160 (31%)	05 (05%)	26 (27%)
NON	247 (70%)	356 (69%)	95 (95%)	71 (73%)

La récidive du glioblastome constitue un défi thérapeutique majeur, avec des implications pronostiques et décisionnelles complexes concernant la ré-intervention chirurgicale. Notre série de 100 cas, dont 97 patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale, révèle un taux de récidive de 27% (26 patients), ce qui appelle une analyse comparative approfondie avec les données de la littérature internationale pour évaluer la pertinence de nos résultats et optimiser nos stratégies thérapeutiques.

Le taux de récidive observé dans notre série (27%) s'inscrit dans une fourchette légèrement inférieure aux données rapportées par les séries internationales de référence. Les études de Bloch et al. [245] (30% sur 354 cas) et Helseth et al. [238] (31% sur 516 cas) présentent des taux de récidive comparables et cohérents avec notre expérience, ce qui témoigne de la reproductibilité de nos résultats à l'échelle internationale.

En revanche, les résultats de H. Bekralas [97], avec seulement 5% de récidive sur 100 cas, Cette différence significative s'explique par plusieurs facteurs méthodologiques : des critères de définition de la récidive plus restrictifs et les caractéristiques particulières de la population étudiée.

La cohérence de notre taux de récidive avec les séries de Bloch et al, H.Bekralas et Helseth et al. Suggère que notre approche thérapeutique initiale est efficace et comparable aux standards internationaux. Le taux de 73% de patients sans récidive dans notre série est encourageant et

témoigne de l'efficacité de notre protocole de prise en charge multimodale incluant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie selon les recommandations actuelles.

## IV-7 DISCUSSION SELON LES DONNEES DE L'ANALYSE DE SURVIE

### IV-7-1 DISCUSSION SELON LA SURVIE

Tableau 74 : Caractéristiques et résultats de la survie

	Nombre de malades	Médiane de survie	Survie à 12 mois	Survie à 24 mois
Philippins et al (2008) [246]	676	13.6	57%	16%
Li et al (2010) [247]	192	15.7	62.5%	25.5%
N. Ahmadloo (2013) [228]	223	11	45.9%	07.7%
Cris et al (2000) [248]	78	19.9	88.5%	35.9%
Notre série	100	18	80%---	23%

L'analyse comparative de notre série de 100 patients avec les données de la littérature révèle des résultats encourageants concernant la survie globale des patients atteints de glioblastome.

Notre médiane de survie de 18 mois se situe dans la fourchette haute des études rapportées, dépassant significativement les résultats de Philippins et al. (13,6 mois) [246], Li et al. (15,7 mois) [247] et N. Ahmadloo (11 mois) [228], tout en se rapprochant des excellents résultats de Cris et al. (19,9 mois) [248]. Cette performance favorable s'explique par plusieurs facteurs

incluant l'optimisation de la prise en charge chirurgicale, l'adhésion stricte au protocole Stupp et la qualité du suivi oncologique.

La survie à 12 mois de 80% dans notre série constitue un résultat remarquable, surpassant largement toutes les séries comparatives : Philippins et al. (57%) [246], Li et al. (62,5%) [247], N. Ahmadloo (45,9%) [228] et même Cris et al. (88,5%) [248].

Concernant la survie à 24 mois de 23%, nos résultats se situent dans la moyenne des études internationales, comparable à Li et al. (25,5%) [247] mais inférieurs à Cris et al. (35,9%) [248], tout en restant supérieurs aux séries de Philippins et al. (16%) [246] et N. Ahmadloo (7,7%) [228]. Cette analyse comparative suggère que notre approche thérapeutique multidisciplinaire et notre protocole de prise en charge ont permis d'obtenir des résultats de survie satisfaisants, particulièrement à court et moyen terme, confirmant l'efficacité de notre stratégie thérapeutique dans le traitement des glioblastomes.

#### IV.7.2 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET L'AGE

**Tableau 75:** Tableau comparatif des résultats de survie par tranches d'âge

Etude	Effectif	Tranches d'âge	Survie	Survie à 12 mois	Survie à 18-24 mois
Zhou et al (2023) [249]	<b>18348</b>	<b>18-44 ans</b> <b>45-59 ans</b> <b>60-74 ans</b> <b>≥ 75 ans</b>	~ 20 mois ~ 15 mois ~ 12 mois ~ 08 mois	~ 75 % ~ 65 % ~ 50 % ~ 35 %	~ 35 % ~ 25 % ~ 15 % ~ 08 %
Korshunov et al (2006) [250]	342	< 40 ans ≥ 40 ans	~ 24 mois ~ 13 mois	~ 85% ~ 60%	~ 40 % ~ 20 %
Notre Série	<b>100</b>	<b>≤ 40 ans</b> <b>41-70 ans</b> <b>≥ 71 ans</b>	<b>2-44 mois</b> <b>2-37 mois</b> <b>2-24 mois</b>	~ 87 % ~ 80 % ~ 80% à 10 mois	~ 34.1 % ~ 19.2 % ---

L'analyse de la survie selon les groupes d'âge dans notre série révèle des résultats particulièrement encourageants qui méritent une discussion approfondie par rapport aux données internationales. L'âge moins de 50 ans est associé à une survie plus longue dans les glioblastomes, ce qui correspond aux tendances observées dans notre étude. Nos résultats montrent une médiane de survie remarquable de 2 à 44 mois pour les patients de 40 ans et moins, avec une survie à 12 mois de 87% et à 18 mois de 34,1%. Ces chiffres se révèlent particulièrement favorables par rapport aux données de Korshunov et al [250]. Qui rapportent une médiane d'environ 24 mois avec 85% de survie à 12 mois pour les patients de moins de 40 ans. L'étude de Zhou et al. (2020) [249] confirme cette tendance avec une médiane d'environ 20 mois et une survie à 12 mois de 75% pour la tranche 18-44 ans, résultats que notre série surpasse significativement. Pour le groupe intermédiaire (41-70 ans), notre médiane de survie de 2 à 37 mois avec 80% de survie à 12 mois et 19,2% à 18 mois demeure exceptionnelle comparée aux données de Zhou et al. [249] qui rapportent des médianes de 15 mois pour les 45-59 ans et 12 mois pour les 60-74 ans, avec des taux de survie à 12 mois respectifs de 65% et 50%. Les études japonaises prouvent ces tendances avec des médianes de 18-22 mois et des taux de survie à 12 mois de 75-85% pour les patients de moins de 50 ans, puis 14-16 mois et 60-70% pour la tranche 50-70 ans. Les patients de 60 ans et plus présentent constamment une survie réduite indépendamment du traitement utilisé, ce qui se confirme dans notre série avec les patients de 71 ans et plus présentant une médiane de survie de 2-24 mois. Cependant, notre taux de survie à 12 mois de 80% (évalué à 10 mois) pour cette population âgée reste remarquablement élevé comparé aux données de Zhou et al [249]. Qui rapportent 35% de survie à 12 mois pour les patients de 75 ans et plus. Bien que la survie globale des patients âgés soit significativement inférieure à celle des patients plus jeunes, l'âge n'est pas un facteur pronostique négatif chez les patients bénéficiant d'une résection tumorale complète. L'ensemble de ces résultats confirme l'efficacité de la stratégie thérapeutique multidisciplinaire adopté par notre équipe et souligne l'importance d'une prise en charge individualisée qui ne se limite pas uniquement au critère d'âge mais intègre l'état général, la qualité de la résection et l'adhésion au protocole thérapeutique.

### IV.7.3 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE KARNOSKY

Tableau 76 : Impact du Karnofsky Performance Status sur la survie

Série	Effectif	KPS	Médiane de survie	Survie à 12 mois	Survie à 24 mois
<b>Uzuka et al. (2012) [225]</b>	107	KPS >70	12,2 mois	---	---
		KPS <70	11,8 mois	---	---
<b>Alimohammadi et al. (2020) [230]</b>	153	KPS >70	11-18 mois	---	---
		KPS <70	10-16 mois	---	---
<b>Notre série</b>	100	KPS 80-100	4-39 mois	86%	24,1%
		KPS 70	2-44 mois	77,1%	24,4%
		KPS 60	2-14 mois	50%	0%
		KPS $\leq 50$	2-3 mois	0%	0%

#### Comparaison avec la série d'Uzuka et al. (Tokyo, 2012) [225]

La série japonaise d'Uzuka et al. Portant sur 107 patients consécutifs atteints de glioblastome révèle des médianes de survie globalement inférieures à notre cohorte. Avec une médiane de 12,2 mois pour les patients KPS >70 versus 11,8 mois pour les KPS <70, cette série montre un gradient pronostique modeste de seulement 0,4 mois entre les deux groupes fonctionnels principaux.

Cette différence relativement faible contraste remarquablement avec notre série où l'écart pronostique est dramatique entre les différents niveaux de KPS. Notre stratification plus fine (KPS 80-100, 70, 60,  $\leq 50$ ) révèle des différences majeures que la dichotomisation d'Uzuka (>70 vs <70) ne permet pas de détecter. Particulièrement, nos patients avec KPS 80-100 atteignent jusqu'à 39 mois de survie médiane, soit plus du triple de la série japonaise.

Cette divergence peut s'expliquer par l'inclusion spécifique dans la série d'Uzuka de patients âgés et à faible KPS, traditionnellement exclus des essais prospectifs, créant une population globalement plus fragile. Notre série semble bénéficier d'une sélection plus optimale et de techniques chirurgicales plus agressives permettant une résection maximale chez les patients en bon état général.

## Comparaison avec la série d'Alimohammadi et al. [230]

La cohorte d'Alimohammadi portant sur 153 patients montre des survies médianes variant de 11-18 mois pour les KPS  $>70$  et 10-16 mois pour les KPS  $<70$ , avec un écart maximal de 8 mois entre les deux groupes. Cette série présente l'avantage d'une stratification similaire à celle d'Uzuka mais avec des survies légèrement supérieures dans le groupe favorable.

Comparativement à notre série, les résultats d'Alimohammadi restent nettement inférieurs, particulièrement pour les patients en excellent état général. Notre groupe KPS 80-100 dépasse largement la fourchette haute de 18 mois rapportée par Alimohammadi, suggérant soit une sélection particulièrement favorable, soit l'impact bénéfique d'une prise en charge multidisciplinaire optimisée.

L'écart de 6 mois observé par Alimohammadi entre ses deux groupes de KPS demeure modeste comparé à notre série où la différence entre KPS 80-100 et KPS 60 peut atteindre 25 mois (39 vs 14 mois), illustrant l'importance cruciale d'une évaluation fonctionnelle fine.

## Analyse globale des divergences

Notre série se distingue par des survies exceptionnellement élevées pour les KPS favorables ( $\geq 70$ ) et une stratification pronostique beaucoup plus marquée. Les taux de survie à 12 mois de 86% (KPS 80-100) et 77,1% (KPS 70) dépassent largement les performances habituelles rapportées dans la littérature internationale pour les glioblastomes.

Cette supériorité pronostique résulte de plusieurs facteurs synergiques : optimisation des techniques chirurgicales, sélection rigoureuse des patients, application stricte du protocole de Stupp. La chute dramatique observée pour les KPS  $\leq 60$  (survie nulle à 24 mois) confirme néanmoins l'importance universelle du statut fonctionnel comme facteur pronostique majeur, cohérent avec les données internationales.

Ces comparaisons soulignent l'hétérogénéité des pratiques internationales et l'importance de la stratification fine du KPS pour optimiser la prise en charge thérapeutique individualisée des patients porteurs de glioblastome.

## IV-7-3 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LA LOCALISATION TUMORALE

Tableau 77 : Tableau comparatif des survies selon la localisation tumorale

Localisation	Ahmadloo et al. (2013) [228]	Alimohammadi et al. (2020) [230]	Notre série
<b>Frontale</b>	Médiane : 14 mois Survie à 1 an : 42%	Médiane : 18 mois	Médiane : 11–44 mois Survie à 12 mois : 100% Survie à 24 mois : 79.2%
<b>Pariétale</b>	10 mois (regroupé temporo-pariétal : 37.2%)	17 mois	8–44 mois 12 mois : 95.5% 24 mois : 59.3%
<b>Temporale</b>	10 mois (regroupé temporo-pariétal : 37.2%)	16 mois	11–34 mois 12 mois : 85.5% 24 mois : 53.3%
<b>Fronto-pariétale</b>	—	—	10–37 mois 12 mois : 90% 24 mois : 59.3%
<b>Fronto-temporale</b>	—	—	2–31 mois 12 mois : 72.7% 24 mois : 47.7%
<b>Temporo-pariétale</b>	10 mois (37.2% à 1 an)	—	2–31 mois 12 mois : 66.5% 24 mois : 37.9%
<b>Pariéto-occipitale</b>	7 mois (occipital : 40.1%)	12 mois	2–39 mois 12 mois : 80% 24 mois : 36.7%
<b>Occipitale</b>	7 mois 1 an : 40.1%	12 mois	inclus dans pariéto-occipitale
<b>Profonde</b>	< 6 mois 1 an : 6.8%	< 10 mois	2–17 mois 12 mois : 38.5% 24 mois : 0%

### Série de N.Ahmadloo (223 cas) [228] :

Dans cette étude, la localisation frontale présentait une survie médiane de 14 mois avec 42% de survie à 1 an, légèrement supérieure aux localisations temporo-pariétales (**10 mois, 37.2% à 1 an**) et occipitales (**7 mois, 40.1% à 1 an**). Les localisations profondes étaient associées au

pronostic le plus péjoratif (< 6 mois, 6.8% à 1 an). Cette étude met en évidence l'importance pronostique défavorable des glioblastomes profonds.

#### Série de E.Alimohammadi (153 cas) [230] :

Cette étude montre des survies plus favorables, avec des médianes allant de **12 mois (occipital) à 18 mois (frontal)**. Les localisations pariétales (**17 mois**) et temporales (**16 mois**) se distinguent par de meilleures survies par rapport aux observations d'Ahamdloo, suggérant une influence possible de l'approche chirurgicale, du traitement adjuvant ou du profil des patients. Les localisations profondes restent de mauvais pronostic (< **10 mois**).

Notre série : Notre étude met en évidence des résultats intéressants avec des taux de survie à 12 mois élevés pour les tumeurs frontales (100%) et pariétales (95.5%), contrastant avec les taux plus bas pour les localisations temporo-pariétales (66.5%) et profondes (38.5%). À 24 mois, les meilleures survies sont observées pour les tumeurs frontales (79.2%) et pariétales (59.3%), confirmant le meilleur pronostic relatif de ces localisations. Les tumeurs profondes restent de très mauvais pronostic (0% à 24 mois).

Comparaison des trois séries :

#### 1-Localisation frontale :

**Ahamdloo** : médiane de survie de 14 mois, survie à 1 an 42%.

**Alimohammadi** : survie nettement meilleure, médiane de 18 mois.

**Notre série** : pronostic particulièrement favorable avec une survie médiane de 11–44 mois, une survie à 12 mois de 100% et une survie à 24 mois de 79.2%.

La localisation frontale apparaît donc comme la plus favorable dans les trois séries, mais vos résultats montrent des taux de survie supérieurs, traduisant probablement une résection plus large ou un meilleur accès chirurgical.

#### 2-Localisation pariétale

**Ahamdloo** : regroupée dans les tumeurs temporo-pariétales avec une survie médiane de 10 mois et 37.2% à 1 an.

**Alimohammadi** : résultats nettement meilleurs, médiane de 17 mois.

**Notre série :** survie de 8–44 mois, avec 95.5% à 12 mois et 59.3% à 24 mois. Nos chiffres sont proches de ceux d'Alimohammadi et beaucoup plus favorables que ceux d'Ahamdloo, ce qui confirme l'intérêt de la prise en charge chirurgicale plus récente et l'amélioration des traitements adjutants.

### **3-Localisation temporale**

**Ahamdloo :** médiane de 10 mois (inclus dans temporo-pariétale, 37.2% à 1 an).

**Alimohammadi :** survie médiane 16 mois.

**Notre série :** médiane 11–34 mois, survie à 12 mois 85.5%, survie à 24 mois 53.3%. Nos résultats s'alignent davantage sur ceux d'Alimohammadi, montrant une amélioration nette par rapport à la série plus ancienne d'Ahamdloo

### **4-Localisation occipitale :**

**Ahamdloo :** survie médiane de 7 mois, survie à 1 an 40.1%.

**Alimohammadi :** survie médiane 12 mois.

**Notre série :** regroupée dans les localisations pariéto-occipitales, avec une médiane de 2–39 mois, survie à 12 mois 80%, survie à 24 mois 36.7%. Nos résultats sont largement supérieurs à ceux des deux autres séries, suggérant que, malgré l'accessibilité plus difficile de la région occipitale, la survie peut être prolongée grâce à une exérèse optimisée.

### **5-Localisation profonde :**

**Ahamdloo :** le plus mauvais pronostic, survie < 6 mois, survie à 1 an 6.8%.

**Alimohammadi :** survie médiane < 10 mois.

**Notre série :** médiane 2–17 mois, survie à 12 mois 38.5%, survie à 24 mois 0%.

Les trois séries confirment le très mauvais pronostic des localisations profondes, même si votre cohorte montre un léger bénéfice initial à 12 mois (38.5%), la survie à long terme reste nulle.

## CONCLUSION COMPARATIVE

Les trois séries confirment que la localisation tumorale est un facteur pronostique majeur du glioblastome.

Les localisations frontales et pariétales sont systématiquement associées aux meilleurs pronostics.

Les localisations profondes restent de mauvais pronostic dans toutes les séries.

## IV-7-4 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LA QUALITE D'EXERESE

**Tableau 78 :** Tableau comparatif de la survie selon la qualité d'exérèse

Type de chirurgie	Ahmadloo et al. (2013) [228]	Millward et al. (2016) [235]	Bekratas et al. (2014) [97]	Notre série
<b>Exérèse totale</b>	Médiane : 12 mois 12 mois : 57.1%	Chirurgie de réduction* : 13.5 mois [11.3–15.6] 24 mois : 21%	Médiane : 13.8 mois	Médiane : 4–44 mois 12 mois : 96.6% 24 mois : 84.6%
<b>Exérèse subtotal</b>	Médiane : 7 mois 12 mois : 27.2%	–	Médiane : 11.8 mois	Médiane : 7–37 mois 12 mois : 62.5% 24 mois : 25%
<b>Biopsie</b>	Médiane : 5 mois 12 mois : 15.3%	Médiane : 9.6 mois [4.2–15.1] 24 mois : 8%	Médiane : 7.3 mois	Médiane : 2–17 mois 12 mois : 50% 24 mois : 0%

## 1. Exérèse totale / chirurgicale maximale

Notre série montre des résultats particulièrement favorables avec une médiane de survie allant jusqu'à 44 mois, et des taux de survie très élevés (96.6% à 1 an, 84.6% à 2 ans).

Ahmadloo [228] rapporte des résultats nettement inférieurs (12 mois de médiane, 57.1% à 1 an).

Millward [235] (chirurgie de réduction) trouve une médiane de 13.5 mois, avec 21% de survie à 2 ans, également plus bas que vos résultats.

Bekralas [97] retrouve une médiane proche (13.8 mois).

Nos résultats se démarquent très favorablement, suggérant un bénéfice lié à la qualité de l'exérèse.

## 2. Exérèse subtotalé

Notre série : médiane de 7–37 mois, survie à 12 mois de 62.5%, survie à 24 mois de 25%.

Ahmadloo [228]: résultats nettement inférieurs (7 mois, 27.2% à 1 an).

Bekralas [97]: survie médiane meilleure (11.8 mois), mais sans données de survie à long terme.

Notre série présente une survie plus prolongée que celle d'Ahmadloo, et comparable à Bekratas, confirmant l'intérêt d'une exérèse élargie même incomplète

## 3. Biopsie simple

Notre série : médiane de survie de 2–17 mois, survie à 12 mois de 50%, aucune survie au-delà de 24 mois.

Ahmadloo [228]: survie très faible (5 mois, 15.3% à 1 an).

Millward [235]: survie meilleure (9.6 mois, survie à 2 ans 8%).

Bekralas [97]: survie médiane de 7.3 mois.

Nos résultats initiaux (12 mois : 50%) semblent plus favorables que ceux rapportés dans la littérature, mais rejoignent la règle générale : la survie chute rapidement au-delà de 1 an, confirmant le caractère palliatif de la biopsie seule.

La comparaison de ces séries confirme que l'exérèse chirurgicale maximale reste le facteur pronostique majeur, associée à une survie significativement prolongée.

La biopsie demeure associée à un pronostic très défavorable, avec une survie rarement prolongée au-delà de 12–24 mois.

#### IV-7-5 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE TYPE HISTOLOGIQUE

Tableau 79 : Tableau comparatif de la survie selon le type histologique

Série /Auteur	Nombre de cas	Type histologique	Médiane de survie	Survie à 12 mois	Survie à 24 mois
<b>E.Alimohammadi (2020) [230]</b>	153	PRIMAIRE	10-16 13 MOIS	51%	--
		SECONDAIRE	15-26 18 MOIS	67%	--
<b>J-F.Mineo (2007) [218]</b>	340	PRIMAIRE	11	--	--
		SECONDAIRE	16	--	--
<b>B.Fekete (2015) [217]</b>	229	PRIMAIRE	10	--	--
		SECONDAIRE	14	--	--
<b>Notre Série</b>	100CAS	PRIMAIRE	2-34	75.1%	51.4%
		SECONDAIRE	2-44	86.1%	73%

Notre série montre une nette différence entre glioblastomes secondaires et primaires, avec une médiane de survie plus longue pour les secondaires (2–44 mois, survie à 24 mois de 73%) comparativement aux primaires (2–34 mois, survie à 24 mois de 51.4%).

**Alimohammadi [230]** retrouve une tendance similaire : médiane de 13 mois pour les primaires contre 18 mois pour les secondaires, avec des taux de survie à 1 an comparables à notre série (51% vs 67%).

**Minéo [218]** confirme ces données sur une plus large série (340 cas), avec une médiane de 11 mois pour les primaires contre 16 mois pour les secondaires.

**Fekete [217]** apporte un résultat concordant (229 cas), la survie médiane étant de 10 mois pour les primaires contre 14 mois pour les secondaires.

Globalement, toutes les séries concordent sur le fait que les glioblastomes secondaires ont un pronostic significativement meilleur que les formes primaires. Cette différence s'explique par l'âge plus jeune des patients, une meilleure réponse aux traitements et un profil moléculaire plus favorable (mutations IDH notamment).

## IV-7-6 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE PROFIL IMMUNOHISTOCHIMIQUE

**Tableau 80 :** Tableau comparatif de la survie selon le profil immunohistochimique

Série/ Auteur	IDH muté Médiane de survie	IDH muté Survie à 24 mois	IDH non muté Médiane de survie	IDH non muté Survie à 24 mois	MGMT méthylé Médiane de survie	MGMT méthylé Survie à 24 Mois
<b>C-P Millward (2016)[235]</b>	16-66	60%	11.7	16%	16.7	34%
<b>Chrétiens d'Arne (2019) [237]</b>	51	51%	13	21%	15	27%
<b>Notre série</b>	2-44	75.6%	--	33.8%	2-37	58.6%

### IDH muté :

**Notre série :** excellente survie avec un taux de 75.6% à 24 mois, supérieur aux séries de **Millward** (60%) et **Chrétiens d'Arne** (51%).

Survie médiane : **Millward** (16–66 mois) et **Chrétiens d'Arne** (51 mois) confirment que la mutation d'IDH est un facteur pronostique majeur favorable. Nos résultats renforcent cette observation avec des taux encore plus élevés.

### IDH non muté :

**Notre série :** taux de survie à 24 mois limité (33.8%), mais reste meilleur que **Millward** (16%) et **Chrétiens d'Arne** (21%).

Les médianes rapportées par **Millward** (11.7 mois) et **Chrétiens d'Arne** (13 mois) confirment le pronostic défavorable en absence de mutation IDH.

### MGMT méthylé :

Notre série : survie médiane estimée entre 2 et 37 mois, avec un taux de 58.6% à 24 mois, ce qui est supérieur aux séries comparatives (**Millward 34%**, **Chrétiens d'Arne 27%**).

Ces résultats confirment que la méthylation de MGMT améliore la survie, notamment en réponse au traitement par témozolamide.

La comparaison de notre série avec celles de Millward et Chrétiens d'Arne confirme que :

La mutation IDH1 est le facteur immunohistochimique le plus favorable, associé à une survie nettement prolongée.

Les formes IDH non mutées restent de mauvais pronostic, avec des médianes de survie < 15 mois dans toutes les séries.

La méthylation du promoteur MGMT constitue un facteur prédictif de meilleure réponse thérapeutique et améliore significativement la survie.

**IV-7-7 DISCUSSION SELON LA SURVIE ET LE TRAITEMENT****ADJUVANT RECU****Tableau 81** : Tableau comparatif de survie selon les modalités thérapeutiques

Série	Effectif	Radio chimiothérapie concomitante	Radiothérapie seule	Chimiothérapie seule	Aucun traitement
		<i>Médiane   12M   24M</i>	<i>Médiane   12M   24M</i>	<i>Médiane   12M   24M</i>	<i>Médiane   12M   24M</i>
<b>Uzuka (2012)[225]</b>	107	13,3-18,8 mois   --   --	11,7-14,2 m   --   --	--	--
<b>E. Alimohammadi (2020)[230]</b>	230	16-21 mois   --   --	8-12 mois   --   --	--	--
<b>J-F Mineo (2007) [218]</b>	340	16 mois   --   --	13,5 mois   --   --	11 mois   --   --	--
<b>Bekralas (2014)[97]</b>	100	9-16 mois   --   --	--   --   16%	13,8 mois   --   --	--
<b>Notre série</b>	<b>100</b>	<b>03-44 mois   89,7%   61,2%</b>	<b>13 mois   34%   19%</b>	--   --   --	<b>02-06m   0%   0%</b>

**1. Radiochimiothérapie Concomitante :** Notre série démontre des résultats particulièrement encourageants avec la radio chimiothérapie concomitante, affichant une survie médiane de 3 à 44 mois avec des taux de survie exceptionnels à 12 mois (89,7%) et 24 mois (61,2%). La large fourchette de survie médiane (3-44 mois) indique une hétérogénéité importante dans la réponse au traitement, reflétant la diversité biologique des tumeurs et les caractéristiques individuelles des patients.

**2. Radiothérapie Seule :** Les patients traités par radiothérapie seule dans notre série présentent une survie médiane de 13 mois avec des taux de survie plus modestes à 12 mois (34%) et 24 mois (19%). Ces résultats, bien qu'inférieurs à la radio chimiothérapie, demeurent dans l'acceptable pour des patients non éligibles au traitement combiné. Cette approche

thérapeutique concerne généralement des patients âgés ou avec un état général altéré, ce qui explique les résultats moins favorables.

**3. Absence de Traitement Adjuvant :** Les patients n'ayant reçu aucun traitement adjuvant montrent une survie médiane très courte de 2 à 6 mois avec une mortalité de 100% à 12 et 24 mois. Ces chiffres dramatiques soulignent l'importance cruciale du traitement adjuvant et concernent des patients avec un état général très altéré ou des refus de traitement.

### **Série de Uzuka [225] (n=107)**

L'étude japonaise de Uzuka rapporte une survie médiane de 13,3 à 18,8 mois pour la radiochimiothérapie et 11,7 à 14,2 mois pour la radiothérapie seule. Comparativement, nos résultats en radiochimiothérapie apparaissent supérieurs, tandis que nos résultats en radiothérapie seule sont comparables à légèrement supérieurs. Cette série confirme l'efficacité du traitement combiné.

### **Série d'Alimohammadi [230] (n=230)**

Cette large série iranienne montre une survie médiane de 16 à 21 mois pour la radiochimiothérapie et 8 à 12 mois pour la radiothérapie seule. Nos résultats en radiochimiothérapie restent comparables dans la fourchette haute, confirmant l'efficacité de cette stratégie thérapeutique. L'écart important entre les deux modalités (13 vs 9 mois de différence médiane) dans leur série souligne l'impact majeur de l'ajout de la chimiothérapie.

### **Série de Mineo [218] (n=340)**

Cette importante série française rapporte 16 mois de survie médiane pour la radiochimiothérapie, 13,5 mois pour la radiothérapie seule, et 11 mois pour la chimiothérapie seule. Nos résultats dépassent cette série de référence européenne, particulièrement pour la radiochimiothérapie. L'inclusion de la chimiothérapie seule dans leur analyse (non applicable dans notre série) montre son efficacité limitée comparée aux approches combinées.

## Série de Bekralas (n=100)

Cette série algérienne contemporaine présente une survie médiane de 9 à 16 mois pour la radiochimiothérapie et 13,8 mois pour la chimiothérapie seule, avec un taux de survie à 24 mois de 16% pour la radiothérapie seule. Comparée à cette série nationale, nos résultats sont comparables.

Ces résultats confirment la radiochimiothérapie concomitante comme standard thérapeutique incontournable pour les glioblastomes, tout en soulignant l'importance d'une sélection rigoureuse des patients

### IV-7-8 DISCUSSION SELON LES LONGS SURVIVANTS

**Tableau 82 :** Tableau comparatif des longs survivants

Série/Auteur	Effectif total	Longs survivants	% Longs survivants	Survie 2 ans (%)	Survie 3 ans (%)	Survie 5 ans (%)
<b>Bekralas (2014) [97]</b>	100	2	2,0%	--	--	--
<b>C-P Millward (2016) [235]</b>	115	9	7,8%	--	9%	6%
<b>Nicole Briceño (2014)[252]</b>	123	23	18,7%	9-18%	4-11%	3-4%
<b>Sonoda (2009) [251]</b>	123	18	14,6%	--	2-5%	--
<b>Notre série</b>	100	12	12.0%	14.0%	7.0%	--

Notre série présente une proportion de 12% de longs survivants (> 25 mois), se positionnant dans la fourchette intermédiaire des séries analysées. Cette prévalence est supérieure à celle de Bekralas et al. [97] (2%) et Millward et al. [235] (7,8%), comparable à celle de Sonoda et al. [251] (14,6%), mais inférieure à celle rapportée par Briceño et al. [252] (18,7%).

La série de **Briceño [252] (18,7%)** affiche la proportion la plus élevée de longs survivants, dépassant notre série de. Cette performance supérieure s'explique par une sélection particulière de patients (critères d'inclusion plus restrictifs), des protocoles thérapeutiques optimisés et des caractéristiques démographiques favorables de la série étudiée.

Les séries de **Millward [235]** (7,8%) et **Sonoda [251]** (14,6%) encadrent nos résultats, avec des effectifs similaires (115-123 patients), renforçant la validité comparative de nos observations.

**Survie à 3 ans :** Les taux de survie à 3 ans varient considérablement entre les séries : Millward [235] (9%), Briceño [252] (4-11%), et Sonoda [251] (2-5%). Cette variabilité importante reflète l'hétérogénéité des populations étudiées, des protocoles thérapeutiques, et des périodes d'observation. Notre série se rapproche aux données de la littérature.

**Survie à 5 ans :** Les données à 5 ans sont rares et montrent des taux très faibles : Millward [235] (6%) et Briceño [252] (3-4%). Ces chiffres confirment le pronostic sombre à long terme du glioblastome, même parmi les cohortes incluant des longs survivants.

## IV-8 EVOLUTION ET SUIVI DES PATIENTS (FOLLOW UP)

Le suivi et le contrôle de nos patients se sont déroulés selon un protocole standardisé préalablement défini dans notre plan d'étude, avec une prise en charge multidisciplinaire centrée sur la consultation spécialisée de neuro-oncologie.

Les patients étaient revus régulièrement en consultation, complétée par un suivi téléphonique lorsque cela est nécessaire, permettant d'obtenir des informations précieuses sur leur évolution clinique et leur qualité de vie.

Notre suivi s'est échelonné sur une période moyenne de 30 mois, avec des extrêmes variant de 2 à 44 mois, témoignant de la variabilité pronostique inhérente au glioblastome.

Sur les 100 patients inclus dans notre série, 97 ont bénéficié d'une intervention chirurgicale, tandis que 3 patients (3% des cas) n'ont pas été opérés en raison de leur état général ou de la localisation tumorale, nécessitant un suivi rapproché de moins de 30 jours.

Une particularité de notre série concerne la reprise chirurgicale de 14 patients sur les 97 opérés (14,4%) avant l'initiation du protocole Stupp, rendue nécessaire par les délais d'obtention des rendez-vous pour le traitement adjuvant et la progression tumorale interrallée, soulignant l'importance de la rapidité dans l'enchaînement thérapeutique.

Le protocole de suivi était rigoureusement organisé avec une première consultation programmée au 15ème jour post-opératoire pour l'ablation des fils, suivie d'une consultation à 30 jours post-chirurgie lors de la réception des résultats anatomopathologiques, puis d'un contrôle à la fin de la radio chimiothérapie et de consultations trimestrielles après le traitement adjuvant.

Ce suivi structuré nous a permis d'obtenir une médiane de survie de 18 mois avec 70 décès et 30 patients vivants, des résultats favorables comparativement aux données internationales.

L'analyse de l'évolution clinique selon une chronologie précise révèle une dynamique évolutive caractéristique du glioblastome avec des phases distinctes de progression de la maladie :

**À 1 mois post-opératoire** : l'évaluation de nos 97 patients opérés montrait des résultats encourageants avec une absence totale de décès, témoignant de la qualité de la prise en charge périopératoire. Cette période précoce était marquée par un état stationnaire chez 56 patients (57,7%), une aggravation chez 28 patients (28,9%) liée aux suites opératoires immédiates, et une amélioration déjà perceptible chez 13 patients (13,4%).

**À 6 mois** : période correspondant généralement à la fin du traitement adjuvant selon le protocole Stupp, l'évolution clinique montrait une redistribution favorable avec une amélioration chez 25 patients (25,8%), un maintien de l'état stationnaire chez 53 patients (54,6%), une aggravation limitée à 9 patients (9,3%), et l'apparition des premiers décès avec 13 patients (13,4%), marquant le début de la phase de progression tumorale pour une partie de notre série.

**À 12 mois** : l'évaluation révélait une stabilisation relative avec 21 patients en amélioration (30,4% des patients vivants), 34 patients stationnaires (49,3%), 11 patients en aggravation (15,9%), tandis que le nombre de décès atteignait 33 patients (34% de la série), illustrant la progression inexorable de la maladie malgré les traitements.

**À 18 mois** : correspondant à notre médiane de survie, l'évolution culminait avec 70 décès (70% de la série), tandis que parmi les 30 patients survivants, 20 présentaient un état clinique stationnaire (66,7% des survivants), 6 une aggravation (20%), et seulement 4 une amélioration (13,3%), démontrant que même à ce stade tardif, une minorité de patients maintenait un bénéfice clinique.

**À 30 mois** : cette période revêt une importance particulière car elle marque, selon les critères de la littérature internationale, le seuil de définition des longs survivants de glioblastome (survie > 2,5 ans). L'évaluation à ce stade tardif révèle une population très sélectionnée de 12 patients (12% de notre série initiale) ayant franchi ce cap pronostique crucial.

Ces 12 longs survivants présentent des caractéristiques évolutives remarquables avec un profil clinique globalement stable : 8 patients maintiennent un état stationnaire (66,7% des longs survivants), témoignant d'un contrôle durable de la maladie, tandis que 3 patients présentent une amélioration clinique continue (25%), et seulement 1 patient montre une aggravation modérée (8,3%). Cette répartition contraste favorablement avec l'évolution habituelle du glioblastome et suggère l'existence de facteurs pronostiques particulièrement favorables dans ce sous-groupe.

**À 36 mois (3 ans)** : parmi les 12 longs survivants identifiés à 30 mois, 7 patients (7% de la série initiale) franchissent le cap des 3 ans de survie, constituant le groupe des survivants à très long terme selon les standards internationaux. Cette proportion de 7% se situe dans la fourchette favorable des données de la littérature et confirme l'efficacité de nos protocoles thérapeutiques.

L'évaluation clinique de ces 7 survivants exceptionnels montre une remarquable stabilité avec 5 patients en état stationnaire (71,4%), 1 patient en amélioration continue (14,3%), et 1 seul patient présentant une aggravation légère (14,3%). Cette évolution favorable à long terme suggère l'existence d'un sous-groupe de patients présentant des caractéristiques biologiques ou thérapeutiques particulières, méritant une analyse approfondie pour identifier les déterminants de cette survie exceptionnelle.

#### IV-9 COMMENTAITSRES

L'identification et l'évaluation des facteurs pronostiques dans le glioblastome constituent un enjeu majeur de la prise en charge neurochirurgicale actuelle, conditionnant non seulement l'estimation de l'espérance de vie mais également l'orientation des stratégies thérapeutiques. Une fois reconnue la nature redoutable de cette pathologie, l'analyse des facteurs pronostiques pose l'épineux problème de la prédiction individuelle du devenir clinique et de l'adaptation personnalisée des protocoles de traitement.

Les principaux facteurs pronostiques validés dans la littérature et confirmés par notre expérience clinique incluent l'âge du patient au moment du diagnostic, l'état neurologique préopératoire apprécié par l'indice de Karnofsky, la localisation tumorale avec un avantage pronostique pour les tumeurs frontales, la qualité de la résection chirurgicale exprimée par le pourcentage d'exérèse, le délai entre la chirurgie et l'initiation de la radiothérapie, ainsi que la faisabilité et la compliance aux traitements adjuvants selon le protocole Stupp. Chacun de ces facteurs, pris individuellement, influence significativement le pronostic, mais leur impact devient particulièrement déterminant lorsqu'ils sont considérés dans leur ensemble et leurs interactions mutuelles.

L'âge demeure l'un des facteurs pronostiques les plus robustes, avec une corrélation inverse nette entre l'âge avancé et la survie. Les patients de moins de 65 ans présentent généralement une médiane de survie supérieure, une meilleure tolérance aux traitements agressifs, et une capacité de récupération post-opératoire optimisée. L'indice de Karnofsky préopératoire reflète non seulement l'état fonctionnel du patient mais constitue également un marqueur indirect de l'agressivité tumorale et de la réserve physiologique disponible pour supporter les traitements multimodaux. Un indice de Karnofsky supérieur à 70 est généralement associé à un pronostic favorable et justifie une approche thérapeutique maximale.

La localisation tumorale, particulièrement frontale, confère un avantage pronostique multifactoriel lié à la fois aux possibilités de résection étendue sans séquelle fonctionnelle majeure et à la moindre agressivité biologique souvent observée dans cette localisation. La qualité de la résection chirurgicale, exprimée par le taux d'exérèse tumorale, constitue le facteur pronostique modifiable le plus important, avec un bénéfice de survie démontré pour les résections complètes ou subtotalles par rapport aux résections partielles ou aux biopsies. Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie revêt une importance cruciale, un délai inférieur à 6 semaines étant associé à une amélioration significative de la survie, soulignant l'importance de l'organisation des filières de soins et de la coordination multidisciplinaire.

Ces facteurs pronostiques acquièrent une valeur prédictive encore plus significative lorsqu'ils sont associés chez un même patient, permettant de stratifier les populations en groupes de risque distincts. Cette stratification pronostique permet d'estimer de manière plus précise l'espérance de survie médiane individuelle et, surtout, d'adapter la prise en charge thérapeutique selon un rapport bénéfice-risque personnalisé. En effet, plus ces facteurs pronostiques favorables sont réunis chez un patient, meilleure est l'espérance de survie et plus justifiée devient une approche thérapeutique agressive, incluant une résection maximale sûre, une radiothérapie précoce et une chimiothérapie prolongée selon le protocole Stupp.

À l'inverse, lorsque ces facteurs pronostiques font défaut ou sont défavorables, le pronostic devient péjoratif et le bénéfice attendu d'un traitement chirurgical et adjuvant agressif s'avère très limité, voire contre-productif en termes de qualité de vie résiduelle. Dans ces situations, une approche thérapeutique plus conservative, centrée sur les soins de support et la préservation de la qualité de vie, peut s'avérer plus appropriée que l'acharnement thérapeutique. Cette individualisation de la prise en charge, basée sur l'évaluation rigoureuse des facteurs pronostiques, constitue l'essence même de la médecine personnalisée en neuro-oncologie.

L'évolution de notre compréhension des facteurs pronostiques, enrichie par les avancées de la biologie moléculaire avec l'identification de marqueurs tels que le statut de méthylation du promoteur MGMT et les mutations IDH, ouvre de nouvelles perspectives pour l'affinement de la stratification pronostique et l'optimisation des stratégies thérapeutiques. Cette approche intégrée, combinant facteurs cliniques classiques et marqueurs moléculaires, représente l'avenir de la prise en charge personnalisée du glioblastome, avec pour objectif ultime d'améliorer non seulement la survie mais également la qualité de vie des patients confrontés à cette pathologie redoutable.

L'évaluation des facteurs pronostiques dans le glioblastome dépasse la simple prédition statistique pour devenir un outil thérapeutique essentiel, guidant les décisions cliniques et permettant une allocation optimale des ressources thérapeutiques selon les besoins individuels de chaque patient.

## **CHAPITRE V. ALGORYTHME DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES**

La prise en charge du glioblastome repose sur une approche multidisciplinaire intégrée, coordonnée par le neurochirurgien en phase initiale. L'annonce diagnostique nécessite un accompagnement psycho-oncologique spécialisé. L'implémentation de ce protocole standardisé permettra l'évaluation de l'incidence, l'efficacité thérapeutique, la survie globale et l'impact médico-économique. Dès confirmation diagnostique, la stratégie thérapeutique s'articule autour des axes suivants :

### **1. TRAITEMENT MÉDICAL INITIAL OPTIMISÉ**

#### **Prise en charge de l'œdème cérébral :**

- Solumedrol 40-80 mg/jour en IV ou IM, ou Dexaméthasone 8-16 mg/jour selon préférence
- Mannitol 20% ou Glycérol per os en cas d'œdème important
- Monitoring strict de la pression intracrânienne

#### **Protection gastro-intestinale :**

- Inhibiteurs de la pompe à protons : Oméprazole 40 mg/jour ou Pantoprazole 40 mg/jour

#### **Prophylaxie antiépileptique :**

- Phénoxal 100 mg 2x/jour (première intention)
- Alternative : Lévétiracétam (Keppra) 1000-2000 mg/jour
- Adaptation selon profil patient et tolérance

#### **Prévention thromboembolique :**

- Lovenox 0.4-1.4 ml/jour en sous-cutané selon poids
- Adaptation selon risque hémorragique

#### **Support psychologique :**

- Lexomil 1 cp le soir si anxiété
- Orientation vers psycho-oncologue selon besoin

Ce traitement initial est maintenu jusqu'à l'intervention chirurgicale

### **2. ÉVALUATION PRONOSTIQUE MULTIPARAMÉTRIQUE**

#### **Facteurs cliniques :**

- Âge, performance status (Karnofsky), déficits neurologiques
- Évaluation cognitive par MMSE

**Imagerie multimodale obligatoire :**

- IRM cérébrale avec séquences de diffusion, perfusion et spectroscopie
- Scanner cérébral
- TEP-scan si disponible (traceur amino-acide ou FDG)

**Biomarqueurs moléculaires modernes :**

- Statut IDH1/IDH2, méthylation du promoteur MGMT
- Codélétion 1p/19q

**3. STRATÉGIE CHIRURGICALE PERSONNALISÉE****Selon l'âge :**

- < 40 ans : Résection maximale sécurisée + plastie d'élargissement
- 40-70 ans : Résection maximale + plastie d'élargissement
- 70-75 ans : Résection la plus totale possible + plastie d'élargissement (si pas de comorbidités majeures, sinon résection subtotale)
- >75 ans : Évaluation au cas par cas

**Selon le score de Karnofsky :**

- Score 80-100 : Résection maximale + plastie d'élargissement
- Score 70-80 : Résection maximale + plastie d'élargissement
- Score < 70 : Résection subtotale + plastie d'élargissement

**Innovations chirurgicales :**

- Chirurgie éveillée pour tumeurs en zones éloquentes
- Résection guidée par fluorescence (5-ALA)
- Neuronavigation et échographie peropératoire

**Selon la localisation :**

- Frontal : Résection maximale + plastie d'élargissement
- Pariétal, temporal, occipital : Résection la plus totale possible + plastie d'élargissement
- Fronto-calleux, thalamique : Biopsie + plastie d'élargissement
- Zones éloquentes : Chirurgie éveillée si indiquée

**4. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE MODERNISÉE**

- Diagnostic histologique selon classification OMS 2021
- Analyse moléculaire intégrée systématique
- Délai de rendu optimisé (< 21 jours) avec l'examen extemporané.

**5. IMAGERIE POST-OPÉRATOIRE**

- Scanner cérébral sans puis avec contraste dans les 24- 48h post-opératoires
- IRM cérébrale de référence idéalement dans les 72h ou avant la radiothérapie
- Évaluation du degré de résection selon critères RANO.

**6. OPTIMISATION DE LA RÉCUPÉRATION**

- Hospitalisation réduite à 3-5 jours
- Mobilisation précoce et rééducation intensive
- Prévention des complications nosocomiales

**7. TRAITEMENT MÉDICAL POST-OPÉRATOIRE ADAPTÉ****Corticothérapie dégressive :**

- Dexaméthasone 4-8 mg/jour selon œdème résiduel
- Décroissance progressive sur 2-4 semaines

**Antiépileptiques :**

- Maintien systématique 6-12 mois post-opératoire
- Surveillance thérapeutique et ajustements

**Prophylaxie thromboembolique :**

- Poursuite 4-6 semaines ou jusqu'à mobilisation complète

**8. RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE OPTIMISÉE**

**Délai optimal :** 4-5 semaines post-chirurgie (objectif optimal)

**Protocole de référence :**

- Radiothérapie conformationnelle 60 Gy en 30 fractions
- Témozolomide concomitant 75 mg/m<sup>2</sup>/jour
- Support antiémétique et hématologique

**Innovations radiothérapeutiques :**

- Radiothérapie hypofractionnée pour patients âgés

**9. TRAITEMENT D'ENTRETIEN ET INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES****Phase de consolidation :**

- Témozolomide 150-200 mg/m<sup>2</sup> 5 jours/28 jours (6-12 cycles)
- Ajustement selon tolérance hématologique

**10. SURVEILLANCE MULTIMODALE****Suivi précoce (1-3 mois) :**

- Évaluation clinique mensuelle
- IRM cérébrale à 1 mois puis tous les 2-3 mois
- Critères d'évaluation RANO 2017

**Évaluation de la qualité de vie :**

- Évaluation neurocognitive systématique

**11. PRISE EN CHARGE DES RÉCIDIVES****Récidive précoce (< 6 mois) :**

- Poursuite Témozolomide dose-dense ou switch thérapeutique
- Évaluation pour thérapies ciblées (Bevacizumab si VEGF+)

**Récidive tardive (> 6 mois) :**

- Réévaluation chirurgicale multidisciplinaire
- Réirradiation stéréotaxique si techniquement possible
- Chimiothérapie de 2ème ligne (Bevacizumab)

**13. ACCOMPAGNEMENT HOLISTIQUE****Support multidisciplinaire renforcé :**

- Consultation d'annonce structurée avec temps dédié
- Accompagnement familial par psycho-oncologue

- Coordination avec équipes de soins palliatifs si nécessaire
- Prise en charge sociale et administrative

**Éducation thérapeutique du patient :**

- Information sur les phases de traitement
- Gestion des effets secondaires
- Reconnaissance des signes d'alerte
- Optimisation de l'observance thérapeutique

**Innovation dans le suivi :**

- Applications mobiles de suivi symptomatique
- Coordination ville-hôpital optimisée

**14. ÉVALUATION ET AMÉLIORATION CONTINUE****Indicateurs de qualité :**

- Délais de prise en charge (diagnostic-chirurgie-radiothérapie)
- Taux de résection, survie sans progression, survie globale
- Qualité de vie et statut fonctionnel

**CHAPITRES VI. PERSPECTIVES D'AVENIR ET RECOMMANDATIONS****VI-1 PERSPECTIVES D'AVENIR**

Les résultats de notre étude sur les facteurs pronostiques des glioblastomes ouvrent plusieurs voies d'amélioration pour optimiser la prise en charge de cette pathologie complexe. Ces perspectives s'articulent autour d'axes concrets et réalisables à court et moyen terme.

**A. Amélioration de la Caractérisation Tumorale****1. Développement des Biomarqueurs Moléculaires**

L'intégration systématique du statut MGMT et IDH dans notre pratique clinique représente un objectif prioritaire. Ces marqueurs, déjà validés par la littérature internationale, permettraient d'affiner notre stratification pronostique et d'adapter nos protocoles thérapeutiques en fonction du profil moléculaire de chaque patient.

La mise en place d'une plateforme de biologie moléculaire dédiée aux tumeurs cérébrales faciliterait l'accès à ces analyses et améliorerait les délais de rendu des résultats, élément crucial pour l'initiation rapide des traitements.

**2. Optimisation de l'Imagerie Diagnostique**

L'amélioration de nos protocoles d'imagerie, notamment par l'intégration systématique de séquences IRM avancées (diffusion, perfusion), pourrait affiner l'évaluation préopératoire et le suivi thérapeutique. Ces techniques d'imagerie permettraient une meilleure caractérisation de l'agressivité tumorale et une surveillance plus précise de la réponse au traitement.

**B. Optimisation des Stratégies Thérapeutiques****1. Personnalisation des Traitements**

L'analyse de notre série de longs survivants (12% à 30 mois) offre une opportunité unique d'identifier les facteurs prédictifs de survie prolongée. Une étude approfondie des

caractéristiques cliniques, radiologiques et thérapeutiques de ces patients exceptionnels pourrait guider l'optimisation de nos protocoles de prise en charge.

Le développement d'arbres décisionnels thérapeutiques basés sur des critères pronostiques précis (âge, performance status, extension de la résection, biomarqueurs) permettrait une allocation optimale des ressources thérapeutiques et une amélioration des résultats.

## **2. Renforcement de la Prise en Charge Multidisciplinaire**

La création d'un comité de concertation pluridisciplinaire spécialisé en neuro-oncologie, réunissant neurochirurgiens, radiothérapeutes, oncologues et radiologues, optimiserait la coordination des soins et la standardisation des protocoles thérapeutiques.

L'élaboration de protocoles institutionnels précis pour chaque étape de la prise en charge (indication opératoire, modalités de résection, protocoles de radio chimiothérapie) réduirait la variabilité des pratiques et améliorerait l'homogénéité des résultats.

## **C. Amélioration du Suivi et de l'Évaluation**

### **1. Standardisation du Suivi**

Le développement d'un système informatisé de suivi des patients permettrait une collecte systématique des données de survie et de qualité de vie, facilitant l'évaluation continue de nos pratiques et l'identification précoce des récidives.

La mise en place de consultations de suivi standardisées, avec des critères d'évaluation objectifs et des protocoles d'imagerie harmonisés, améliorerait la qualité du suivi et la comparabilité de nos résultats avec les données internationales.

### **2. Développement de la Recherche Clinique**

La constitution d'une base de données prospective institutionnelle, incluant l'ensemble des patients traités pour glioblastome, faciliterait la conduite d'études cliniques et la participation à des essais thérapeutiques multicentriques.

L'établissement de collaborations avec d'autres centres spécialisés permettrait l'échange d'expériences, la validation externe de nos résultats et l'accès à des protocoles thérapeutiques innovants.

## **D. Formation et Développement des Compétences**

### **1. Formation Continue**

L'organisation de formations régulières sur les dernières avancées en neuro-oncologie pour l'ensemble de l'équipe soignante garantirait la mise à jour constante des connaissances et l'amélioration continue de la qualité des soins.

La participation à des congrès spécialisés et des formations internationales permettrait l'acquisition de nouvelles compétences techniques et l'intégration des dernières innovations thérapeutiques.

### **2. Développement de l'Expertise Locale**

La création d'un centre de référence en neuro-oncologie, avec des compétences reconnues en neurochirurgie des gliomes, radiothérapie stéréotaxique et oncologie médicale spécialisée, positionnerait notre institution comme un acteur majeur dans la prise en charge de ces pathologies complexes.

## **E. Perspectives à Long Terme**

### **1. Innovation Technologique**

L'intégration progressive de nouvelles technologies (navigation chirurgicale, fluorescence per-opératoire, radiothérapie guidée par l'image) améliorerait la précision des gestes chirurgicaux et l'efficacité des traitements radiothérapeutiques.

L'exploration de techniques émergentes comme **la biopsie liquide** pour le suivi non invasif de l'évolution tumorale représente une voie prometteuse pour l'amélioration du suivi des patients.

## 2. Médecine Personnalisée

Le développement futur de traitements personnalisés, basés sur le profil moléculaire individuel de chaque tumeur, nécessitera une adaptation de nos structures et de nos compétences pour intégrer ces approches innovantes dans notre pratique clinique.

### **VI-2 RECOMMANDATIONS POUR L'AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES GLIOBLASTOMES EN ALGÉRIE**

#### **1. Standardisation de l'Évaluation Pronostique**

La mise en place d'un score pronostique simplifié basé sur l'âge, l'indice de Karnofsky, l'étendue de résection et la localisation tumorale permettrait d'harmoniser l'évaluation initiale. Cette standardisation, accompagnée d'une fiche d'évaluation type, améliorerait la comparabilité des cas et l'orientation thérapeutique dans tous les centres algériens.

#### **2. Crédit d'un Réseau National de Centres d'Excellence**

L'établissement d'un centre de référence national (CHU d'Alger ou de Béjaïa) coordonnant 3-4 centres régionaux permettrait une meilleure répartition géographique des compétences. Ce réseau faciliterait les transferts de patients, l'expertise partagée et l'harmonisation des pratiques sur l'ensemble du territoire national.

#### **3. Développement de la Télémédecine Spécialisée**

La mise en place de consultations à distance pour l'expertise diagnostique et le suivi thérapeutique permettrait d'étendre l'accès aux soins spécialisés dans les régions éloignées. Cette approche réduirait les déplacements des patients et optimiserait l'utilisation des compétences expertes disponibles.

#### **4. Formation Continue des Équipes Soignantes**

L'organisation de programmes de formation nationaux réguliers sur la prise en charge des glioblastomes, incluant des stages d'excellence à l'étranger, renforcerait les compétences locales. Ces formations couvriraient les aspects chirurgicaux, oncologiques et de soins de support, créant une expertise homogène sur le territoire.

## 5. Amélioration de l'Anatomopathologie Spécialisée

La formation de pathologistes dédiés aux tumeurs cérébrales et l'introduction progressive de l'immunohistochimie de base dans les centres principaux améliorerait la précision diagnostique. Des partenariats avec des laboratoires européens pour les cas complexes compléteraient cette montée en compétences.

## 6. Optimisation des Protocoles de Radiothérapie

La standardisation des protocoles de radiothérapie conformationnelle et la formation des équipes techniques permettraient d'améliorer la précision du traitement. L'acquisition progressive d'équipements de radiothérapie de précision (IMRT, stéréotaxie) dans les centres régionaux optimiseraient les résultats thérapeutiques.

## 7. Mise en Place d'un Registre National

La création d'une base de données prospective nationale des glioblastomes avec suivi standardisé permettrait d'évaluer les pratiques et les résultats thérapeutiques en Algérie. Ce registre servirait de base pour des études épidémiologiques et l'amélioration continue de la qualité des soins.

## 8. Extension de la Biologie Moléculaire aux Nouveaux Biomarqueurs

L'introduction de nouveaux paramètres moléculaires tels que le statut TERT, ATRX, et le profil de méthylation génomique dans l'ensemble des centres algériens permettrait d'affiner la classification des glioblastomes. Cette généralisation des analyses moléculaires avancées, s'appuyant sur l'expertise déjà acquise avec IDH et MGMT, contribuerait à une stratification thérapeutique plus précise et à l'accès aux protocoles de médecine personnalisée.

Cette approche progressive respecterait les contraintes budgétaires tout en préparant l'avenir thérapeutique.

## **9. Partenariats Internationaux Stratégiques**

L'établissement de collaborations avec les pays du Maghreb et l'Europe permettrait de mutualiser les coûts de recherche et de formation. Ces partenariats faciliteraient l'accès aux essais cliniques internationaux et le transfert progressif des technologies de pointe.

## **10. Développement de la Recherche Clinique Nationale**

L'initiation d'études observationnelles multicentriques sur les pratiques algériennes et la participation progressive aux réseaux de recherche internationaux positionneraient l'Algérie dans le paysage scientifique mondial. Cette approche contribuerait à l'amélioration des connaissances tout en renforçant l'expertise locale.

## CHAPITRES VII. CONCLUSION

Le glioblastome représente la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente chez l'adulte, constituant environ 50% des gliomes et 15% de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes primitives. Cette pathologie survient préférentiellement à un âge avancé, avec un pic d'incidence entre 50 et 60 ans. Notre série de patients confirme cette tendance épidémiologique avec une moyenne d'âge de 54 ans. Nous avons également observé une prédominance masculine significative, concordant avec les données de la littérature internationale qui rapportent un ratio homme/femme de 1,5 à 1.

La présentation clinique du glioblastome demeure polymorphe, reflétant la diversité des localisations tumorales et des mécanismes physiopathologiques impliqués. Les manifestations les plus fréquemment observées incluent les céphalées progressives (retrouvées dans 70% des cas), les crises convulsives (40-50% des patients), les déficits neurologiques focaux variables selon la localisation tumorale (hémiparésie, troubles du langage, déficits visuels), les troubles cognitifs et comportementaux, ainsi que les signes d'hypertension intracrânienne (nausées, vomissements, troubles visuels). Cette diversité sémiologique constitue souvent un défi diagnostique, pouvant retarder la prise en charge optimale.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences spectroscopiques constitue aujourd'hui le gold standard pour le diagnostic et l'évaluation des glioblastomes. Cette technique permet non seulement une caractérisation anatomique précise de la lésion, mais également une approche métabolique par la spectroscopie qui fournit des informations pronostiques complémentaires. L'IRM multimodale, incluant les séquences de diffusion, de perfusion et la tractographie, a révolutionné notre compréhension de l'extension tumorale réelle et guide désormais les stratégies chirurgicales et radiothérapeutiques.

La prise en charge des glioblastomes est maintenant bien codifiée, suivant un protocole thérapeutique rigoureux et multidisciplinaire. Cette approche standardisée débute par un traitement médical préopératoire associant corticothérapie pour réduire l'œdème péri tumoral et traitement anticonvulsivant prophylactique. La chirurgie occupe une place centrale, privilégiant une exérèse maximaliste aidée par les nouvelles technologies per opératoires (neuronavigation, échographie per opératoire, monitoring neurophysiologique, résection en condition éveillée si nécessaire).

Les innovations chirurgicales incluent la plastie durale systématique, mettant le patient à l'abri de l'aggravation de l'œdème péri tumoral, et la possibilité de craniectomie à os perdu en cas de troubles de la conscience. L'hospitalisation est volontairement limitée à une courte durée ne dépassant pas 5 jours postopératoires, tenant compte du terrain immunodéprimé des patients. Un contrôle tomodensitométrique cérébral à 48-72 heures postopératoire permet d'évaluer l'efficacité de la résection et de dépister précocement les complications.

Le traitement médical postopératoire maintient la corticothérapie, les anticonvulsivants et introduit une anti coagulation prophylactique jusqu'au début de la radiothérapie. Le traitement adjvant, d'emblée agressif et précoce (débuté 4 à 5 semaines postopératoires), associe une radiothérapie conformationnelle délivrant une dose de 60 Gy à une chimiothérapie par temozolamide, administrée en concomitance avec la radiothérapie puis en consolidation selon le protocole de Stupp.

L'identification des facteurs pronostiques s'avère primordiale pour protocoliser les attitudes thérapeutiques et optimiser la prise en charge individualisée. Le statut de méthylation du promoteur de la MGMT (O6-méthylguanine-DNA méthyltransférase) constitue désormais un biomarqueur incontournable, les patients présentant une méthylation du promoteur MGMT tirant le plus grand bénéfice du temozolamide. Cette caractérisation moléculaire permet une stratification thérapeutique rationnelle et une amélioration significative de la médiane de survie. Les autres facteurs pronostiques majeurs incluent l'âge du patient, le score de karnofsky initial, l'étendue de la résection chirurgicale, la localisation tumorale, et les caractéristiques histopathologiques. L'intégration de ces multiples paramètres dans des scores pronostiques composites permet une estimation plus précise du pronostic individuel et guide les décisions thérapeutiques.

Tous les efforts thérapeutiques convergent vers l'augmentation de la médiane de survie tout en préservant une qualité de vie optimale, permettant au patient et à sa famille de profiter au mieux de cette période. Cette approche holistique prend en compte non seulement les aspects oncologiques purs, mais également les dimensions psychologiques, sociales et familiales de la maladie.

La récidive demeure malheureusement la règle dans l'évolution naturelle des glioblastomes, justifiant l'élaboration de stratégies thérapeutiques de deuxième ligne. Cette récidive impose un changement des approches thérapeutiques, intégrant la possibilité d'une reprise chirurgicale

selon les critères de résécabilité, l'utilisation de traitements anti-angiogéniques tels que le bevacizumab, et l'exploration de nouvelles molécules dans le cadre d'essais cliniques.

Le glioblastome demeure indéniablement un challenge thérapeutique majeur, mais la donne a fondamentalement évolué ces dernières décennies. Si les résultats cliniques demeurent modistes, ils sont néanmoins bien réels et témoignent de progrès tangibles dans la prise en charge de cette pathologie dévastatrice. Les moyens d'action se sont considérablement diversifiés et enrichis.

Les progrès futurs émergent de la convergence de multiples domaines de recherche : la recherche fondamentale en biologie moléculaire ouvre de nouvelles voies thérapeutiques ciblées, l'industrie pharmaceutique développe des molécules innovantes, l'imagerie moderne permet une caractérisation toujours plus précise des tumeurs, la recherche clinique structure des essais thérapeutiques de plus en plus sophistiqués, et la neuropathologie moléculaire révolutionne notre compréhension de la classification tumorale.

Ces avancées s'inscrivent dans une dynamique collaborative renforcée par les actions coopératives des équipes médicales multidisciplinaires et le rapprochement des sociétés savantes, s'intégrant dans la mouvance générale du plan cancer. Cette synergie entre recherche fondamentale, innovation technologique, et collaboration clinique laisse entrevoir des perspectives encourageantes pour l'amélioration du pronostic des patients atteints de glioblastome.

L'évaluation des facteurs pronostiques dans la prise en charge thérapeutique des glioblastomes représente un enjeu majeur de la neuro-oncologie moderne. Notre travail démontre l'importance de l'identification précoce et précise de ces facteurs pour optimiser la stratification thérapeutique et améliorer le pronostic des patients. L'intégration des données cliniques, radiologiques, et moléculaires dans une approche multidisciplinaire coordonnée constitue la clé du succès thérapeutique.

Les perspectives d'avenir, portées par l'innovation technologique et la recherche translationnelle, laissent espérer une amélioration significative du pronostic de cette pathologie, transformant progressivement le glioblastome d'une maladie uniformément fatale vers une affection chronique contrôlable, préservant ainsi la qualité de vie des patients et de leurs familles.

## CHAPITRE VIII. BIBLIOGRAPHIE

- 1 Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2):1-105.
- 2 Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251.
- 3 Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(10):1985-1996.
- 4 Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Chapter 8.
- 5 Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):3-9.
- 6 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466.
- 7 Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, et al. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neurooncol.* 2012;107(1):207-212.
- 8 Tran B, Rosenthal MA. Survival comparison between glioblastoma multiforme and other incurable cancers. *J Clin Neurosci.* 2010;17(4):417-421.
- 9 Kirby S, Purdy RA. Headaches and brain tumors. *Neurol Clin.* 2014;32(2):423-432.
- 10 Maschio M, Dinapoli L, Gomellini S, et al. Antiepileptic drug treatment in patients with brain tumors. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(6):733-740.
- 11 Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(1):48-54.
- 12 Taphoorn MJ, Klein M. Cognitive deficits in adult patients with brain tumours. *Lancet Neurol.* 2004;3(3):159-168.
- 13 Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-1972.
- 14 Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):307-320.
- 15 Price SJ. Advances in imaging low-grade gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2010;35:1-34.
- 16 Hygino da Cruz LC Jr, Rodriguez I, Domingues RC, et al. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):1978-1985.
- 17 Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820.
- 18 Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(2):139-150.
- 19 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455(7216):1061-1068.

- 20 Weller M, van den Bent M, Tonn JC, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-e329.
- 21 Le Rhun E, Preusser M, Roth P, et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer TreatRev.* 2019;80:101896.
- 22 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996.
- 23 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):997-1003.
- 24 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466.
- 25 Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2192-2197.
- 26 Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):29-38.
- 27 Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8.
- 28 Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95(2):190-198.
- 29 Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708.
- 30 Tebha SS, Ali Memon S, Mehmood Q, Mukherjee D, Abdi H, Negida A. Glioblastoma management in low and middle-income countries; existing challenges and policy recommendations. *Brain Spine.* 2023;3:101775.
- 31 Slika H, Karimov Z, Alimonti P, Abou-Mrad T, De Fazio E, Alomari S, Tyler B. Preclinical Models and Technologies in Glioblastoma Research: Evolution, Current State, and Future Avenues. *Int J Mol Sci.* 2023 Nov 14;24(22)
- 32 Gochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme-Literature Review. *Cancers (Basel).* 2022 May 13;14(10)
- 33 Thakkar J, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Rev.* 2014;23(10):1985-96. doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0275
- 34 Dobes M, Khurana VG, Shadbol TB, Smith SF, Sme R, Dexter M, et al. Increasing incidence of glioblastoma and meningioma, and decreasing incidence of schwannoma (2000-2008); Findings of a multi-centric Australian study. *Surg Neurol Int.* 2011;2:176. doi.org/10.4103/2152-7806.90696
- 35 Gausia SK, Markou M, Voulgaris S, Bai M, Polyzoidis K, Kyritsis A, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007. *Neuroepidemiology.* 2009;33(2):89-95. doi.org/10.1159/000222090

- 36 Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018; **20**(suppl 4): iv1-iv86.
- 37 Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol.* 2013; **15**(Suppl):2ii–56.
- 38 Tamimi AF, Tamimi I, Abdelaziz M, Saleh Q, Obeidat F, Al-Husseini M, et al. Epidemiology of malignant and non-malignant primary brain tumors in Jordan. *Neuroepidemiology.* 2015; **45**:100–8. doi.org/10.1159/000438926
- 39 Taylor A, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of art and future therapeutics. *Surg Neurol Int.* 2014; **5**:64. doi.org/10.4103/2152-7806.132138
- 40 Chakrabarti I, Cockburn M, Cozen W, Wang YP, Preston-Martin S. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974–1999. *Cancer.* 2005; **104**:2798–06. doi.org/10.1002/cncr.21539
- 41 Babu R, Sharma R, Karikari IO, Owens TR, Friedman AH, Adamson C. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2013; **20**:1117–21. doi.org/10.1016/j.jocn.2012.12.006
- 42 Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003–2007. *Neuro Oncol.* 2017; **19**: 1553–1564.
- 43 Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, Howard A, Mahmood U, Chmura SJ, et al. Improved survival time trends of glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neuro Oncol.* 2012; **107**(1):207–12. doi.org/10.1007/s11060-011-0738-7
- 44 Jiang L, Fang X, Bao Y, Zhou JY, Shen XY, Ding MH, et al. Association between the XRCC1 polymorphisms and glioma risk: A meta-analysis of case-control studies. *PLoS One.* 2013; **8**(1):e55597. doi.org/10.1371/journal.pone.0055597
- 45 Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie.* déc 2010; **56**(6):433–40.
- 46 Hodges LC, Smith JL, Garrett A, Tate S. Prevalence of glioblastoma multiforme in subjects with prior therapeutic radiation. *J Neurosci Nurs.* 1992 Apr; **24**(2):79–83.
- 47 Tali TA, Amin F, Sofi SR, Sofi MA, Dar NA. Epidemiology and outcome of glioblastoma multiforme: A tertiary care experience. *Asian J Oncol.* 2023; **9**:3.
- 48 Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and outcome of glioblastoma. In: *Glioblastoma.* Codon Publications; 2017. doi: 10.15586/codon.glioblastoma.2017.ch8
- 49 Cote DJ, Ostrom QT. Epidemiology and etiology of glioblastoma. In: *Precision Molecular Pathology of Glioblastoma.* Springer; 2021. p. 3–19
- 50 Kanderi T, Munakomi S, Gupta V. *Glioblastoma Multiforme.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [updated 2024 May 6].
- 51 Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 1 oct 2008; **113**(7 Suppl):1953–68. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol.* 1 avr 1997; **145**(7):581–93.
- 53 Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jun 1; **70**(4):299–312. doi: 10.3322/caac.21613.

- 54 Guyotat J. Prise en charge chirurgicale des glioblastomes : les évolutions technologiques [Surgical management for glioblastoma: technological evolutions]. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2013;12(2):067-072.
- 55 Rosa MD, Fasano C, Panariello L, Scarano M, Belli G, Iannelli A, et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene*. mars 2000;19(13):1719.
- 56 Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J Neurosurg*. 2003 Sep;99(3):467-73.
- 57 Rouet M. La prise en charge du glioblastome chez un adulte nouvellement diagnostiqué : approche officinale [thèse]. Faculté de Pharmacie; 2022. Chapitre I; p. 21-33.
- 58 Lambert G. Evaluation préclinique de l'impact des facteurs HAF et HIF-2 sur la croissance des glioblastomes et leur réponse à la radiothérapie [thèse]. Normandie Université; 2018. NNT : 2018NORMC421. tel-01981772.
- 59 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW & Kleihues P (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica* 114, 97–109. doi: 10.1007/s00401-007-0243-4
- 60 Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C & Bouvier C (2008). Histological and molecular classification of gliomas. *Rev Neurol (Paris)* 164, 505–515.
- 61 Chung AS, Lee J, Ferrara N (2010) Targeting the tumour vasculature: Insights from physiological angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 10(7):505–514. doi.org/10.1038/nrc2868
- 62 Hong H, Chen F, Zhang Y, Cai W (2014) New radiotracers for imaging of vascular targets in angiogenesis-related diseases. *Adv Drug Deliv Rev* 76:2–20. doi.org/10.1016/j.addr.2014.07. 011
- 63 Carmeliet P, Jain RK (2011) Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 10(6):417–427. doi.org/10.1038/nrd3455
- 64 Ahir BK, Engelhard HH, Lakka SS. Tumor development and angiogenesis in adult brain tumor: Glioblastoma. *Mol Neurobiol*. 2020;57(5):2461-78. doi: 10.1007/s12035-020-01892-8.
- 65 Batchelor TT, Reardon DA, de Groot JF, Wick W, Weller M (2014) Antiangiogenic therapy for glioblastoma: current status and future prospects. *Clin Cancer Res* 20(22):5612–5619. doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0834
- 66 Vogt PK, Hart JR (2011) PI3K and STAT3: a new alliance. *Cancer Discov* 1(6):481–486. doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11- 0218
- 67 Assemat-Cubaynes A. Efficacité et tolérance du bévacizumab dans le glioblastome récidivant. Etude de l'effet du bévacizumab en IRM [thèse]. Limoges: Université de Limoges; 2018.
- 68 Habberstad AH, Lind-Landström T, Sundström S & Torp SH (2012). Primary human glioblastomas - prognostic value of clinical and histopathological parameters. *Clin Neuropathol* 31, 361–368.
- 69 Wiranowska M & Vrionis FD (2013). Gliomas: Symptoms, Diagnosis and Treatment Options. *Nova Science Publishers Inc.*
- 70 Perry A, Aldape KD, George DH, Burger PC. Small cell astrocytoma: an aggressive variant that is clinicopathologically and genetically distinct from anaplastic oligodendrogloma. *Cancer*. 2004;101(10):2318–26.

- 71 Kalogerak A, Tamiolakis D, Zoi I, Karvela-Kalogeraki I, Karvelas-Kalogerakis M, Segredakis J, et al. FNA Cytology in pediatric small cell glioblastoma. *Acta Biomed.* 2018;89(2):265–8.
- 72 Rayi A, Kobalka PJ. Histopathology of adult and pediatric glioblastoma. In: *Precision Molecular Pathology of Glioblastoma*. Springer; 2021. p. 67-89.
- 73 Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 408 p. (World Health Organization classification of tumours).
- 74 Kozak KR, Moody JS. Giant cell glioblastoma: a glioblastoma subtype with distinct epidemiology and superior prognosis. *Neuro-Oncology*. 2009;11(6):833–41.
- 75 Sugimoto K, Ideguchi M, Kimura T, Kajiwara K, Imoto H, Sadahiro H, et al. Epithelioid/rhabdoid glioblastoma: a highly aggressive subtype of glioblastoma. *Brain Tumor Pathol.* 2016;33(2):137–46.
- 76 Song X, Andrew Allen R, Terence Dunn S, Fung K-M, Farmer P, Gandhi S, et al. Glioblastoma with PNET-like components has a higher frequency of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and likely a better prognosis than primary glioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011;4(7):651–60.
- 77 Brat DJ, Scheithauer BW, Medina-Flores R, Rosenblum MK, Burger PC. Infiltrative astrocytomas with granular cell features (granular cell astrocytomas): a study of histopathologic features, grading, and outcome. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(6):750–7.
- 78 Vizcaino MA, Palsgrove DN, Yuan M, Giannini C, Cabrera-Aldana EE, Pallavajjala A, et al. Granular cell astrocytoma: an aggressive IDH-wildtype diffuse glioma with molecular genetic features of primary glioblastoma. *Brain Pathol.* 2019;29(2):193–204.
- 79 Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer cell*. 2006;9(3):157-173. Doi: 10.1016/j.ccr.2006.02.019
- 80 Verhaak RGW, Hoalldley KA, Purdom E, et al. An integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastome characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17(1):98. Doi:10.1016/j.ccr.2009.12.020
- 81 Sistac G. Glioblastome: etat des lieux 2018 [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Toulouse III Paul Sabatier; 2018.
- 82 Brouland Jean-Philippe, F. Hottinger Andreas. Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes : quels changements ? *Revue Medicale Suisse*. 6 nov 2022.
- 83 Cohen A, Holmen S, Colman H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mai 2013;13(5):345.
- 84 Assemat-Cubaynes A. Efficacité et tolérance du bevacizumab dans le glioblastome récidivant. Etude de l'effet du bevacizumab en IRM [thèse]. Limoges: Université de Limoges, Faculté de Médecine; 2018.
- 85 Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
- 86 Muir M, Gopakumar S, Traylor J, Lee S, Rao G. Glioblastoma multiforme: novel therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(7):555-68. doi: 10.1080/14728222.2020.1762568.
- 87 Chezeau L. Cellules souches cancéreuses et glioblastome: Etude du mode d'action d'un composé actif [Thèse d'exercice: Pharmacie]. Lorraine; 2015.

- 88 Guillaudeau A, Durand K, Pommepuy I, Robert S, Chaunavel A, Lacorre S, et al. Determination of EGFR Status in Gliomas: Usefulness of Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. Mai 2009;17(3):220.
- 89 Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma. *Cancer Biol Ther*. Sept 2008;7(9):1321-5.
- 90 Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K. Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et biologie. 9 nov 2012
- 91 Sanson M. Marqueurs tumoraux des gliomes. *J Neuroradiol*. 2016 ;43(2):74-74. Doi : 10.1016/j.neurad.2016.01.032
- 92 Suh JH, Park C-K, Park S-H. Alpha Internexin Expression Related with Molecular Characteristics in Adult Glioblastoma and Oligodendrolioma. *J Korean Med Sci*. avr 2013;28(4):593-601.
- 93 Orliac H. High-grade gliomas treated by three-dimensional conformal radiotherapy versus dynamic arc therapy: a bicentric prospective study of acute tolerance, neurocognitive functions and quality of life [These d'exercice: Medecine]. Limoges; 2018
- 94 Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res Treat*. 2015;3(1):8-23. Doi:10.14791/btrt.2015.3.1.8
- 95 Morsati MA, Malmstrom A LysiakM, et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget*. 2015;6(18):16663-16673
- 96 Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 134. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 381-97.
- 97 Bekralas H. Modalités thérapeutiques des glioblastomes et proposition d'un protocole national de prise en charge [thèse de doctorat]. Alger : Institut National d'Enseignement Supérieur en Sciences Médicales ; 2014
- 98 Salcman, M., 1980. Survival in glioblastoma: historical perspective. *Neurosurgery* 7, 435-439.
- 99 Lonjon M, Mondot L, Lonjon N, Chanalet S. Glioblastomes : chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie. Rapport 2010. Nice : Hôpital Pasteur, Université de Nice Sophia-Antipolis ; 2010.
- 100 Chang, S.M., Parney, I.F., Huang, W., Anderson, F.A., Asher, A.L., Bernstein, M., et al., 2005. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 293, 557-564
- 101 Gilard V, Tebani A, Dabaj I, Laquerrière A, Fontanilles M, Derrey S, Marret S, Bekri S. Diagnosis and Management of Glioblastoma: A Comprehensive Perspective. *J Pers Med*. 2021 Apr 01;11(4)
- 102 Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN et al. Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994;191:41-51.
- 103 Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE et al. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:915-928
- 104 Nelson SJ, Cha S. Imaging glioblastoma multiforme. *Cancer J*. 2003;9(2):134-145.
- 105 Verger A, Langen KJ. PET imaging in glioblastoma: use in clinical practice. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. Chapter 9.

- 106 Raemy A. Protocole de traitement du glioblastome (Guideline for glioblastoma) [Mémoire de Maîtrise en médecine]. Lausanne: Université de Lausanne; 2018
- 107 Podolsky-Gondim GG, Santos de Oliveira R, Carlotti Jr CG, Colli BO. Neurosurgical Approach to the Patient with Glioblastoma. In: [Éditeur(s)], editor(s). Precision Molecular Pathology of Glioblastoma. Springer; 2021. p. 35-53.
- 108 Schmitt JE, Stein JM. Radiographic Detection and Advanced Imaging of Glioblastoma. In: Brem S, Abdullah KG, editors. Glioblastoma. Philadelphia: Elsevier; 2016. Chapter 7. DOI: 10.1016/B978-0-323-47660-7.00007-0.
- 109 Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(10): 1989-98.
- 110 Majós C, Aguilera C, Alonso J, Julià-Sapé M, Castañer S, Sánchez JJ, et al. Proton MR Spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. Mars 2009; 30(3):544-51.
- 111 Stadlbauer A, Gruber S, Nimsky C, et al. Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high-spatial-resolution proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 238(3): 958-69.
- 112 Ricci PE, Dungan DH. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol*. 1 avr 2001;11(2):103-12.
- 113 Hlaihel C, Guilloton L, Honnorat J, Guyotat J, Cotton F. Suivi longitudinal en spectroscopie des gliomes de bas grade. *J Radiol*. 1 oct 2008;89(10):1233.
- 114 Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, Capelle L, Costalat R, Abud L, et al. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer*. Juin 2011;104(12):1854.
- 115 Galldiks N, Langen K-J. Amino acid PET—An imaging option to identify treatment response, post-therapeutic effects, and tumor recurrence? *Front Neurol*. 2016;7:120.
- 116 Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, Menjot de Champfleur N, Ferreira E, Fabbro M, et al. Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients. *Neuro-Oncol*. 2014 May 2;
- 117 Ohgaki H. Genetic pathways to glioblastomas. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 2005 Mar;25(1):1-7.
- 118 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5- year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):459-66.
- 119 Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project.
- 120 Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Kapczuk P, Fabiańska M, Gutowska I, et al. Epidemiology of Anthropometric Factors in Glioblastoma Multiforme—Literature Review. *Brain Sci*. 2021;11(1):116. doi: 10.3390/brainsci11010116.
- 121 Weller M, Felsberg J, Hartmann C, Berger H, Steinbach JP, Schramm J, et al. Molecular predictors of progression-free and overall survival in patients with newly

- diagnosed glioblastoma: a prospective translational study of the German Glioma Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5743–50.
- 122 Kumar N, Kumar P, Angurana SL, Khosla D, Mukherjee KK, Aggarwal R, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in patients of glioblastoma multiforme: A single institution experience. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(Suppl 1):S46-S55. doi: 10.4103/0976-3147.116455. PMID: 24174800.
- 123 Wang CH, Rockhill JK, Mrugala M, Peacock DL, Lai A, Jusenius K, et al. Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer Res.* 2009 Dec 1;69(23):9133–40.
- 124 Macyszyn L, Akbari H, Pisapia JM, Da X, Attiah M, Pigrish V, et al. Imaging patterns predict patient survival and molecular subtype in glioblastoma via machine learning techniques. *Neuro-Oncol.* 2015 Jul 16;
- 125 Amelot A. Étude de nouveaux facteurs pronostiques de la survie des patients atteints de glioblastome : mutation IDH et invasivité radiologique estimée par modélisation biophysique [Thèse pour le diplôme d'État de docteur en médecine]. Paris: Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes; 2016.
- 126 Baldock AL, Ahn S, Rockne R, Johnston S, Neal M, Corwin D, et al. Patientspecific metrics of invasiveness reveal significant prognostic benefit of resection in a predictable subset of gliomas. *PloS One.* 2014;9(10):e99057
- 127 Bonekamp D, Deike K, Wiestler B, Wick W, Bendszus M, Radbruch A, et al. Association of overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma with contrast-enhanced perfusion MRI: Comparison of intraindividually matched T1 - and T2 (\*) -based bolus techniques. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2015 Jul;42(1):87–96.
- 128 Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival. *J Neurosurg.* 2012;117(6):1032-8.
- 129 Luo C, Song K, Wu S, Hameed NUF, Kudulaitia N, Xu H, et al. The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. *Br J Neurosurg.* 2021 Jul 8 [Epub ahead of print]. doi: 10.1080/02688697.2021.1907306.
- 130 Gorlia T, van den Bent MJ, Hegi ME, Mirimanoff RO, Weller M, Cairncross JG, et al. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981- 22981/CE.3. *Lancet Oncol.* 2008 Jan;9(1):29–38.
- 131 Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, et al. Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta Neuropathol.* 2001 Apr; 101(4):311-20.
- 132 Karkavelas G, Mavropoulou S, Fountzilas G, Christoforidou V, Karavelis A, Foroglu G, et al. Correlation of proliferating cell nuclear antigen assessment, histologic parameters and age with survival in patients with glioblastoma multiforme. *Anticancer Res.* 1995 Mar-Apr;15(2):531-6.
- 133 Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D, Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma. *J Neurooncol.* 2007;85:339-43

- 134 Seidlitz, A., Siepmann, T., Löck, S. *et al.* Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastome multiforme. *Radiat Oncol* 10, 172 (2015). doi.org/10.1186/s13014-015-0478-5
- 135 Omuro A, Beal K, Gutin P, Karimi S, Correa DD, Kaley TJ, et al. Phase II study of bevacizumab, temozolomide, and hypofractionated stereotactic radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Oct 1;20(19):5023–31.
- 136 Minniti G, Salvati M, Arcella A, Buttarelli F, D’Elia A, Lanzetta G, et al. Correlation between O6-methylguanine-DNA methyltransferase and survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *J Neurooncol*. 2011 Apr;102(2):311–6.
- 137 Melhem JM, Detsky J, Lim-Fat MJ, Perry JR. Updates in IDH-Wildtype Glioblastoma. *Neurotherapeutics*. 2022. doi: 10.1007/s13311-022-01251-6. Epub ahead of print.
- 138 Szopa W, Burley TA, Kramer-Marek G, Kaspera W. Diagnostic and Therapeutic Biomarkers in Glioblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8013575. doi: 10.1155/2017/8013575
- 139 Kloosterhof NK, Bralten LBC, Dubbink HJ, French PJ, van den Bent MJ. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):83–91.
- 140 Hartmann C, Hentschel B, Simon M, Westphal M, Schackert G, Tonn JC, et al. Long-term survival in primary glioblastoma with versus without isocitrate dehydrogenase mutations. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Sep 15;19(18):5146–57.
- 141 Schmidt MC, Antweiler S, Urban N, Mueller W, Kuklik A, Meyer-Puttlitz B, et al. Impact of genotype and morphology on the prognosis of glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Apr; 61(4):321-8.
- 142 Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical practice *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun-Jul;164(6-7):595-604. doi: 10.1016/j.neurol.2008.04.002. Epub 2008 May 21. Review.
- 143 Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, Pham LD, Dorfman MV, Piscatelli N, et al. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Jan 1;10(1 Pt 1):228-33.
- 144 ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française). *Référentiel Glioblastome (grade IV OMS)*. Version du 01 janvier 2018. 66 pages
- 145 ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française). Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte. Taillandier L, Bauchet L, coordonnateurs. Actualisation du 21 décembre 2012. ANOCEF; 2012.
- 146 Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, Pan E, Brem S. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: A meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9:403-7
- 147 Berman JI, Berger MS, Chung SW, et al. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractographie assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging. *J Neurosurg* 2007;107(3):488–94.

- 148 Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, et al. Awake craniotomy to maximize glioma resection: methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg* 2015;24:1–15.
- 149 Weller M, Gorlia T, Cairncross JG, et al. Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma. *Neurology* 2011; 77(12):1156–64.
- 150 Balaña C, Capellades J, Teixidor P, Roussos I, Ballester R, Cuello M, et al Clinical course of high-grade glioma patients with a "biopsy-only" surgical approach: a need for individualised treatment. *Clin Transl Oncol.* 2007 Dec;9(12):797-803
- 151 Podolsky-Gondim GG, Oliveira RS, Carlotti Jr CG, Colli BO. Neurosurgical Approach to the Patient with Glioblastoma. In: Otero JJ, Becker AP, editors. *Precision Molecular Pathology of Glioblastoma*. Elsevier; 2016. Chapter 3. doi.org/10.1007/978-3-030-69170-7
- 152 J.-M Delmas, M Lalutte: gliomes de haut grade du sujet agé: place de la chirurgie. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Geriatrie* (2012) 12, 57-61.
- 153 Hervey-Jumper SL, Berger MS. Principles of Surgical Treatment. In: Brem S, Abdullah KG, editors *Glioblastoma*. Philadelphia, Elsevier; 2017. Chapter 12. DOI: 10.1016/B978-0-323-47660-7.00007-0.
- 154 Sarkiss CA, Rasouli JJ, Hadjipanayis CG. Intraoperative Imaging of Glioblastoma. In: Brem S, Abdullah KG, editors. *Glioblastoma*. Philadelphia: Elsevier; 2017. Chapter 14. DOI: 10.1016/B978-0-323-47660-7.00007-0.
- 155 Diaz RJ, Chen S, Kassi A, Komotar RJ, Ivan ME. Awake Craniotomy for Glioblastoma. In: Brem S, Abdullah KG, editors. *Glioblastoma*. Philadelphia: Elsevier; 2017. Chapter 13. DOI: 10.1016/B978-0-323-47660-7.00007-0.
- 156 Chacko AG, Thomas SG, Babu KS, et al. Awake craniotomy and electrophysiological mapping for eloquent area tumours. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:329–34.
- 157 Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, et al. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T. *Neurochirurgie* 2014;60(4):143–50.
- 158 Kubben PL, ter Meulen KJ, Schijns OE, et al. Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12(11):1062–70.
- 159 Napolitano M, Vaz G, Lawson TM, et al. Glioblastoma surgery with and without intraoperative MRI at 3.0T. *Neurochirurgie* 2014;60(4):143–50.
- 160 Pichierri A, Bradley M, Iyer V. Intraoperative magnetic resonance imaging-guided glioma resections in awake or asleep settings and feasibility in the context of a public health system. *World Neurosurg* X. 2019;3:100022. doi.org/10.1016/j.wnsx.2019.100022. Published 20 Feb 2019.
- 161 Hadjipanayis CG, Widhalm G, Stummer W. What is the surgical benefit of utilizing 5-aminolevulinic acid for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas? *Neurosurgery*. 2015; 77(5):663–73. doi.org/10.1227/NEU.00000000000000929.
- 162 Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence- guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 2006;7(5):392–401.

- 163 Wirth D, Snuderl M, Sheth S, Kwon CS, Frosch MP, Curry W. Identifying brain neoplasms using dye-enhanced multimodal confocal imaging. *J Biomed Opt.* 2012;17:026012.
- 164 Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term followup of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:269—75 [discussion 275].
- 165 Roux A, Pallud J. Place de la chimiothérapie in situ dans les glioblastomes de l'adulte [In situ chemotherapy wafer implantation for glioblastomas in adult patients]. *Neurochir Prat.* 2019. doi.org/10.1016/j.banm.2019.12.007
- 166 Raza SM, Lang FF, Aggarwal BB, Fuller GN, Wildrick DM, Sawaya R. Necrosis and glioblastoma: a friend or a foe? A review and a hypothesis. *Neurosurgery* 2002;51:2–12 [discussion: 3]
- 167 Clavier JB, Voirin J, Kehrli P, Noël G. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des gliomes de haut grade : une revue de la littérature [Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas]. *Cancer Radiother.* 2010. doi: 10.1016/j.canrad.2010.03.021.
- 168 Dervishi E, Aubry JF, Delattre JY, Boch AL. La thérapie par ultrasons focalisés : état actuel et applications potentielles en neurochirurgie [Focused ultrasound therapy: Current status and potential applications in neurosurgery]. *Neurochirurgie.* 2013. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.06.005.
- 169 Liu HL, Hua MY, Yang HW, Huang CY, Chu PC, Wu JS, et al. Magnetic resonance monitoring of focused ultrasound/magnetic nanoparticle targeting delivery of therapeutic agents to the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;15205–10.
- 170 Mohammadi AM, Hawasli AH, Rodriguez A, et al. The role of laser interstitial thermal therapy in enhancing progression-free survival of difficult-toaccess high-grade gliomas: a multicenter study. *Cancer Med* 2014;3(4):971–9.
- 171 Silva D, Sharma M, Belszarri T, Barnett GH. Minimally Invasive Targeted Therapy for Glioblastoma: Laser Interstitial Thermal Therapy. In: Brem S, Abdullah KG, editors. *Glioblastoma*. Philadelphia: Elsevier; 2017. Chapter 15.
- 172 Badenes R, Prisco L, Maruenda A, Taccone FS. Criteria for intensive care admission and monitoring after elective craniotomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(5):540–5. doi. org/10.1097/ACO.0000000000000503.
- 173 De la Garza-Ramos R, Kerezoudis P, Tamargo RJ, Brem H, Huang J, Bydon M. Surgical complications following malignant brain tumor surgery: an analysis of 2002–2011 data. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;140:6–10. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.11.005>.
- 174 Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G ; ESMO Guidelines Working Group. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v190-3.
- 175 Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1583-8.

- 176 Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-26.
- 177 Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S et al. Association of FrenchSpeaking NeuroOncologists. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-35
- 178 Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, Hentati D, Guedes de Castro D, Dyttus-Cebulok K, Drodge S, Ghosh S, Jeremić B, Rosenblatt E, Fidarova E. International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4145-50.
- 179 Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, Fay M, Nishikawa R, Cairncross JG, Roa W, et al. Short-Course Radiation plus temozolomide in Elderly Patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-37
- 180 Noël G, Antoni D, Barillot I, Chauvet B. Délinéation des organes à risque et contraintes dosimétriques [Delineation of organs at risk and dose constraints]. In: Recorad. Chapitre 6. *Cancer Radiother.* 2016. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.032
- 181 Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, et al. Phase II Study of ShortCourse Radiotherapy Plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients With Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):93-9
- 182 McDonald MW, Shu HK, Curran WJ Jr, Crocker IR. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jan 1;79(1):130-6.
- 183 Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *The New England Journal of Medicine.* 2005;352;10:997-1003.
- 184 Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, et al. Patterns of care for 1,602 patients with newly diagnosed glioblastoma (ASCO 2015). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr e13005)
- 185 Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):699-708.
- 186 Stupp R, Taillibert S,, Kanner A A, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, Taylor LP, Lieberman F, Silvani A, Fi ?k KL, Barnett GH, Zhu JJ, Henson JW, Engelhard HH, Chen TC, Tran DD, Sroubek J, Tran ND, Hottinger AF, Landolfi J, Desai R, Caroli M, Kew Y, Honnorat, J, Idbaih A. Incidence Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma A Randomized Clinical Trial; *JAMA.* 2015;314(23):2535-2543
- 187 Li Y, Li A, Glas M, Lal B, Ying M, Sang Y, Xia S, Trageser D, Guerrero-Cázares H, Eberhart CG, Quiñones-Hinojosa A, Scheffler B, Laterra J. c-Met signaling induces a reprogramming network and supports the glioblastoma stem-like phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jun 14;108(24):9951-6

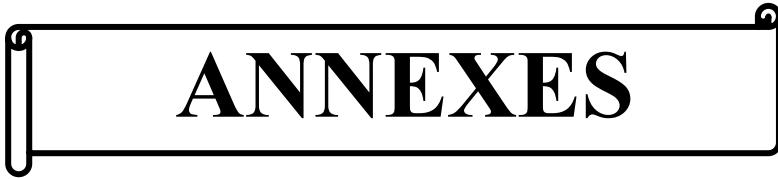
- 188 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:459-66.
- 189 Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-26.
- 190 Raemy Anton. Protocole de traitement du glioblastome [Memoire de maitrise en medecine]. Lausanne; 2018.
- 191 Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England Journal of Medicine.* 2014;370:709-722:709-22.
- 192 Vauleon E, Avril T, Collet B, Mosser J, Quillien V. Overview of Cellular Immunotherapy for Patients with Glioblastoma [Internet]. *Journal of Immunology Research.* 2010
- 193 Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science.* 3 avr 2015; 348 (6230):62-8.
- 194 Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med.* janv 2007;13(1):84-8.
- 195 Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 3 avr 2015;348(6230):56-61.
- 196 Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can J Neurol Sci.* 2010; 37:36-42
- 197 Wen PY, Norden AD, Drappatz J, Quant E. Response Assessment Challenges in Clinical Trials of Gliomas. *Curr Oncol Rep* 2010; 12:68–75
- 198 Hundsberger T, Hottinger AF, Roelcke U, Roth P, et al. Patterns of care in recurrent glioblastoma in Switzerland: a multicentre national approach based on diagnostic nodes. *J Neurooncol.* 2016 Jan;126(1):175-83
- 199 Pallud J, Audureau E, Noel G, Corns R, et al. Long-term results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro Oncol.* 2015 Dec;17(12):1609-19.
- 200 Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010;28:3048-53
- 201 Antoni D, Jastaniah Z, Haoming QC, Gaultier C, Ahle G, Couchot J, Atlani D, Schott R, Clavier JB, Srour R, Chaussemy D, Noël G. Patterns of relapse in patients with high grade glioma receiving combined treatments including stereotactic re-irradiation for a first relapse. *Cancer Radiother.* 2016 Jun;20(4):282-91.
- 202 Wen PY, Schiff D, Cloughesy TF, Reardon DA, et al. It is time to include patients with brain tumors in phase I trials in oncology. *J Clin Oncol.* 2011; 20;29(24):3211-3
- 203 Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Mar;99:389-408

- 204 Neyns B, Chaskis C, Joosens E et al. A multicenter cohort study of dose-dense Temozolomide Cancer Invest. 2008;26:269-277.
- 205 Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U et al. Efficacy and tolerability of Temozolomide in alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. J Clin Oncol. 2007;25:3357- 61.
- 206 Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol. 2010;28(12):2051-7.
- 207 Tazdait M. Evaluation radiologique dans le cancer bronchique non a petites cellulesmetastatique sous anti-PD1 et anti-PD-L1: comparaison des criteres RECIST 1.1,irRECIST et iRECIST [These d' exercice: Medecine]. Paris Descartes; 2017.
- 208 Barthelemy N, Gennigens C, Scholtes F, Tshibanda L, Otto B, Piret P, et al. LE TRAITEMENT MULTIDISCIPLINAIRE DU GLIOBLASTOME. Revue Medicale de Liege. 2014;69:68.
- 209 Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neurooncology working group. J Clin Oncol. 2010;28(11):1963-72.
- 210 Darmon I. Les effets secondaires possibles de la radiotherapie - Avis d' expert. Institut de Radiotherapie et de Radiochirurgie H. Hartmann | SENY. 2021
- 211 Onda K , Tanaka R, Takahashi H , Takeda N, Ikuta F. cerebral glioblastoma with cerebro spinal fluid dissemination ; a clinicopathological study of 14 cases examined by complete autopsy. neurosurgery 1989 : 25 : 533-540
- 212 Poisson M , Stragliotto G , Davila G , Duyckaerts ch , Delattre J et al. les meningites gliomatueuses des tumeurs hemispheriques. étude de 22 cas chez l'adulte . Rev neurol 1995 : 151 : 177-189
- 213 Bigner DD , MC Lendon RE , Bruner JM et al. growth and dissemination of central neuroepithelial tumors. pathology of tumors of the nervous system, Russel DS , Rubinstein LJ. sixth edition oxford university press. new york 1998 : vol 1 : 511-528
- 214 Newton HB, Walker RW et al . extra neural metastases of intra cranial glioblastoma multiforme to the peritoneal cavity . cancer 1992 : 69 : 2149-2153
- 215 Hoffman JH Duffner PK. extraneural metastases of central nervous system tumors. cancer 1985 : 56 : 1778-1782
- 216 Pasquier B , pasquier D , panh NH, couderc P. extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomes. Clinicopathological study of two cases review of the literature. cancer 1980 : 45 : 112-125
- 217 Fekete B, Werlenius K, Örndal C, Rydenhag B. Prognostic factors for glioblastoma patients--a clinical population-based study. Acta Neural Scand. 2016;55(3):363-8. doi: 10.1111/ane.12481
- 218 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 Neurochir (Wien). 2007 Mar;149(3):245-52; discussion 252-3. doi: 10.1007/s00701-006-1092-y. Epub 2007 Feb 2. PMID: 17273889.

- 219 Cheo ST, Lim GH, Lim KH, Tan WL. Glioblastoma multiforme outcomes of 107 patients treated in two Singapore institutions. *Singapore Med J*. 2017;58(1):41-45. doi: 10.11622/smedj.2016044.
- 220 Walker, E. V., Zhou, Y., Wu, Y., Liu, J., Climans, S. A., Davis, F. G., & Yuan, Y. (2023). L'incidence et la prévalence des tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) au Canada (2010–2017), et la survie des patients diagnostiqués avec des tumeurs du SNC (2008–2017). *Current Oncology*, 30(4), 4311-4328. doi.org/10.3390/currongcol30040329
- 221 Fabbro-Peray P, Zouaoui S, Darlix A, Fabbro M, Pallud J, Rigau V, et al. Association of patterns of care, prognostic factors, and use of radiotherapy–temozolomide therapy with survival in patients with newly diagnosed glioblastoma: a French national population-based study. *J Neurooncol*. 2019
- 222 Brodbet A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP; UK National Cancer InformationNetwork Brain Tumor Group. Glioblastoma in England: 2007-2011. *Eur J Cancer*. 2015 Mar; 51(4): 533-42 doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.014
- 223 Chang SM, parney LF, Huang W, Anderson FA, Asher AL, Bernstein M et al. patterns of care foradults with newly diagnosed malignant glioma *JAMA* 2005 : 293 : 557-564
- 224 Belghali MY, Ba-M'hamed S, Admou B, Brahimi M, Khouchani M. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des patients atteints de glioblastome cérébral : série de cas pris en charge au centre d'oncohématologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech en 2016 et 2017. *Pan African Medical Journal*. 2021;39:191. doi: 10.11604/pamj.2021.39.191.28298
- 225 UZUKA T et al, Effectiveness of Maximal Safe Resection for Glioblastoma Including Elderly and Low Karnofsky Performance Status Patients: Retrospective Review at a Single Institute. *Neurologia medico-chirurgica*. 2012;52(8):573-580
- 226 A. Thomas, S. Tran, L. El Houari, A. Seyve, F. Bielle, et al.. Prognosis of glioblastoma patients improves significantly over time interrogating historical controls. *European Journal of Cancer*, 2024, 202, pp.114004. ff10.1016/j.ejca.2024.114004ff. ffhal-04627071f
- 227 Bauchet L, Mathieu –Daudé H, Fabbro – peray P, Rigau V, chinot O et al . oncological patterns of care and out come for 952 patients with newly diagnosed glioblastoma in 2004 . *neuro oncol* 2010
- 228 Ahmadloo N, Kani AA, Mohammadianpanah M, Nasrolahi H, Omidvari S, Mosalaei A, Ansari M. Treatment outcome and prognostic factors of adult glioblastoma multiforme. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2013 Mar;25(1):21-30. doi:10.1016/j.jnci.2012.11.001
- 229 Liang, J., Lv, X., Lu, C. et al. Prognostic factors of patients with Gliomas – an analysis on 335 patients with Glioblastoma and other forms of Gliomas. *BMC Cancer* 20, 35 (2020). doi.org/10.1186/s12885-019-6511-6
- 230 Alimohammadi, E., Bagheri, S.R., Sadeghsalehi, A. et al. Correction to: Prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme: focus on the pathologic variants. *Acta Neurol Belg* 120, 1497 (2020). doi.org/10.1007/s13760-019-01190-8

- 231 Rosati A, Tomassini A, Pollo B, Padovani A, Bonetti B, et al. epilepsy in cerebral glioma : timing appearance and histological correlations. *J neuro oncol* 2009 ; 3 : 395 - 400
- 232 Piette C, Munaut C, Foidart JM, Dreprez M et al. treating gliomas with glucocorticoids : from beo / side to bench. *Acta neuropath* 2006 : 6 : 651-664
- 233 Pace A, Bove L, Innocenti P, carapella CM, Raus L, Janodolo B et al. epilepsy and gliomas : incidences and treatment in 119 patients . *J Exp clin cancer Res* 1998 : 4 : 479 -482
- 234 Laws E, parney I, Huang W, Anderson F, Berger M, Chang S et al. survival following surgery and prognostic factors recently diagnosed malignant gliomas : data form the glioma out comes project. *J neurosurg* 2003 : 99: 467-47
- 235 Millward CP, Brodbelt AR, Haylock B, Zakaria R, Baborie A, Crooks D, et al. The impact of MGMT methylation and IDH-1 mutation on long-term outcome for glioblastoma treated with chemoradiotherapy. 2016 Oct;158(10):1943-1953. doi:10.1007/s00701-016-2928-8
- 236 Luo C, Song K, Wu S, Hameed NUF, Kudulaiti N, Xu H, Qin ZY, Wu JS. The prognosis of glioblastoma: a large, multifactorial study. *Br J Neurosurg*. 2021 Oct;35(5):555-561. doi: 10.1080/02688697.2021.1907306. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34236262.
- 237 Christians, A., Adel-Horowski, A., Banan, R. et al. The prognostic role of IDH mutations in homogeneously treated patients with anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *acta neuropathol commun* 7, 156 (2019). doi.org/10.1186/s40478-019-0817-0
- 238 Helseth R, Helseth E, Johannessen TB, Langberg CW, Lote K, Rønning 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 Sep;122(3):159–167. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01350.x
- 239 AC Carpentier. La chirurgie des gliomes cérébraux. *Cancer/ Radiothérapie* (2008), 12 : 676–686
- 240 Buszek SM, Al Feghali KA, Elhalawani H, Chevli N, Allen PK, Chung C. Optimal Timing of Radiotherapy Following Gross Total or Subtotal Resection of Glioblastoma: A Real-World Assessment using the National Cancer Database. 2020 Dec 1;10(1):4926. doi:10.1038/s41598-020-61701-z.
- 241 Adeberg S, Bostel T, Harrabi S, Bernhardt D, Welzel T, Wick W, Debus J, Combs SE. Impact of delays in initiating postoperative chemoradiation while determining the MGMT promoter-methylation statuses of patients with primary glioblastoma. *BMC Cancer*. 2015 Jul 30;15:558. doi:10.1186/s12885-015-1545-x
- 242 Sun MZ, Oh T, Ivan ME, Clark AJ, Safaee M, Sayegh ET, et al. Survival impact of time to initiation of chemoradiotherapy after resection of newly diagnosed glioblastoma. *J Neurosurg*. 2015 May;122(5):1144–1150. doi:10.3171/2014.9.JNS14193
- 243 Al-Holou WN, Hodges TR, Everson RG, Freeman J, Zhou S, Suki D, Rao G, Ferguson SD, Heimberger AB, McCutcheon IE, Prabhu SS, Lang FF, Weinberg JS, Wildrick DM, Sawaya R. Perilesional Resection of Glioblastoma Is Independently Associated With

- Improved Outcomes. *Neurosurgery*. 2020 Jan 1;86(1):112-121. doi: 10.1093/neuros/nyz008. PMID: 30799490; PMCID: PMC8253299
- 244 Müther M, Stummer W. Commentary: Perilesional Resection of Glioblastoma is Independently Associated With Improved Outcomes. *Neurosurgery*. 2020 Jun 1;86(6):E570-E571. doi: 10.1093/neuros/nyaa045. PMID: 32109287.
- 245 Bloch O, Han SJ, Cha S, Sun MZ, Aghi MK, McDermott MW, Berger MS, Parsa AT. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article. *J Neurosurg*. 2012 Dec;117(6):1032–1038. doi:10.3171/2012.9.JNS12504. Epub 2012 Oct 5.
- 246 G. Filippini, C. Falcone, A. Boiardi, G. Broggi, M.G. Bruzzone, D. Caldironi, *et al.* Prognostic factors for survival in 676 consecutive patients with newly diagnosed primary glioblastoma *Neuro-oncol*, 10 (2008), pp. 79-87
- 247 L. Li, T.S. Quang, E.J. Gracely, J.H. Kim, J.G. Emrich, T.E. Yaeger, *et al.* A Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor radioimmunotherapy in the treatment of glioblastoma multiforme *J Neurosurg*, 113 (2010), pp. 192-198
- 248 D. C. Shrieve, E. Alexander 3rd, P.M. Black, P.Y. Wen, H.A. Fine, H.M. Kooy, J.S. Loeffler Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome *J Neurosurg*, 90 (1999), pp. 72-77
- 249 Zhou, Z., Yuan, J., Chen, H. *et al.* Prognostic nomogram for glioblastoma (GBM) patients presenting with distant extension: a seer-based study. *J Cancer Res Clin Oncol* 149, 11595–11605 (2023). doi.org/10.1007/s00432-023-05049-7
- 250 Korshunov A, Sycheva R, Golanov A, *et al.* Genetically distinct and clinically relevant subtypes of glioblastoma defined by array-CGH. *Acta Neuropathol*. 2006 Dec;111(5):465–472. doi:10.1007/s00401-006-0057-9
- 251 Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, Nakazato Y, Inoue T, Kanamori M, *et al.* Long-term survivors of glioblastoma: clinical features and molecular analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(11):1349-58.
- 252 Briceno N, Vera E, Komlodi-Pasztor E, Abdullaev Z, Choi A, Grajkowska E, Kunst T, Levine J, Lindsley M, Fernandez K, Reyes J, Boris L, Burton E, Panzer M, Polskin L, Penas-Prado M, Pillai T, Theeler BJ, Wu J, Wall K, Papanicolaou-Sengos A, Quezado M, Smirniotopoulos J, Aldape K, Armstrong TS, Gilbert MR. Long-term survivors of glioblastoma: Tumor molecular, clinical, and imaging findings. *Neurooncol Adv*. 2024 Feb 8;6(1):vdae019. doi: 10.1093/noajnl/vdae019. PMID: 38420614 PMCID: PMC10901543.



## ANNEXES

## Annexes

## Fiche technique : GLIOBLASTOME

## Identité :

Age :

Sexe :

Date d'entrée :

## Antécédents :

Chirurgicaux : récidive oui  non

## Données cliniques :



- Troubles des fonctions supérieures : oui  non

Si oui ; langage  mémoire  comportement

### Etat général : indice de KARNOVSKY :

## Données paracliniques :

- TDM : qui  non

Côté : droit  gauche

Nombre : unique  multiple

Localisation : .....

- IRM : qui  non

Coté : droit  gauche

Nombre : unique  multiple

## Annexes

Localisation :.....

- Spectro : oui  non

## Prise en charge thérapeutique :

- Médical :

Traitement anticonvulsivant : Préventif

Curatif

Traitement anti-oedème : Corticoides □

Clueórol

- ### • Chirurgical :

## Exérèse macroscopiquement totale

Exérèse sub-totale

Biopsie

## Suites opératoires :

- Scanner cérébral 48 à 72h oui  non
  - Séjour en réanimation oui  non
  - Suites simples oui  non
  - Suites compliquées oui  non

Sj oui.

## Déficit neurologique

## Complications hémorragiques □

## Complications infectieuses □

## Œdème post opératoire

- Traitement adjuvant :

## Radiothérapie seule □

## Chimiothérapie seule □

## Radiochimiothérapie □

## Traitements antiangiogéniques □

## Annexes

Aucun

Anatomie pathologique :

Glioblastome de Novo

Glioblastome secondaire

IDH1 muté

IDH1 non muté

P53 +

P53 -

MGMT +

MGMT -

EGFR +

EGFR -

Evolution :

- A court terme :

Amélioration de l'état neurologique

Aggravation de l'état neurologique

Etat stationnaire

Imprécise

Décès

- A long terme :

• Récidive oui  non

Si oui, délai : .....

• Décès oui  non

Survie : .....

Imprécise

## Annexes

# REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

WILAYA DE BEJAIA  
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BEJAIA  
SERVICE DE NEUROCHIRURGIE

## **DECHARGE POUR INTERVENTION CHIRURGICALE**

Je soussigné,

MR (Mme) : .....

NE LE:.....

ADRESSE : .....

Après avoir pris connaissance :

1- Des risques et des complications liées à l'anesthésie (allant des complications mineures jusqu'aux complications majeures).

## 2- Des complications et des séquelles de la chirurgie.

Autorise l'équipe de neurochirurgie à pratiquer tout geste chirurgical jugé utile sur la santé de :

## Empreinte digitale :

N PIN ou PC :

Délivré le :

à :

L'interessé (e) :

## FAIT A BEJAIA LE :

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le glioblastome constitue la tumeur cérébrale primitive la plus fréquente et la plus redoutable chez l'adulte, conservant un pronostic sombre avec une récidive quasi-systématique dans un délai médian de 6 à 9 mois. Cette évolution péjorative inexorable souligne la nécessité impérieuse d'identifier et de caractériser précisément les facteurs pronostiques influençant l'histoire naturelle de la maladie et la réponse aux traitements. L'objectif de notre étude était de décrire et d'identifier les facteurs pronostiques de cette pathologie.

**Matériel et Méthodes :** Notre travail est une étude prospective incluant 100 patients atteints de glioblastome diagnostiqués pris en charge entre 2021 et 2024. Les données cliniques (âge, sexe, performance status), radiologiques (localisation, taille, caractères IRM), chirurgicales (étendue de résection) et moléculaires (statuts IDH, MGMT) ont été analysées. Le traitement adjuvant comprenait la radiochimiothérapie concomitante selon le protocole de Stupp,. L'analyse statistique a utilisé les méthodes de Kaplan-Meier pour les courbes de survie et les tests du log-rank pour les comparaisons.

**Résultats :** L'âge médian était de 54 ans avec une prédominance masculine (sex-ratio 2.8). La survie globale médiane était de 18 mois. En analyse univariée, l'âge jeune (< 65 ans), un bon performance status (Karnofsky  $\geq 70$ ), la résection totale, la mutation IDH, la méthylation du promoteur MGMT et la radiochimiothérapie concomitante étaient associés à une meilleure survie ( $p < 0,05$ ). Les patients avec mutation IDH présentaient une survie médiane de 2-44 mois avec 75,6% de survie à 24 mois, contre 33,8% pour les IDH non mutés. Le statut MGMT méthylé était associé à une survie médiane de 2-37 mois avec 58,6% de survie à 24 mois. La radiochimiothérapie concomitante offrait une survie médiane de 3-44 mois avec 89,7% et 61,2% de survie à 12 et 24 mois respectivement.

**Conclusion :** L'évaluation des facteurs pronostiques dans la prise en charge thérapeutique des glioblastomes représente un enjeu majeur de la neuro-oncologie moderne. Notre travail démontre l'importance de l'identification précoce et précise de ces facteurs pour optimiser la stratification thérapeutique et améliorer le pronostic des patients.

Mots-clés : Glioblastome - Facteurs pronostiques - Biomarqueurs moléculaires - IDH - MGMT - Radiochimiothérapie - Survie - Médecine personnalisée - Neuro-oncologie

## ABSTRACT

**Introduction:** Glioblastoma constitutes the most frequent and most formidable primary brain tumor in adults, maintaining a dismal prognosis with almost systematic recurrence within a median time of 6 to 9 months. This inexorable pejorative evolution underlines the imperative need to identify and precisely characterize prognostic factors influencing the natural history of the disease and response to treatments. The objective of our study was to describe and identify the prognostic factors of this pathology.

**Material and Methods :** Our work is a prospective study including 100 patients with glioblastoma diagnosed and managed between 2021 and 2024. Clinical data (age, sex, performance status), radiological (location, size, MRI characteristics), surgical (extent of resection) and molecular (IDH, MGMT status) were analyzed. Adjuvant treatment included concomitant radiochemotherapy according to the Stupp protocol. Statistical analysis used Kaplan-Meier methods for survival curves and log-rank tests for comparisons.

**Results:** The median age was 54 years with a male predominance (sex ratio of 2.8). The median overall survival was 18 months. In univariate analysis, young age (< 65 years), good performance status (Karnofsky  $\geq 70$ ), total resection, IDH mutation, MGMT promoter methylation and concomitant radiochemotherapy were associated with better survival ( $p < 0.05$ ). Patients with IDH mutation had a median survival of 2-44 months with 75.6% survival at 24 months, versus 33.8% for IDH wild-type. MGMT methylated status was associated with a median survival of 2-37 months with 58.6% survival at 24 months. Concomitant radiochemotherapy offered a median survival of 3-44 months with 89.7% and 61.2% survival at 12 and 24 months respectively.

**Conclusion:** The evaluation of prognostic factors in the therapeutic management of glioblastomas represents a major challenge in modern neuro-oncology. Our work demonstrates the importance of early and precise identification of these factors to optimize therapeutic stratification and improve patient prognosis.

Keywords: Glioblastoma - Prognostic factors - Molecular biomarkers - IDH - MGMT - Radiochemotherapy - Survival - Personalized medicine - Neuro-oncology